REUMATO MINAS

Edição 01

RISCO CARDIOVASCULAR EM DOENÇAS REUMÁTICAS

página 15

Doença Relacionada a IgG4

página 20

Seja sócio da Sociedade Mineira de Reumatologia!

Tenha vantagens exclusivas como associado.

Saiba mais em:

ammg.org.br

Secretaria da Sociedade Mineira de Reumatologia:

(31) 3247-1613

Entre em contato:

smmg@ammgmail.org.br

A Origem

Queridos colegas,

Foi com grande entusiasmo e espírito inovador que cheguei à diretoria da Sociedade Mineira de Reumatologia (SMR), mas ao mesmo tempo assumindo o desafio de manter o nível de excelência das gestões de diretorias anteriores.

Estamos trabalhando no sentido de promover a reumatologia mineira em todo o estado e também em âmbito nacional, promovendo, participando e apoiando eventos científicos na capital, valorizando as regionais do interior do nosso estado e os nossos associados. Pretendemos manter a divulgação da especialidade através das nossas redes sociais e do novo site da SMR, que está sendo atualizado e modernizado.

Há muito a reumatologia de Minas merecia uma revista, a qual foi idealizada com muito carinho e, graças a união de forças, conseguimos a realização de um sonho que hoje se materializa através da Reumato Minas. Gostaria de agradecer à Dra. Maria Fernanda, que aceitou o desafio de coordenar a nossa revista, assim como a todos os colaboradores que se disponibilizaram e permitiram a concretização deste projeto.

Espero que gostem da leitura!
Um grande abraço a todos.

Viviane Angelina de Souza
Presidente da Sociedade Mineira de Reumatologia 2019-2020

Boas-vindas da editora

É com muita honra e alegria que abraço o projeto da revista da Sociedade Mineira de Reumatologia (SMR) , a Reumato Minas. O objetivo é promover um espaço para os reumatologistas mineiros e os colegas de todo Brasil trazendo atualizações, revisões, casos clínicos e muito mais. Nessa primeira edição os assuntos são variados e atuais.

A história da SMR aqui está escrita por um dos mais experientes e queridos reumatologistas do estado, Dr. Paulo Madureira. Em todas as edições contaremos com a participação do ilustre reumatologista, Dr. Achiles Cruz, em uma seção intitulada TOP TEN e que trará 10 artigos comentados, recém publicados e de importância para nossa prática.

Nesse primeiro exemplar, abordamos em artigo de revisão, o risco cardiovascular nas doenças reumáticas e o tema de atualização é doença relacionada à IgG4. Todos os números contarão com um caso clínico comentado e com um caso de imagem. Sintam-se à vontade em enviar sugestões de temas e de novas sessões para a revista. A Reumato Minas é nossa e feita para todos os reumatologistas!

Obrigada

Maria Fernanda Guimarães

Índice

3 **A ORIGEM**
Viviane Angelina de Souza

3 **BOAS-VINDAS DA EDITORA**
Maria Fernanda Guimarães

5 **NOSSA HISTÓRIA**
BREVE HISTÓRICO DA SOCIEDADE MINEIRA DE REUMATOLOGIA

7 **CASO CLÍNICO**
AORTITE SIFILÍTICA SIMULANDO ARTERITE DE TAKAYASU

9 **IMAGEM**
DOENÇA DE PAGET ÓSSEA

10 **TOP TEN**
Achiles de Almeida Cruz Filho

15 **REVISÃO**
RISCO CARDIOVASCULAR E DOENÇAS REUMÁTICAS

20 **ATUALIZAÇÃO**
DOENÇA RELACIONADA A IgG4

Agenda 2019 | Save the date

• Simpósio de Lúpus Eritematoso Sistêmico de Divinópolis. 10 e 11 de maio - Hotel Verona Tower, Divinópolis/MG
• XXII Jornada Centro-Oeste e XI Jornada Capixaba de Reumatologia. 27 a 29 de junho - Hotel Golden Tulip, Vitória/ES
• XI Jornada Mineira de Reumatologia. 2 e 3 de Agosto - Sicepot, Belo Horizonte/MG

EDITORIAL

DIRETORIA 2019 - 2020

Presidente: Viviane Angelina de Souza
Vice - presidente: Mariana Peixoto Guimarães
Diretora Científica: Ana Flávia Madureira de Pádua
Tesoureiro: Rafael de Oliveira Fraga
Secretária Geral: Cláudia Lopes Santoro Neiva
Secretária Adjunta: Maria Fernanda Guimarães
Revisores da revista: Reginaldo Botelho Teodoro e Ricardo da Cruz Lage

Breve histórico da Sociedade Mineira de Reumatologia

PAULO MADUREIRA DE PÁDUA

A reumatologia mineira, no início da década de 50, era exercida por médicos interessados nas doenças reumáticas, especialmente os Drs. Caio Benjamin Dias, Geraldo Guimarães Gama, Márcio de Lima Castro, Delcides de Oliveira Baumgratz e Javert de Barros. Em 10 de janeiro de 1955, às 21 horas, um grupo de médicos se reuniu na sede da Associação Médica de Minas Gerais (AMMG) e fundou a Sociedade Mineira de Reumatologia (SMR), estabelecendo como sede a AMMG. A ata foi assinada pelo Prof. Caio Benjamin Dias, assim como os demais participantes da reunião de fundação da SMR: Domingos Peres Furletti (presidente da mesa), Geraldo G. Gama, Pedro M. Salles, Armando Greco, Orion Bastos, Antônio do Monte Furtado Neto, L. Bogllilo, Joaquim R. Cançado, Nicolau Cardoso Miranda, Lourival Veloso, Moisés Chuster, José Henrique Mata Machado e José Caetano. Nesta ocasião, foi então eleita a primeira diretoria da SMR, tendo como presidente o Dr. Caio Benjamin Dias (16 votos), como vice-presidente o Dr. José Henrique M. Machado (10 votos), como primeiro secretário o Dr. Javert de Barros (9 votos) e como tesoureiro o Dr. José Nogueira Filho (12 votos).

Interessante que essa diretoria fez um estatuto provisório estabelecendo que poderiam ser sócios efetivos da SMR os médicos com exercício da profissão

em Minas Gerais, sócios beneméritos e pessoas de comprovada idoneidade que fizessem donativo de real valor à SMR. O artigo 10 deste estatuto provisório estabelecia que a associação far-se-ia mediante proposta escrita por sócio efetivo. O estatuto estabeleceu que cada mandato deveria ter duração de um ano e que a Assembleia Geral Extraordinária poderia ser convocada pela diretoria, com a presença de um terço dos sócios efetivos e quites. Em seguida, foi redigido um anteprojeto de estatuto da SMR, estabelecendo suas finalidades, atribuições da diretoria e dos sócios, convocações de assembleias gerais e de eleições, além das disposições gerais.

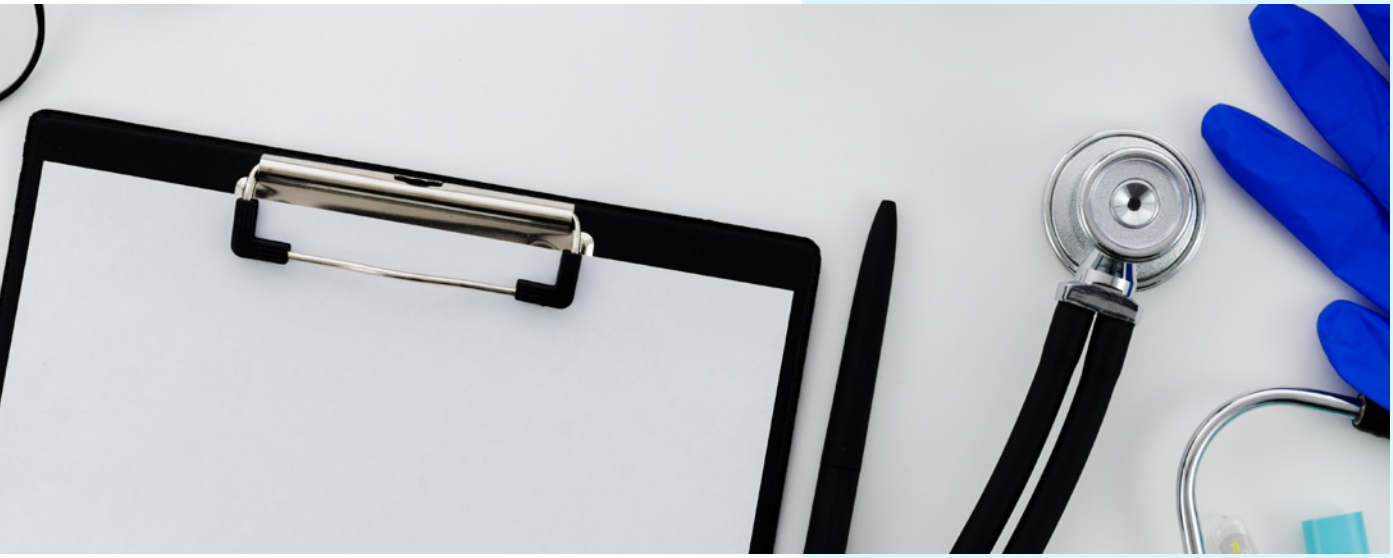
Pedro Dumond Salles e Silva foi um grande impulsionador da medicina e da reumatologia em Minas Gerais. Era muito amigo do Prof. Pedro Nava, mineiro de Juiz de Fora, que morava no Rio de Janeiro e o ajudou muito nessa tarefa. Há poucos dias telefonou-me uma senhora, Maria Adélia Salles, filha de Pedro Salles, que me esperava no apartamento dela para conversarmos sobre a vida dele e sobre sua amizade com Pedro Nava e Caio B. Dias. Ofereceu-me alguns escritos importantes de Pedro Salles e Pedro Nava, os quais disponibilizo para a biblioteca da SMR.

Após esse período inicial de normatização, a SMR tem tido reuniões regulares, altamente produtivas e já realizou três Congressos Brasileiros de Reumatologia: em 1964, sob a presidência de Geraldo G. Gama, em 1981, do qual eu fui presidente e, mais recentemente, em 2014, sob a presidência da Dra. Maria Vitória Quintero. Em 1959 foi criada a disciplina de reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Em 1971, sob a presidência de Wires, é regulada a tabela de honorários médicos perante a Mediminas e o credenciamento de reumatologistas pelo então Instituto Nacional de Seguridade Social (INSS). Em 1980, quando fui presidente, foi realizado o registro da SMR junto ao Conselho Nacional de Registro Social e no dia 14 de setembro de 1980 aconteceu a modificação do estatuto da SMR. A especialidade já estava bem estabelecida e em 1993, a Academia Brasileira de Reumatologia se reuniu no Ritz Plaza Hotel, em Juiz de Fora, sob a presidência do Dr. Alloysio Fellet. A Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, sob a coordenação de Hamid A. Cecin, introduz o ensino da reumatologia e a estabelece no Triângulo Mineiro. Posteriormente, com a criação de residências médicas em reumatologia e formação de novos especialistas, outros serviços são estabelecidos na capital e em outras regiões de Minas. A SMR é hoje respeitada e reconhecida pelas associações médicas e pela população. Atualmente a presidência está sob o competente e sábio comando de nossa ex-residente da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, Dra. Viviane Souza, Profa. da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

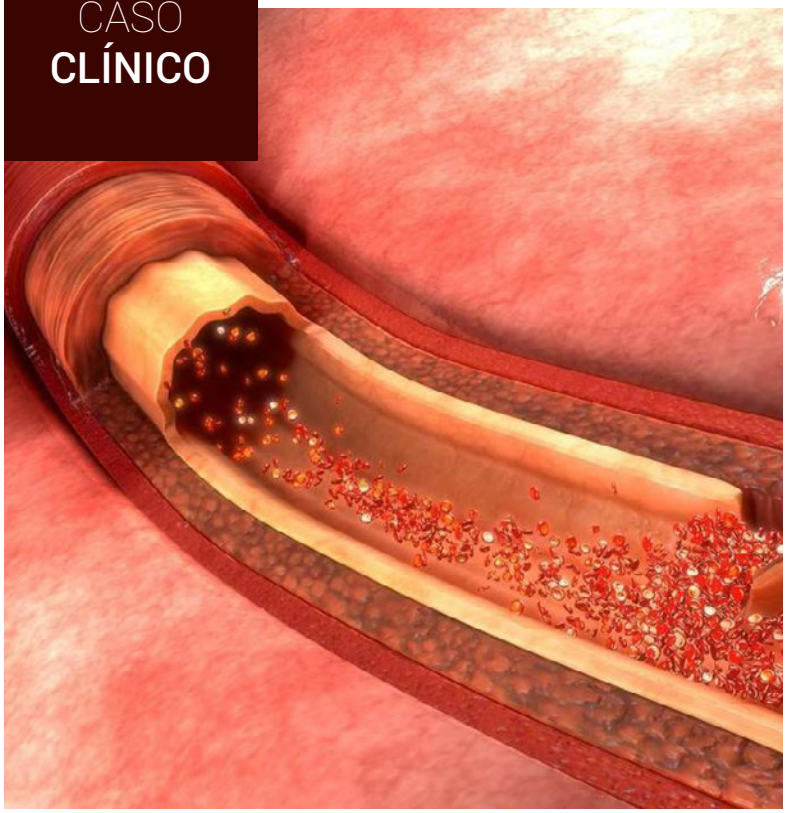
A colega Dra. Maria Fernanda pediu-me para relatar sucintamente a história da SMR, e gostaria de agradecê-la pela belíssima oportunidade.

BH, 30.3.19

A SMR é hoje respeitada e reconhecida pelas associações médicas e pela população.



CASO
CLÍNICO



A sífilis apresenta um quadro clínico muito heterogêneo com uma gama de diagnósticos diferenciais, com destaque para as doenças reumatológicas.

Aortite sifilítica simulando Arterite de Takayasu

ANA J. F. D. BICALHO[1]; FILIPE A. C. DE PAULA[1]; IHAN B. L. RABELO[1]; GUSTAVO G. RESENDE[1]
SERVIÇO DE REUMATOLOGIA – HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG[1]

INTRODUÇÃO

A sífilis é uma doença infecciosa sistêmica crônica, causada pelo Treponema pallidum e que pode ter diversas apresentações em suas várias fases. A sífilis terciária, atualmente rara devido ao advento do tratamento com penicilina, é responsável pelas lesões cardiovasculares sifilíticas. Entre as lesões, a aortite sifilítica é a apresentação mais comum, manifestando-se após 10 a 40 anos da fase primária. São atingidos preferencialmente os segmentos superiores (ascendente, arco e descendente imediata), sendo menos atingida a descendente torácica e, muito raramente, a porção abdominal. Dadas as alterações da raiz da aorta, pode-se ter, a longo prazo, estreitamentos das coronárias ou mesmo obstruções que podem levar a uma verdadeira insuficiência coronariana. [1,2,3]

A sífilis apresenta um quadro clínico muito heterogêneo com uma gama de diagnósticos diferenciais, com destaque para as doenças reumatológicas. O envolvimento musculoesquelético pode ocorrer em todas as fases, exceto na primária. [4]

A aortite sifilítica pode simular o grupo das vasculites granulomatosas sistêmicas de grandes vasos. A arterite de células gigantes é considerada a vasculite sistêmica mais comum do idoso, acometendo em menor proporção a aorta. Já a arterite de Takayasu (AT) manifesta-se com lesões inflamatórias (estenóticas, oclusivas e/ou aneurismáticas) da aorta e seus ramos primários, com maior incidência em mulheres jovens. [1,5]

RELATO DE CASO

Mulher, atualmente com 53 anos, apresentava um histórico de revascularização miocárdica aos 44 anos (Cineangiocoronariografia à época revelava lesão em artéria coronária descendente anterior e diagonal). Como fatores de risco para doença cardiovascular tinha dislipidemia e história familiar. Evoluiu, anos depois, sob o acompanhamento da cardiologia, com sopro sistólico em foco aórtico grau IV. Realizado angiotomografia (figura 1) e cineangiocoronariografia que evidenciaram aorta com paredes espessadas e irregulares, que se estendiam de sua raiz até transição toracoabdominal, além de estenose importante do arco aórtico (diâmetro de 10 mm) e supra aórtica, associada a obstruções graves de coronárias. Não havia claudicação de membros

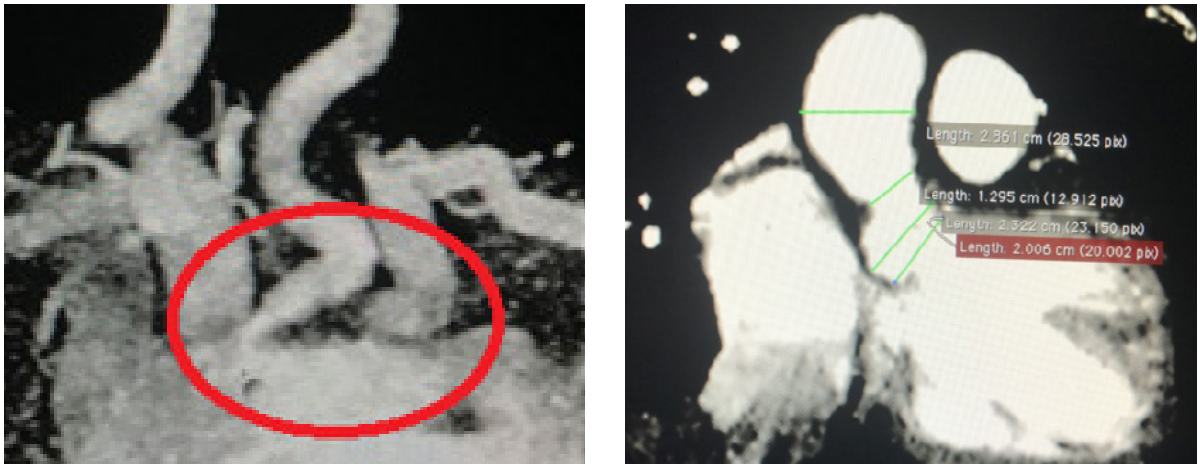


Figura 1: À direita, angiotomografia demonstrando estenose em arco aórtico. À esquerda, angiotomografia demonstrando estenose em emergência de artéria carótida comum esquerda.

ou mandíbula, apresentava pulsos simétricos e não possuía variações de pressões entre os membros. As provas inflamatórias eram normais durante todo acompanhamento ambulatorial. Propedêutica revelou VDRL de 1:16 e teste treponêmico positivo. Líquor e fundo de olho sem alterações. Feito tratamento com Penicilina benzatina, mas também iniciado prednisona 1 mg/kg pela dúvida diagnóstica com arterite de Takayasu. Optado por correção de estenose supravalvar aórtica em um segundo momento, devido ao espessamento da parede dos vasos. Paciente veio a óbito devido a AVC isquêmico como complicação do procedimento cirúrgico. Anatomopatológico foi compatível com aortite sifilítica.

DISCUSSÃO

A aortite sifilítica representa um processo crônico, progressivo e destrutivo. O diagnóstico diferencial com aterosclerose e vasculite deve ser considerado e há necessidade de profissional experiente para análise de métodos de imagem. O prognóstico é, em geral, reservado, podendo ocorrer morte súbita.[1]

O quadro inicial da paciente em questão foi o acometimento de artérias coronarianas, manifestação essa encontrada na sífilis e na AT, sendo incomum em ambas (cerca de 10% dos casos na AT e 20-26% nos casos de sífilis).[3,5,6]

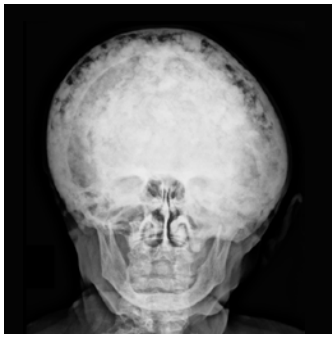
Dentre as manifestações mais importantes da AT, encontra-se a diminuição ou a ausência de pulsos periféricos, associada ou não à claudicação intermitente e à diferença de pressão arterial entre os membros (variação de 10 mmHg) [5,6]. No entanto, embora tais sintomas sejam frequentemente relacionados à AT, algumas séries de casos já revelaram sua presença em menos de 50% dos pacientes.[7,8] A paciente relatada não apresentou esse quadro clínico típico.

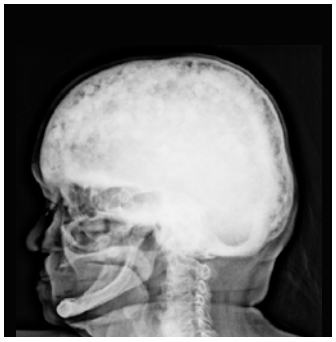
No caso em questão, não foi evidenciado aumento de provas inflamatórias (PCR e VHS), que pode ser encontrado tanto na aortite sifilítica, quanto na AT (em cerca de 20-50% dos casos), visto se tratar de exames com baixa sensibilidade e especificidade.[5,6,9]

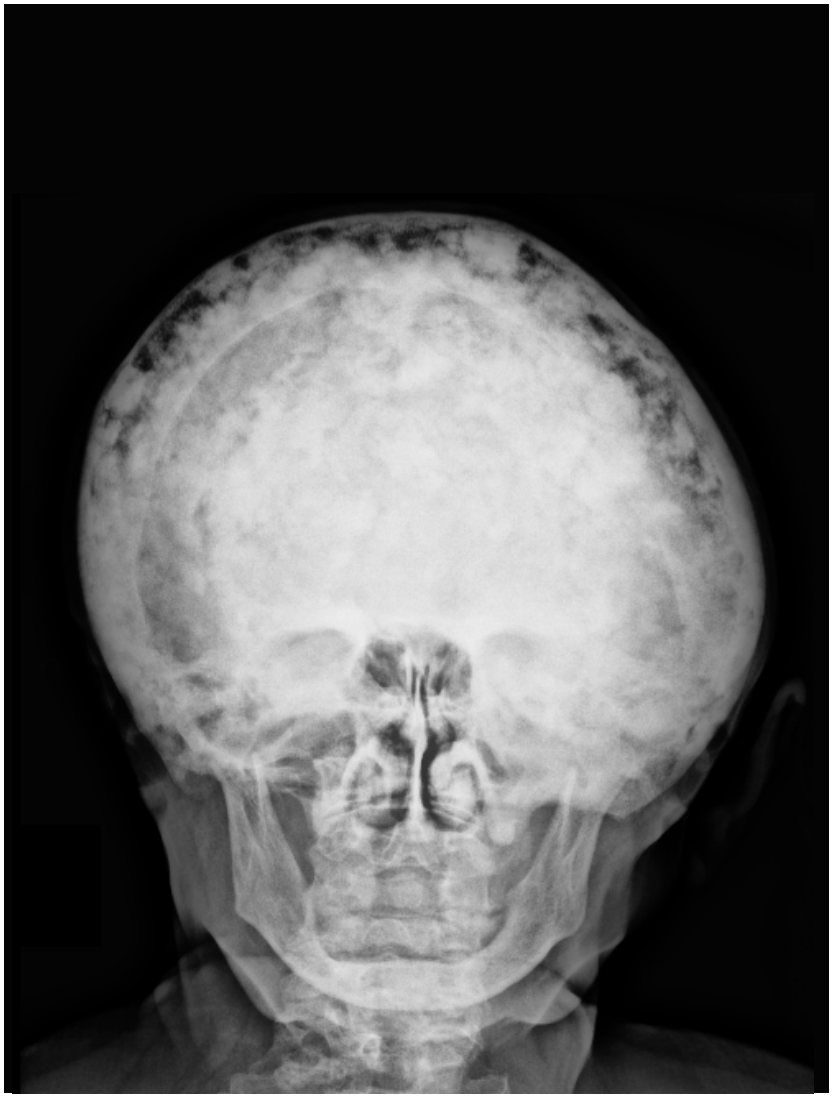
Diversas doenças infecciosas podem ser simuladoras de vasculites autoimunes. Embora tenha reduzido a frequência de aortite sifilítica dado advento do tratamento antimicrobiano, a sífilis deve sempre ser lembrada entre os diagnósticos diferenciais na investigação de um caso de vasculite. Por vezes, como no caso relatado, a diferenciação pode não ser por manifestações clínicas e métodos de imagem, sendo necessário confirmação histológica.

REFERÊNCIAS

1. Saraiva RS, et al. Aortite sifilítica: diagnóstico e tratamento. Relato de caso Rev Bras Cir Cardiovasc 2010; 25(3): 415-418.
2. Hicks CB, Marrazzo J. Syphilis: Epidemiology, pathophysiology, and clinical manifestations, Uptodate, 2018.
3. Kennedy JL, Barnard JJ, Prahlow JA. Syphilitic coronary artery ostial stenosis resulting in acute myocardial infarction and death. Cardiology. 2006;105(1):25.
4. Roque R et al. Manifestações reumáticas da Sífilis Secundária, Acta Reumatol Port, 2012.
5. Vasconcelos JTS, et al. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. 1 ed, Barueri-SP: Manole, 2019.
6. Souza AW, de Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of takayasu arteritis. J Autoimmun. 2014 Feb-Mar;48-49:79-83. Epub 2014 Jan 21.
7. Mwipatayi et al. Takayasu arteritis: clinical features and management: report of 272 cases anz j. Surg. 2005; 75: 110–117
8. Zheng D, Fan D, Liu L. Takayasu arteritis in China. Heart Vessels. 1992; Supl.7:55-9.
9. Park MC, Lee SW, Park YB et al. Clinical characteristics and outcomes of Takayasu´s arteritis: Analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis activity assessment, and angiographic classification. Sacnd. J. Rheumatol. 2005; 34:284.







Doença de Paget Óssea

PAULA REALE FERNANDES[1], ALINE TEIXEIRA DE LANDA[1], RENATA HENRIQUES DE AZEVEDO[1], VIVIANE ANGELINA DE SOUZA[1]
SERVIÇO DE REUMATOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA (UFJF)[1]

Paciente feminina, 70 anos, compareceu à consulta no ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, para investigação de quadro de poliartralgia difusa. No exame físico, notava-se aumento de calota craniana, sem queixas associadas. No entanto, apresentava história de perda auditiva bilateral de longa data. Radiografia de crânio revelou alteração morfológica óssea difusa, poupando os ossos da face, caracterizada por espessamento cortical com múltiplas áreas escleróticas, algumas com aspecto de "bolas de algodão", entremeadas por áreas líticas; mostrou ainda áreas de remodelamento ósseo em hemicrânio esquerdo, com perda de seu contorno habitual. O conjunto de achados descritos são sugestivos de doença de Paget, uma desordem do remodelamento ósseo caracterizada pela reabsorção óssea acelerada associada a uma formação que resulta em alargamento e deformidade óssea. Pode acometer um ou mais ossos, mas com predileção pela pelve, coluna, fêmur, tíbia e crânio. É mais prevalente no sexo masculino e pode associar-se às fraturas patológicas, dor óssea, surdez e osteoartrite secundária[1].

REFERÊNCIA:

1. Ralston SH, Corral-Gudino L, Cooper C, Francis RM, Fraser WD, Gennari L, et al. Diagnosis and Management of Paget's Disease of Bone in Adults: A Clinical Guideline. J Bone Miner Res. 2019 Feb 25 Cited in Pubmed; doi:10.1002/jbmr.3657.

ACHILES DE ALMEIDA CRUZ FILHO

1

THE INFLUENCE OF PREOPERATIVE PSYCHOLOGICAL DISTRESS ON PAIN AND FUNCTION AFTER TOTAL KNEE ARTHROPLASTY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

J. C. SOREL, E. S. VELTMAN, A. HONIG, R. W. POOLMAN
BONE & JOINT J.., VOL. 101 NR. 1 PÁGINA: 7 - 14 DATA DA PUBLICAÇÃO: 01/01/2019

Resumo:
Estudo avalia, em revisão de literatura em metanálise, influência do estresse emocional sobre a dor e função após artroplastia do quadril. Dois revisores cegos selecionaram o risco de bias e a qualidade da evidência. Selecionados 6 coortes prospectivos, com total de 1.525 pacientes, modelos mostraram prognóstico mais pobre em pacientes que, antes da cirurgia, apresentavam maior nível na escala de dor catastrófica, pior escore de avaliação mental SF 36, sintomas de depressão e ansiedade e disfunções por somatização. Após 12 meses, diferença padrão era de -0.74 para dor e -0.56 para função. Concluem autores que estresse emocional, sintomas de ansiedade e depressão, assim como somatização, dor catastrófica, alterações mentais e ansiedade/depressão parecem afetar a dor e a função após artroplastia total do joelho. Alguns pacientes, portanto, necessitam de suporte psicológico para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida após a cirurgia.

Comentários:
Reumatologistas não operam joelho, mas opinam sobre indicação de cirurgia e liberam pacientes para serem operados. Daí a importância desse estudo, para que se possa melhorar o resultado da cirurgia e evitar resultados ruins. Alto escore na escala de dor ou no índice SF-36 de avaliação mental, sintomas de depressão ou ansiedade e somatização pioram o prognóstico da cirurgia e são fatores que devemos avaliar antes de liberar o paciente para indicação de prótese de joelho.

2

INVASIVE FUNGAL DISEASE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS FROM SOUTHERN CHINA: A RETROSPECTIVE STUDY

M. LAO, X. WANG, M. DING, Z. YANG, H. CHEN, L. LIANG, Z. ZHAN, D. CHEN LUPUS VOL. 28 NR. 1 PÁGINA: 77 - 85 DATA DA PUBLICAÇÃO: 01/01/2019

Resumo:
Autores chineses avaliam características e fatores associados à micose invasiva, em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), do Sul da China, em estudo retrospectivo. Identificados 45 casos de LES com doença invasiva por fungos (incidência de 1.1%). Mais comuns foram Aspergillus spp. (44.4%) e Cryptococcus spp (33.3%). Aspergilose ocorreu mais em pulmão, criptococose em pulmão e meninges. Infecções ocorreram mais em casos com nefrite lúpica e podem levar a óbito. Coinfecções com bactérias, vírus ou micose superficial ocorreram em 12 pacientes (26.7% dos casos). Fatores predisponentes foram linfopenia e dose cumulativa total de corticoide.

Comentário:
Já é conhecida a incidência de micose profunda em pacientes lúpicos como infecção oportunística. Presente estudo chinês mostra que essa complicação ocorre em baixa incidência, mas pode ser letal. Fatores predisponentes foram linfopenia e dose cumulativa alta de corticoide, o que confirma dados de estudos anteriores. Importante que o reumatologista se lembre dessa ocorrência, quando paciente lúpico mostrar aqueles fatores de risco e que fique atento, em especial para os pulmões.

3

LATE-ONSET BIOPSY-PROVEN LUPUS NEPHRITIS WITHOUT OTHER ASSOCIATED AUTOIMMUNE DISEASES: SEVERITY AND LONG-TERM OUTCOME

M R UGOLINI-LOPES, L P S SANTOS, C STAGNARO, L P C SEGURO, M MOSCA, E BONFÁ
LUPUS VOL. 28 NR. 1 PÁGINA: 123 - 128 DATA DA PUBLICAÇÃO: 01/01/2019

Resumo:
Esse trabalho, colaboração Brasileira da USP e italiana, publicado na revista Lupus, estuda se a incidência mais precoce ou tardia da nefropatia no lúpus apresenta diferença clínica. Avaliados 93 casos de nefrite lúpica comprovados por biópsia, de centros terciários do Brasil e Itália, sendo 75 casos de aparecimento precoce, ou seja, nos primeiros 5 anos de doença e 18 casos tardios, após 5 anos de doença. Follow-up do estudo de 7 anos. Descartados casos mais de 50 anos ou com outra doença autoimune concomitante. Nos casos precoces, aparecimento da nefrite ocorreu em média com 1,20 anos de doença e na forma tardia com 10,94 anos. Avaliando parâmetros como SDI (escore de dano), SLEDAI, nível de creatinina, proteinúria, diálise e morte, autores concluem não haver diferença significativa entre quadros de nefrite de aparecimento precoce e tardio no LES, não implicando assim em condutas diferentes.

Comentário:
Resultados do presente trabalho paulista-italiano mostram que, na maior parte dos casos, nefrite lúpica incide nos primeiros anos de doença, o que é nossa observação também. Mas deixa claro que a nefrite pode ser tardia, depois de 5 anos de doença, o que ocorreu em aproximadamente 20% dos casos (18/93). O que dizem esses números? Eles nos informam que mesmo que o caso de LES evolua vários anos sem nefrite, não podemos "relaxar", achando que ela não poderá vir um dia. Devemos manter-nos atentos e vigilantes sobre o rim desses pacientes.

4

SEXUAL QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS IN THE BIOLOGIC TREATMENT ERA

KARI HANSEN BERG, GUDRUN ROHDE, ANNE PRØVEN, ESBEN ESTHER PIRELLI BENESTAD, MONIKA ØSTENSEN AND GLENN HAUGEBERG
THE JOURNAL OF RHEUMATOLOGY FEBRUARY 2019, JRHEUM.180413; DOI: HTTPS://DOI.ORG/10.3899/JRHEUM.180413

Resumo:
Grupo norueguês estuda aspectos de sexualidade de pacientes com espondiloartrite axial (EpA-axial), considerando-se variáveis da doença, diferentes tipos de tratamento e gênero dos pacientes. Estudados 360 casos (240 homens e 120 mulheres), com idade média de 45,5 e doença com duração média de 13,9 anos. 78% dos pacientes eram casados ou coabitavam com companheiro, 26,7% eram fumantes, 71% estavam empregados, 86% realizavam mais de 1 hora de exercício/semana e 88% tinha HLA-B27. Do total 44% usavam AINHs, 5% DMARDs sintéticos e 24% biológicos. SQOL (nível de qualidade de vida sexual) se mostrou mais baixo, no nível 76,6, relacionado com os seguintes fatores: sexo feminino, IMC aumentado, medidas da atividade da doença, como PCR; assim como tratamento com biológicos. Concluem autores que inflamação e IMC aumentado na EA-axial têm impacto negativo sobre vida sexual, mesmo na era dos biológicos.

Comentário:
São poucos os estudos sobre sexualidade de pacientes com doença reumática. Presente estudo aborda homens e mulheres com EpA-axial e mostra como IMC e atividade da doença, mesmo no uso de biológicos, pode reduzir o escore de qualidade de vida sexual nos pacientes, tema não frequentemente abordado na consulta reumatológica, mas que penso devesse ser mais avaliado. Algumas vezes assunto é trazido à consulta pelo parceiro(a) insatisfeito. Reumatologista pode ter um papel importante nesse aspecto, discutindo com casal limitações que a doença acarreta na esfera sexual. Percebo que muitos casais recebem de bom grado essa abordagem. Brasileiros devem ter as mesmas dificuldades que noruegueses.

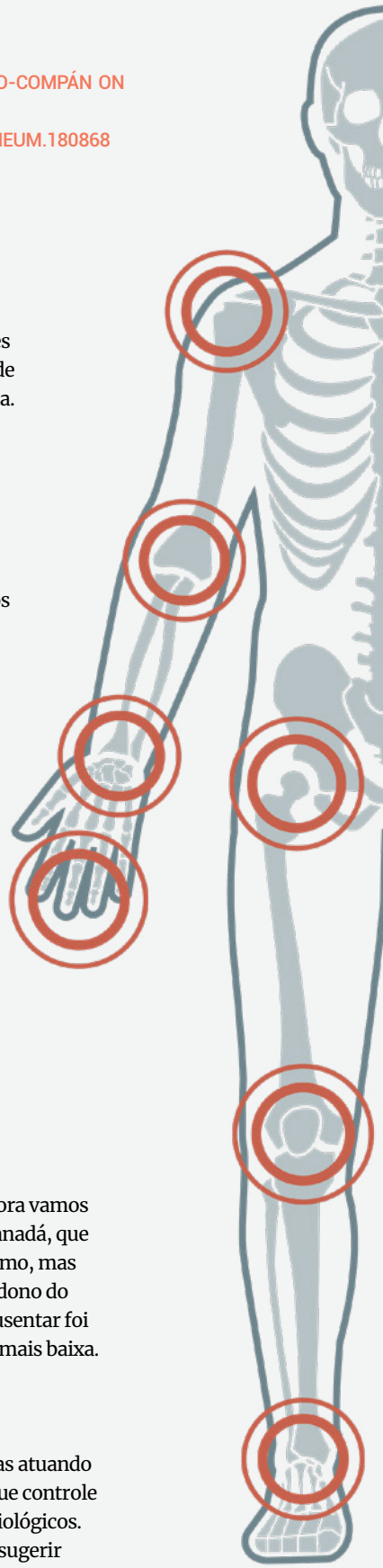
5

THE IMPACT OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS ON MENTAL HEALTH: RESULTS FROM THE ATLAS

M. GARRIDO-CUMBRERA, C.J. DELGADO-DOMÍNGUEZ, D. GÁLVEZ-RUIZ, C. BLANCH MUR AND V. NAVARRO-COMPÁN ON BEHALF OF THE ATLAS WORKING GROUP (ESPANHA)
THE JOURNAL OF RHEUMATOLOGY FEBRUARY 2019, JRHEUM.180868; DOI: HTTPS://DOI.ORG/10.3899/JRHEUM.180868

Resumo:
Trabalho anterior avaliou sexualidade de pacientes com espondiloartrite (EpA). Neste outro artigo, casos de EpA-axial são avaliados em sua condição mental, por autores espanhóis. Estudados 680 pacientes, que responderam ao questionário GHQ-12, em 2016, abordando vários aspectos da doença, passíveis de influenciar quadro mental do paciente, como: atividade da doença, nível educacional, BASDAI, história prévia de ansiedade ou depressão. Concluiu-se que 45,6% dos pacientes apresentavam-se em risco de comprometimento mental. Fatores que ai mais pesaram foram: atividade da doença, limitação funcional (especialmente limitação cervical), associação de familiar com a doença.

Comentário:
Comprometimento mental é uma constante em pacientes reumáticos crônicos. Sabemos que 2/3 dos pacientes fibromiálgicos mostram depressão ou ansiedade, 50% dos casos de AR terão depressão prolongada ou eventual. Agora vemos que na EpA-axial quase a metade está em risco de comprometimento mental. O reumatologista pode ser importante em detectar e identificar essas alterações, seja com abordagens esclarecedoras, seja com medicação. Dispomos hoje de medicamentos com mecanismo dual, que bloqueiam receptação da serotonina e da noradrenalina, com ação sobre depressão e a ansiedade e que adicionalmente possuem ação analgésica, como a duloxetina, que podem ser úteis nesses pacientes.



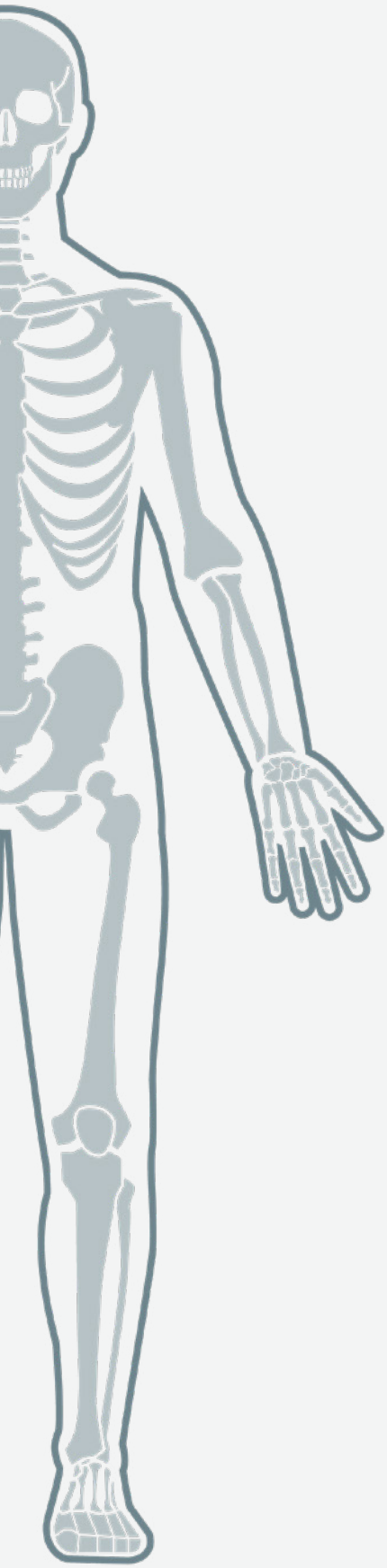
6

IDENTIFYING PERSONS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS AT RISK OF POOR WORK OUTCOME: RESULTS FROM THE BRITISH SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY BIOLOGICS REGISTER

GARY J. MACFARLANE, JOANNA SHIM, GARETH T. JONES, KAREN WALKER-BONE, EJAZ PATHAN AND LINDA E. DEAN (USA, UK, CANADA)
THE JOURNAL OF RHEUMATOLOGY FEBRUARY 2019, 46 (2) 145-152

Resumo:
Acabamos de ver pacientes acima com EpA-axial com avaliação da sexualidade e do estado mental. Agora vamos ver como se comportam esses casos de EpA-axial no trabalho. Trata-se de em estudo dos EUA, UK e Canadá, que avaliou 1.188 pacientes, que trabalhavam no momento da entrevista. Desses 79% relataram presenteísmo, mas com risco de absenteísmo, sendo que 19% estiveram ausentes na última semana pela EpA-axial. Abandono do emprego foi mais fortemente associado com absenteísmo prévio. Mas presenteísmo com risco de se ausentar foi mais relacionado com elevada atividade da doença, fadiga, tarefa muito intensa, capacidade funcional mais baixa. Autores concluem mostrando fatores limitantes para o trabalho, alguns dos quais modificáveis.

Comentário:
Reumato pode ser de alta valia nesses casos, não apenas fornecendo atestados para justificar faltas, mas atuando para que alguns desses fatores possam ser contornados. O primeiro é, naturalmente, um tratamento que controle de maneira adequada a atividade da doença e os sintomas. Isso não significa necessariamente uso de biológicos. No estudo norueguês acima, vimos que só 24% dos pacientes usavam biológico. Reumatologista pode sugerir redução de jornada, mudança de atividade na empresa para uma mais compatível, muitas vezes trocando ideia com o Médico do Trabalho.



7

JAK2 SPECIFICITY AND THROMBOSIS RISK: POTENTIAL ROLE OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES

BRUCE M. ROTHSCHILD
THE JOURNAL OF RHEUMATOLOGY FEBRUARY 2019, 46 (2) 217-218;
DOI: HTTPS://DOI.ORG/10.3899/JRHEUM.180722

Esse texto foi uma Carta ao Editor do Journal of Rheumatology, canadense. Mas, embora concisas, colocações fazem um resumo sobre os inibidores de Janus kinase (JAK), dos quais o Tofacitinibe (Xeljanz) é um exemplo. Conceitos importantes para nós, reumatologistas brasileiros, neste momento em que o SUS acaba de incluir produto no PCDT para AR. Notar os efeitos colaterais mais frequentes: infecção e perfuração gastrointestinal, alterações das enzimas hepáticas e da creatinina, elevações dos níveis de lípides e de CPK. Xeljanz não é um biológico a rigor, mas apresenta alguns riscos semelhantes e têm sua associação com biológicos formalmente proibida. O Baricitinib, referido na Carta, já aprovado pela ANVISA no final de 2018, foi liberado pelo EMEA com nome comercial de Olumiant. A Letter acima chama a atenção sobre outro efeito colateral do Baricitinib: trombose.

8

UNDERSTANDING NON-ADHERENCE WITH HYDROXYCHLOROQUINE THERAPY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

LUCY H. LIU, HELENE B. FEVRIER, ROBERT GOLDFIEN AND LISA J. HERRINTON (CALIFÓRNIA)
THE JOURNAL OF RHEUMATOLOGY FEBRUARY 2019, JRHEUM.180946;
DOI: HTTPS://DOI.ORG/10.3899/JRHEUM.180946

Resumo:
Autores californianos citam a HCQ como "cornerstone" para tratamento de LES e de AR e investigam o índice de aderência a seu uso, investigando 5 fatores: nível socioeconômico do paciente e fatores relacionados com outros aspectos do paciente, de sua condição, da terapêutica e do provedor. Estudo incluiu 1.956 casos de LES, maiores de 18 anos, dos quais só 58% mostravam aderência ao tratamento. Fatores que favoreciam a aderência ao tratamento: idade avançada, raça branca e número de visitas reumatológicas. O reumatologista propriamente, assim como centro provedor, não influenciaram a aderência. Autores recomendam que se investiguem outros fatores relacionados ao paciente para aderência do tratamento com HCQ.

Comentário:
Neste estudo, aderência do tratamento com HCQ não foi comparada com outros medicamentos. É possível que outros produtos tenham tão baixa aderência. Lembro-me de estudos com alendronato, também evidenciando baixa aderência. Fácil entender-se que o número de consultas possa ser fator que favoreça a aderência.

9

PERSISTENT DISEASE ACTIVITY REMAINS A BURDEN FOR PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

CHRISTINE A. PESCHKEN, YISHU WANG, MICHAL ABRAHAMOWICZ, J AND ON BEHALF OF CANIOS 1000 FACES INVESTIGATORS (MAIS 21 CO-AUTORES, CANADÁ).
THE JOURNAL OF RHEUMATOLOGY FEBRUARY 2019, 46 (2) 166-175; DOI: HTTPS://DOI.ORG/10.3899/JRHEUM.171454

Resumo:
Grande grupo de pesquisadores canadenses, considerando que o LES é doença de longa evolução e elevada morbidade e mortalidade, investigam fatores que poderiam influenciar evolução, como persistência do paciente, padrões e preditores de alterações da atividade. Casos foram divididos em 4 grupos: leves, moderados, moderadamente graves e muito graves. Estudados 2.019 casos, uma super casuística, com follow-up regressivo até 5 anos, 90% mulheres. À entrada, casos leves eram 891, moderados 400, moderadamente graves 442 e muito graves 286. Acompanhando-se evolução, constatou-se que casos leves que evoluíram para graves foi de 30% em 1 ano, 49% em 3 anos e 54% em 5 anos. Concluem autores que casos graves na entrada do estudo foram o único preditor de gravidade, ao longo do tempo.

Comentário:
Verifica-se neste trabalho que casos leves eram 44% no início do estudo (891/2019), ou seja, quase a metade. Porém com evolução de poucos anos a doença se tornou nesse grupo mais ativa e grave, chegando a 54% de casos graves em 5 anos. Ou seja, casos que são leves no início poderão sempre se tornar casos muito ativos. Para o reumatologista, impõe-se vigilância contínua, mesmo naqueles casos inicialmente leves. Surpresas sempre podem acontecer, às vezes de repente. Por exemplo, casos que vinham com exame de urina repetidamente normal, podem mostrar em pouco tempo uma proteinúria importante.

10

DECREASED CHANCE OF A LIVE BORN CHILD IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AFTER ASSISTED REPRODUCTION TREATMENT: A NATIONWIDE COHORT STUDY

NØRGÅRD BM, LARSEN MD, FRIEDMAN S, KNUDSEN T, FEDDER J.

ANN RHEUM DIS. 2019 MAR;78(3):328-334. DOI: 10.1136/ANNRHEUMDIS-2018-214619. EPUB 2019 JAN 12

Resumo:
Não há na literatura estudos sobre evolução de bebês nascidos por fertilização assistida, em mulheres com AR. Esse grupo de pesquisadores dinamarqueses investigou o tema, com base em 1.149 embriões transferidos em mulheres com AR e comparou resultados com 198.941 procedimentos em mulheres sem AR, entre janeiro de 1994 e junho de 2017, na Dinamarca. O OR de bebês nascidos vivos por transferência, em mulheres com AR, comparadas com grupo controle foi de 0.78. Prescrição de corticoide antes da transferência do embrião aumentou esse OR para 1.32. Concluem os autores que a chance de bebês nascidos vivos em mulheres com AR, após transferência de embrião foi significativamente reduzida, parecendo tratar-se de reduzida chance implantação do embrião. O papel do corticoide, antes da transferência do embrião, que aumentou esse índice para 1.32, merece novas investigações.

Comentário:
Tratamentos para infertilidade estão na ordem do dia. Em algum momento, poderemos nos deparar com uma paciente de AR planejando submeter-se à fertilização assistida. Esse estudo dinamarquês traz subsídios por trás desse tema.

REVISÃO

Risco cardiovascular e doenças reumáticas

ANA PAULA MONTEIRO GOMIDES REIS

1. INTRODUÇÃO

As estratégias terapêuticas para as doenças reumáticas inflamatórias, como a artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), espondilite anquilosante (EA) e artrite psoriásica (AP), vêm evoluindo de forma marcante nas últimas décadas. Apesar dos avanços, a mortalidade por doenças infecciosas e doenças cardíacas não sofreram redução significativa e, pelo contrário, tendem a aumentar com o envelhecimento populacional.[1, 2] Em virtude disso, o risco aumentado de doenças cardiovasculares e a mortalidade decorrente das mesmas vem sendo repetidamente pesquisado e debatido na reumatologia.

Nesta breve revisão discutiremos os pontos mais importantes relacionados à avaliação de risco e ao manejo de doenças cardiovasculares (DCV) nos pacientes reumáticos.

2. EPIDEMIOLOGIA E PATOGÊNESE DA DOENÇA CARDIOVASCULAR NAS DOENÇAS AUTOIMUNES

O aumento da prevalência de doenças cardiovasculares em algumas doenças autoimunes, como na AR e no LES, já está bem documentado na literatura. Comparativamente, os estudos na EA e AP são escassos, mas novas pesquisas tentam compreender melhor o que vem ocorrendo nestas populações.

2.1) ARTRITE REUMATOIDE

A AR já é considerada um fator de risco independente para a ocorrência de DCV , sendo comparada ao diabetes mellitus tipo 2. Os pacientes têm cerca de 1,5 vezes mais chance de eventos cardiovasculares do que a população geral, o que reflete em aumento de mortalidade. Alguns estudos já demonstraram que pacientes com AR tem em média 5 a 10 anos a menos de vida do que a população em geral. Além disso, já foi constatado que a instalação da DCV ocorre em idades mais precoces, em maior frequência nas mulheres e pode ocorrer até mesmo em pacientes sem os fatores de risco tradicionais. [2-5]

Vários tipos de doença cardiovascular já foram descritas durante a evolução da AR: doença arterial coronariana, doença vascular periférica, doença tromboembólica, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, isquemia cardíaca "silenciosa" (sem sintomas anginosos) e morte súbita. A maior parte destas manifestações parecem ser mais prevalentes em pacientes com AR do que na população em geral. [3] A etiopatogenia e fisiopatologia da DCV na AR vem sendo muito exploradas em pesquisas científicas.

A predisposição genética para DCV na AR já foi demonstrada para um grupo de genes localizados no cromossomo 6 (6p21) [6] , para o alelo HLA-DRB1 0404 SE [6-8] e vários outros polimorfismos vem sendo relatados em estudos. [9-12]

Em relação à dislipidemia, as partículas de lipoproteínas ou apoproteínas (Apo B, LDL-P, Apo A1 e HDL-P) parecem ter maior influência no risco de DCV na AR do que o colesterol total e LDL. Este fato é corroborado por diversos estudos que demonstraram associação de apoproteínas com progressão da aterosclerose nas artérias coronárias e carótidas. [3]

O processo inflamatório sistêmico que ocorre na AR em atividade parece ser o principal fator para a DCV. Mediadores inflamatórios diversos, especialmente IL-1, IL-6, fator de necrose tumoral alfa e as metaloproteinases, contribuem de forma decisiva para a disfunção endotelial, aterosclerose acelerada, além de alterar a estabilidade da placa aterosclerótica já formada. A extensão do processo aterosclerótico e maior calcificação arterial na AR também já foram estudadas em ensaios clínicos randomizados. [3, 13] Aumento de espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas e femorais já foram identificados na AR e houve correlação positiva com a inflamação sistêmica da doença descompensada. O papel dos autoanticorpos e óxido nítrico no desenvolvimento da aterosclerose também já foi observado. [3,14]

A lesão miocárdica direta por efeito das citocinas inflamatórias é um outro mecanismo de injúria descrito na AR. Há algumas evidências sugerindo alterações endoteliais, remodelamento e fibrose intersticial no miocárdio, mesmo em pacientes sem doença coronariana, o que pode contribuir para alguns tipos de miocardiopatia e episódios morte súbita em pacientes com AR. [3]

Na prática, o papel essencial de todo o processo inflamatório na etiopatogenia da DCV na AR é reforçado pela redução do risco cardiovascular após o tratamento da doença com o uso de DMARDS sintéticos (principalmente o metotrexate) [15,16] e provavelmente com as drogas anti- TNFs. [17-19] Algumas publicações sugerem possível redução de risco de DCV na AR com o uso de anticorpos anti-IL6 e anti- IL1. Novas evidências científicas são necessárias para confirmação dos dados. [20,21]

2.2) LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

A doença cardiovascular permanece como a maior causa de óbitos em pacientes com LES e ocorre aproximadamente 3 vezes mais do que as mortes por doença cardíaca na população em geral. [22]

Embora haja evidência de redução do número de óbitos secundários às manifestações do LES, não houve redução do número de óbitos por DCV nas últimas décadas. [22-24]

Os fatores de risco tradicionais têm grande impacto na etiopatogenia da DCV no LES assim como na população em geral. A alta prevalência de hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade, resistência aumentada à insulina, sedentarismo e tabagismo têm impacto marcante no surgimento e evolução da DCV no LES. Cabe ressaltar a elevada frequência de síndrome metabólica em mulheres na pré menopausa, o que agrava a situação. A hiperhomocisteinemia, reconhecido fator de risco para DCV, vem sendo encontrada em maior frequência em pacientes com LES do que em controles saudáveis. [22-24]

Todas os tipos de DCV são vistos com frequência em pacientes com LES. A doença isquêmica do coração, principalmente o infarto agudo do miocárdio (IAM), tem risco relativo muito aumentado, com alguns estudos demonstrando ocorrência de até 10 vezes mais episódios do que na população em geral.[22-25]

O acidente vascular cerebral (AVC) também está entre as DCVs comuns no LES. Estudos diversos mostram um risco de 3 a 8 vezes maior nesta população. Cabe ressaltar que tanto o IAM quando o AVC vêm sendo descritos já no primeiro ano de diagnóstico de LES. [23,24,26]

A prevalência de aterosclerose subclínica também é aumentada no LES e vem sendo exaustivamente estudada através de métodos diversos que possibilitam estudos da morfologia da parede arterial, informações das placas ateroscleróticas e calcificação das coronárias e carótidas. [23,24]

A LESÃO MIOCÁRDICA DIRETA POR EFEITO DAS CITOCINAS INFLAMATÓRIAS É UM OUTRO MECANISMO DE INJÚRIA DESCRITO NA AR.

Embora a influência dos fatores de risco tradicionais esteja bem demonstrada no LES, eles não explicam completamente a elevação da prevalência de DCV nessa população, o que sugere fortemente a participação de fatores inerentes à própria doença. [23,24] Os estudos vêm crescendo enormemente nesta área na tentativa de um melhor entendimento do processo de aterosclerose no LES. Cabe ressaltar os seguintes aspectos já demonstrados na etiologia da DCV no LES:

a) Participação de fatores genéticos, com identificação de polimorfismos específicos, por exemplo, polimorfismos associados ao STAT4) [27,28]

b) Efeitos secundários dos medicamentos utilizados, em especial os corticoesteroides [29], sendo este efeito mais marcante com doses elevadas, uso por períodos prolongados e maior dose cumulativa. Alguns estudos verificaram aumento de DCV clínica e subclínica relacionado ao uso de azatioprina, informação controversa que ainda não foi esclarecida. [30,31]

c) A duração longa da doença, maior atividade de doença, maior dano orgânico (através do SLICC) e alguns tipos de manifestação (em especial a nefrite) vêm sendo relacionados a maior risco cardiovascular. [23,24]

A doença cardiovascular permanece como a maior causa de óbitos em pacientes com LES e ocorre aproximadamente 3 vezes mais do que as mortes por doença cardíaca na população em geral.

Os estudos mais recentes a respeito da DCV no LES, vem demonstrando papel crucial da desregulação imunológica, tanto na resposta imune inata quanto na adaptativa, na gênese da aterosclerose acelerada no LES. Vários mecanismos de lesão endotelial já foram demonstrados, sendo os principais: defeitos na apoptose do endotélio, agressão direta por autoanticorpos (anticorpos antifosfolípides, anti-beta2 GP1 e outros), alterações na resposta dos neutrófilos, vias alteradas do interferon tipo 1 e anormalidades de lipoproteínas. [23,24]

2.3) ESPONDILITE ANQUILOSANTE E ARTRITE PSORIÁSICA

O maior risco de doenças cardiovasculares na EA e AP vem sendo confirmado em diversos estudos. [32-36]

De forma semelhante ao LES e AR, há provável interação dos fatores de risco tradicionais e influência do processo inflamatório na aterogênese acelerada. Entretanto a literatura ainda é escassa em relação aos estudos clínicos para a demonstração dos mecanismos envolvidos na etiopatogenia e fisiopatologia. Futuras pesquisas devem esclarecer estas lacunas. Ainda assim, com os dados já disponíveis é plenamente justificável a preocupação do reumatologista quanto ao adequado manejo do risco cardiovascular nestes pacientes.

2.4) OUTRAS DOENÇAS REUMÁTICAS

Não dispomos de dados consistentes sobre o risco cardiovascular nas outras espondiloartrites (espondiloartrite indiferenciada, espondiloartrite axial não radiográfica), na Síndrome de Sjogren, e miopatias inflamatórias até o momento.

3) AVALIAÇÃO E MANEJO DO RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM DOENÇAS AUTOIMUNES

Diante da informação do risco cardiovascular elevado em várias doenças reumáticas autoimunes, o ideal seria a estratificação dos pacientes para uma intervenção efetiva e até mais ostensiva nos casos nos quais existirem risco moderado e elevado de eventos cardíacos. Uma profilaxia primária e secundária mais rigorosas seriam interessantes para um impacto positivo na redução das manifestações e aumento

de sobrevida. Entretanto, devido à complexa interação entre os fatores de risco tradicionais e fatores inerentes à própria doença e ao seu tratamento, dificulta-se a aplicação de ferramentas e scores tradicionais. Ainda não existem scores específicos nas doenças reumáticas e algumas adaptações vêm sendo propostas. [1,23-24]

No LES o score de Framingham vem sendo amplamente utilizado para estratificação embora alguns autores já tenham relatado discordâncias em seus resultados neste grupo. [37]

Em relação ao tratamento, o papel da hidroxicloroquina para redução do risco cardiovascular, o controle adequado da atividade da doença e o uso racional dos corticoides e antiinflamatórios não esteroidais (AINES) é de comum acordo na maior parte das publicações. Em relação aos demais cuidados para condução da DCV não há recomendações oficiais específicas para o LES. Desta forma, na prática clínica vem sendo usadas as recomendações para a população em geral. [23-24]

No caso da AR, o EULAR elaborou uma atualização do guideline para manejo do risco cardiovascular em 2016, o qual pode ser expandido para outras doenças reumáticas inflamatórias, como EA e AP. Foram elaborados 3 princípios gerais e 10 recomendações que estão sumarizadas a seguir. [38,39]

3.1) PRINCÍPIOS GERAIS

Os médicos devem estar cientes do maior risco de DCV em pacientes com AR em comparação com a população geral. Este também pode se aplicar a EA e AP.

O reumatologista deve garantir que o gerenciamento de risco de DCV seja realizado em pacientes com AR e outras doenças reumáticas inflamatórias.

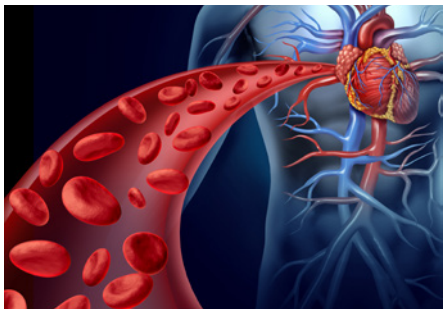
O uso de AINEs e os corticosteroides devem estar de acordo com as recomendações específicas do tratamento do EULAR e ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society).

3.2) RECOMENDAÇÕES * (NÍVEL DE EVIDÊNCIA; GRAU DE RECOMENDAÇÃO; NÍVEL DE CONCORDÂNCIA)

A atividade da doença deve ser controlada de forma otimizada para reduzir o risco de DCV em todos os pacientes. (2b-3; B; 9.1)

A estimativa do risco de DCV deve ser realizada de acordo com as diretrizes nacionais. O modelo SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) de predição de risco deve ser usado se nenhuma diretriz nacional estiver disponível. * (3-4; C-D; 8.8)

A avaliação do risco de DCV é recomendada para todos os pacientes com AR, EA ou AP pelo menos uma vez a cada 5 anos e deve ser reconsiderada após grandes mudanças na terapia. Se após a avaliação inicial o risco for classificado como intermediário (SCORE > ou = 5% e < 10%) a reavaliação pode ser feita mais precocemente. Pacientes com alto risco (SCORE >10%) ou doença cardiovascular já instalada devem ser tratados de acordo com as diretrizes existentes. * (3-4; C; 8.8)



Colesterol total e HDL devem ser usados na avaliação de risco e devem idealmente ser medidos com a doença estável ou em remissão. Podem ser feitas dosagens sem jejum. * (3; C; 8.8)

Os modelos de predição de risco para DCV devem ser adaptados para pacientes com AR por um fator de multiplicação de 1.5, se este ainda não estiver incluído no modelo *(3–4; C; 7.5)

A triagem de placas ateroscleróticas assintomáticas pelo uso de ultrassonografia carotídea pode ser considerada parte da avaliação de risco em pacientes com AR. * (3–4; C – D; 5.7)

As recomendações de estilo de vida devem enfatizar os benefícios de uma dieta saudável, exercícios regulares e cessação do tabagismo para todos os pacientes. * (3; C ;9,8)

O gerenciamento de risco de DCV deve ser realizado de acordo com as diretrizes

Colesterol total e HDL devem ser usados na avaliação de risco e devem idealmente ser medidos com a doença estável ou em remissão.

nacionais. Anti-hipertensivos e estatinas podem ser usadas como na população em geral. * (3–4; C – D; 9.2)

A prescrição de AINEs na AR e na AP deve ser cautelosa, especialmente para pacientes com DCV documentada ou presença de fatores de risco para DCV. * (2a-3; C; 8,9)

No tratamento prolongado com corticoesteroides, a dose deve ser mantida a menor possível. O desmame deve ser tentado em caso de remissão ou baixa atividade da doença. As razões para continuar a terapia com glicocorticoides deve ser verificada regularmente. *(3-4; C; 9.5)

4) CONCLUSÕES

A patogênese das doenças cardiovasculares nos pacientes reumáticos é multifatorial. O processo inflamatório sistêmico inerente à doença de base tem papel chave no desencadeamento da aterosclerose acelerada e suas consequências. Alterações metabólicas gerais e efeitos adversos dos medicamentos utilizados no tratamento parecem se somar aos outros fatores de risco tradicionais resultando na maior incidência de DCV. A compreensão detalhada de cada um dos mecanismos envolvidos permanece uma lacuna, mas o impacto conjunto dos fatores citados gera consequências negativas que podem culminar com mortalidade precoce.

Uma medida essencial no manejo da DCV em todas as doenças reumáticas é o ótimo controle da atividade da doença para minimizar os efeitos inflamatórios sistêmicos. As recomendações específicas para abordagem do risco cardiovascular nas doenças reumáticas foram elaboradas pelo grupo EULAR, atualizado em 2016 e sumarizado nesta revisão.

Embora seja ideal o acompanhamento multidisciplinar, principalmente em conjunto com a cardiologia, cabe ao reumatologista estar atento ao risco cardiovascular e fazer uma abordagem regular na tentativa de orientar os pacientes, diagnosticar e minimizar o impacto da DCV.

REFERÊNCIAS

1. Castañeda S, Nurmohamed MT, González-Gay MA. Cardiovascular disease in inflammatory rheumatic diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016;30(5):851-869

2. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E.The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. Arthritis Rheum 2011;63(3):633–9

3. Mackey RH, Kuller LH, Moreland LW. Update on Cardiovascular Disease Risk in Patients with Rheumatic Diseases. Rheum Dis Clin North Am. 2018;44(3):475-487

4. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a populationbased cohort study. Arthritis Rheum 2005;52(2):402–11.

5. Davis JM, Roger VL, Crowson CS. The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. Arthritis Rheum 2008;58(9):2603–11

6. Lopez-Mejías R, Castaneda S, Gonzalez-Juanatey C. Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: the relevance of clinical, genetic and serological markers. Autoimmun Rev 2016;15:1013e30.

7. Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. Arthritis Rheum 2008;58:359e69.

8. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A. HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. Am J Med 2003;114:647e52

9. Rodríguez-Rodríguez L, Gonzalez-Juanatey C, Palomino-Morales R. TNFA -308 (rs1800629) polymorphism is associated with a higher risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. Atherosclerosis. 2011;216: 125e30.

10. Palomino-Morales R, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, et al. A1298C polymorphism in the MTHFR gene predisposes to cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2010;12:R71.

11. Lopez-Mejías R, Genre F, Remuzgo-Martínez S, et al. Vitamin D receptor GATG haplotype association with athero- sclerotic disease in patients with rheumatoid arthritis. Atherosclerosis. 2016;245:139e42.

12. García-Bermúdez M, Lopez-Mejías R, Genre F. Interferon regulatory factor 5 genetic variants are associated with cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2014;16:R146.

13. Gabriel SE. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. Ann Rheum Dis. 2010;69 Suppl 1(0 1):i61-64.

14. Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. Ann Rheum Dis. 2004;63(8):952-5.

15. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. Am J Cardiol 2011;108:1362e70.

16. Everett BM, Pradhan AD, Solomon DH. Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial: a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. Am Heart J 2013;166:199e207.

17. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor a therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res . 2011;63:522e9

18. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR. Tumour necrosis factor antagonist use and asso- ciated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2011;70: 576e82.

19. Jacobsson LT, Turesson C, Gülfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of firstcardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2005;32(7):1213-8.

20. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). Am Heart J. 2011;162:597–605.

21. Bacchiega BC., Bacchiega AB., Usnayo M J., Bedirian R., Singh G., Pinheiro GD. Interleukin 6 Inhibition and Coronary Artery Disease in a High-Risk Population: A Prospective Community-Based Clinical Study. Journal of the American Heart Association, 6(3), e005038. doi:10.1161/JAHA.116.005038

22. Giannelou M, Mavragani CP. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A comprehensive update. J Autoimmun. 2017;82:1-12.

23. Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: an update. Curr Opin Rheumatol. 2018;30(5):441-448.

24. Giannelou M, Mavragani CP. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A comprehensive update. J Autoimmun. 2017;82:1-12.

25. Avina-Zubieta JA , Vostretsova K, De Vera M, Sayre EC, Esdaile JM. Risk of myocardial infarction and stroke in newly diagnosed systemic lupus erythematosus: a general population-based study. Arthritis Care Res. 2017; 849e856.

26. Arkema EV, Svenungsson E, Von Euler M, Sjöwall C, Simard JF. Stroke in systemic lupus erythematosus: a Swedish population-based cohort study. Ann Rheum Dis. 2017;76(9):1544-1549

27. Sigurdsson S., Nordmark G, Garnier S, Grundberg E, Kwan T, Nilsson O et al. A risk haplotype of STAT4 for systemic lupus erythematosus is overexpressed, correlates with anti-dsDNA and shows additive effects with two risk alleles of IRF5, Hum. Mol. Genet. 17 (2008) 2868e2876.

28. Svenungsson E, Gustafsson J, Leonard D, Sandling J, Gunnarsson I, Nordmark G, et al. A STAT4 risk allele is associated with ischaemic cerebrovascular events and anti-phospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis. 2010; 69 : 834e840.

29. Galindo P, Garcia de la Pena M. Impact of chronic glucocorticoid treatment on cardiovascular risk profile in patients with systemic lupus erythematosus, J. Clin. Rheumatol. Pract. Rep. Rheum. Musculoskelet. Dis. 2016; 22 : 8e12.

30. Haque S, Gordon C, Isenberg D, Rahman A, Lanyon P, Bell A, et al. Risk factors for clinical coronary heart disease in systemic lupus erythematosus: the lupus and atherosclerosis evaluation of risk (LASER) study, J. Rheumatol. 2010;37 : 322e329.

31. Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, Ardoin SP, Yow E, Evans GW et al. Premature atherosclerosis in pediatric systemic lupus erythematosus: risk factors for increased carotid intima-media thickness in the atherosclerosis prevention in pediatric lupus erythematosus cohort. Arthritis Rheum.2009; 60 : 1496e1507.

32. Chou CH, Lin MC, Peng CL. A nationwide population-based retrospective cohort study: increased risk of acute coronary syndrome in patients with ankylosing spondylitis. Scand J Rheumatol 2014;43:132–6.

33. Essers I, Stolwijk C, Boonen A, et al. Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis. 2016;75:203–9.

34. Mathieu S, Pereira B, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: an updated meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2015;44:551–5.

35. Ogdie A, Yu Y, Haynes K. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis. 2015;74:326–32.

36. Ernste FC, Sánchez-Menéndez M, Wilton KM. Cardiovascular risk profile at the onset of psoriatic arthritis: a population-based cohort study. Arthritis Care Res .2015;67:1015–21.

37. Jafri K, Ogdie A, Qasim A., Patterson, S. L., Gianfrancesco, M., Izadi, Z., et al. Discordance of the Framingham cardiovascular risk score and the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association risk score in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Clinical rheumatology. 2017; 37(2): 467-474.

38. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, Kvien TK, Dougados M et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. Ann Rheum Dis. 2017 ;76(1):17-28

39. Muniz L. Guidelines resumidos e comentados. Risco cardiovascular na artrite reumatoide e outras doenças inflamatórias. Recomendações EULAR 2016. Capital Reumato. 2017 (2): 22-23

Doença Relacionada a IgG4

LEANDRO AUGUSTO TANURE

É uma doença sistêmica, apesar de se manifestar como várias entidades clínicas isoladas aparentemente não relacionadas, por exemplo, tireoidite de Riedel e pancreatite autoimune

INTRODUÇÃO

A doença relacionada à imunoglobulina 4 (IgG4-DR) é uma condição imunomediada, inflamatória e fibrótica, que afeta múltiplos órgãos e sistemas, podendo levar à tumefação e destruição tecidual. É uma doença sistêmica, apesar de se manifestar como várias entidades clínicas isoladas aparentemente não relacionadas, por exemplo, tireoidite de Riedel e pancreatite autoimune. O envolvimento de qualquer órgão é possível, mas os locais mais comuns de acometimento são o pâncreas, trato biliar, glândulas salivares maiores, glândulas lacrimais, retroperitôneo e linfonodos [1].

A imunoglobulina G (IgG) é um anticorpo com estrutura e biologia complexas. Existem quatro subclasses de IgG, numeradas de 1 a 4 pela ordem de descoberta e concentração sérica. Assim, a subclasse mais abundante é a IgG1 e a menos, é a IgG4 [2]. A concentração de IgG4 varia em pessoas saudáveis de <1mg/dl até 20mg/dl, e representa cerca de 5% da IgG total circulante. Os níveis séricos são muito variáveis entre os indivíduos, permanecendo estáveis na mesma pessoa ao longo do tempo. A IgG4 tem ligação pobre com receptores de C1q e FC, não ativa a via clássica do complemento e é incapaz de formar imunocomplexos [3].

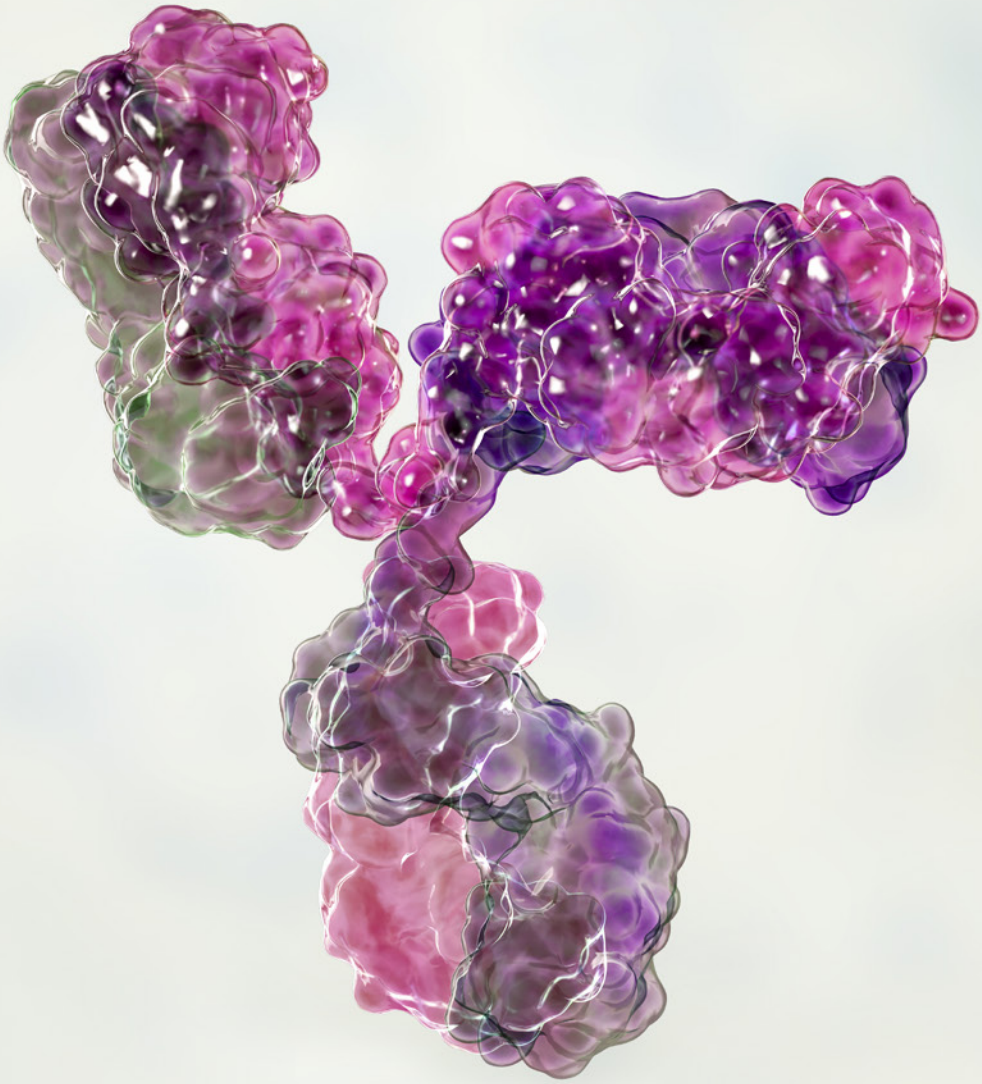
Em 1892, *Johann Von Miculikz* descreveu um paciente com edema simétrico das glândulas lacrimais, submandibulares e parótidas, com infiltração maciça por células mononucleares [1]. Após descrição de casos semelhantes, esta condição foi chamada de doença de Miculikz (DM). Nas décadas seguintes, a DM foi considerada uma manifestação da síndrome de Sjogren (SJ) [4]. Somente mais tarde, no Japão, ficou claro que a DM tinha relação com o aumento nas concentrações séricas de IgG4 e infiltração de células IgG4 positivas [5,6]. Após a percepção de pancreatite de natureza autoimune [7] e a sua associação com IgG4 [8], em 2009, o *Ministry of Health, Labor and Welfare Japan (MHLWJ)* publicou um guideline acerca desta condição [9]. Considerou a relação da IgG4 com a pancreatite autoimune e a sua associação com várias manifestações extrapancreáticas, como colangite esclerosante, nefrite tubulointertisicial, fibrose retroperitoneal, pneumonite intertisicial e sialoadenite [9]. Mais ainda, considerou as similaridades entre a pancreatite autoimune e a DM, e as diferenças com a SJ. Foram observadas, também, a associação de IgG4 a várias outras moléstias, como tireoidite de Riedel, pseudotumor do pulmão, fígado, fibrose retroperitoneal e mediastinal, indicando que estas condições constituem um novo conceito de doença [10].

DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO DE IgG4-DR

O diagnóstico de IgG4-DR é desafiador, visto a variedade de manifestações clínicas e a heterogeneidade das alterações laboratoriais [11]. Em 2014, no *Second International Symposium* on IgG4-related disease, o comitê de especialistas não definiu critérios específicos para a doença, mas fez recomendações úteis para o diagnóstico, abordagem e tratamento da IgG4-DR. A maior acurácia diagnóstica é obtida através de uma história clínica completa, exame físico, estudos de imagem e testes laboratoriais selecionados. Recomendou ainda a confirmação por biópsia, para exclusão de malignidades e outros mimetizadores. Nenhum achado clínico, patológico ou laboratorial isolado confirma o diagnóstico da doença [12].

A IgG4-DR geralmente acomete indivíduos de meia idade a idosos, entre os 50 a 80 anos. A type 1 autoimmune pancreatitis (IgG4-related pancreatitis) mostra predominância masculina, com relação homem:mulher de 4:1. Já a IgG4-*related dacryoadenitis and sialodenitis* pode ocorrer mais em mulheres [13]. Cerca de 50% dos pacientes têm lesões simultâneas em múltiplos órgãos, associadas ao aumento do nível sérico de IgG4 e ou infiltração dos tecidos por

Em 2014, no *Second International Symposium on IgG4-related disease*, o comitê de especialistas não definiu critérios específicos para a doença, mas fez recomendações úteis para o diagnóstico, abordagem e tratamento da IgG4-DR.



células IgG4 positivas. O pâncreas e as glândulas salivares são os órgãos mais acometidos. Quando se manifesta de forma isolada, é mais comum no pâncreas [14].

Mais recentemente, um estudo envolvendo duas coortes multinacionais para o *ACR/EULAR IgG4-RD classification Criteria Committee* identificou quatro fenótipos associados a IgG4-DR [15]. Os quatro fenótipos percebidos foram divididos em grupos, de acordo com o acometimento: "pancreato-hepatobiliar", "retroperitoneal-aórtico", "limitado à cabeça e pescoço" e "Miculikz-sistêmico". As características de cada grupo estão descritas na tabela 1.

Geralmente, os níveis séricos de IgG4 estão aumentados na doença, mas não é um marcador específico, já que podem estar elevados também em pacientes com neoplasias, doenças alérgicas, colangite esclerosante primária (não associada a IgG4) e doenças autoimunes [14, 16, 17]. Os níveis de IgG4 podem aumentar durante a progressão da doença e estão mais elevados quando múltiplos órgãos são afetados [18]. Existem vários testes para se medir a IgG4 sérica, por exemplo, nefelometria e imunodifusão radial, com sensibilidade e especificidade diferentes, com diferenças entre os diversos kits comerciais disponíveis e podendo mostrar efeito prozona, subestimando o nível de IgG4 [19]. Mesmo assim, o nível sérico de IgG4 > 135mg/dl é considerado um marcador preditivo confiável de IgG4-DR e está incluído nos Critérios Diagnósticos Compreensivos [19] e em outros critérios para doença órgão específica. Várias coortes demonstraram que a concentração de IgG4 tem sensibilidade de 82,8% e especificidade de 88% [17, 20, 21]. Valores acima de 135mg/dl podem ser encontrados em outras doenças, como: SJ primária (7,7%), lúpus eritematoso sistêmico (13,9%), artrite reumatoide (14,5%), doença de Castleman (43,7%), doença pulmonar intersticial (33,3%),

O diagnóstico histológico de IgG4 pode ser considerado na presença de dois dos três achados típicos. No entanto, nos linfonodos, pulmão, glândulas salivares e lacrimais, tanto a fibrose estoriforme quanto a flebite obliterante podem estar ausentes

	Grupo 1 "pancreato-hepatobiliar"	Grupo 2 "retroperitoneal-aórtico"	Grupo 3 "limitado a cabeça e pescoço"	Grupo 4 "Miculikz-sistêmico"
Mulher (%)	21%	25%	76%	22%
Etnia asiática (%)	37%	25%	67%	52%
Idade ao diagnóstico (anos, média, SD)	63 (13)	58 (16)	55 (13)	63(13)
Concentração de (520-2178) IgG4 sérica (mg/dl, média, IQR)	316 (147-622)	178 (63-322)	445 (183-888)	1170

Tabela 1 Aspectos demográficos de acordo com os grupos fenotípicos da IgG4-DR

O PÂNCREAS E AS GLÂNDULAS SALIVARES SÃO OS ÓRGÃOS MAIS ACOMETIDOS. QUANDO SE MANIFESTA DE FORMA ISOLADA, É MAIS COMUM NO PÂNCREAS

granulomatose eosinofílica com poliangiíte (71,4%), poliangiite microscópica (20%) e até em controles saudáveis (1%)[15].

Outras alterações laboratoriais podem estar presentes, como fator antinúcleo (FAN) positivo, mas geralmente em baixos títulos. Os níveis de complementos podem ser marcadores de atividade de doença, principalmente na doença renal relacionada a IgG4, que pode cursar com hipocomplementemia durante o relapso.

Os achados histológicos são importantes e mais específicos para o diagnóstico, porém alguns a órgãos podem ser difíceis de se biopsiar, como o retroperitônio e a cavidade ocular.

Critérios Diagnósticos Compreensivos (CCD) para IgG4-DR
1. Demonstração clínica de tumoração ou massa difusa/localizada em um único ou múltiplos orgãos
2. Níveis séricos de IgG4 >135mg/dl
3. Achados histológicos de: (i) Acentuada infiltração de linfócitos e plasmócitos, e fibrose (ii) Infiltração de cél. plasmocitárias IgG4 (+): taxa IgG4/IgG total >40%, >10 cél. IgG4 (+)/campo
Quando presentes: 1+2+3, é definido .1+3, é provável .1+2, é possível descartar tumores malignos (como linfoma) e doenças similares (como Síndrome de Sjögren, colangite esclerosante primária, vasculites associadas ao ANCA, sarcoidose, etc) Aplicar os critérios diagnósticos órgão-específico em situação clínica adequada.

Tabela 2 Critérios Diagnósticos Compreensivos (CCD) para IgG4 DR

Os três maiores achados histológicos característicos de IgG4-DR são [22]:

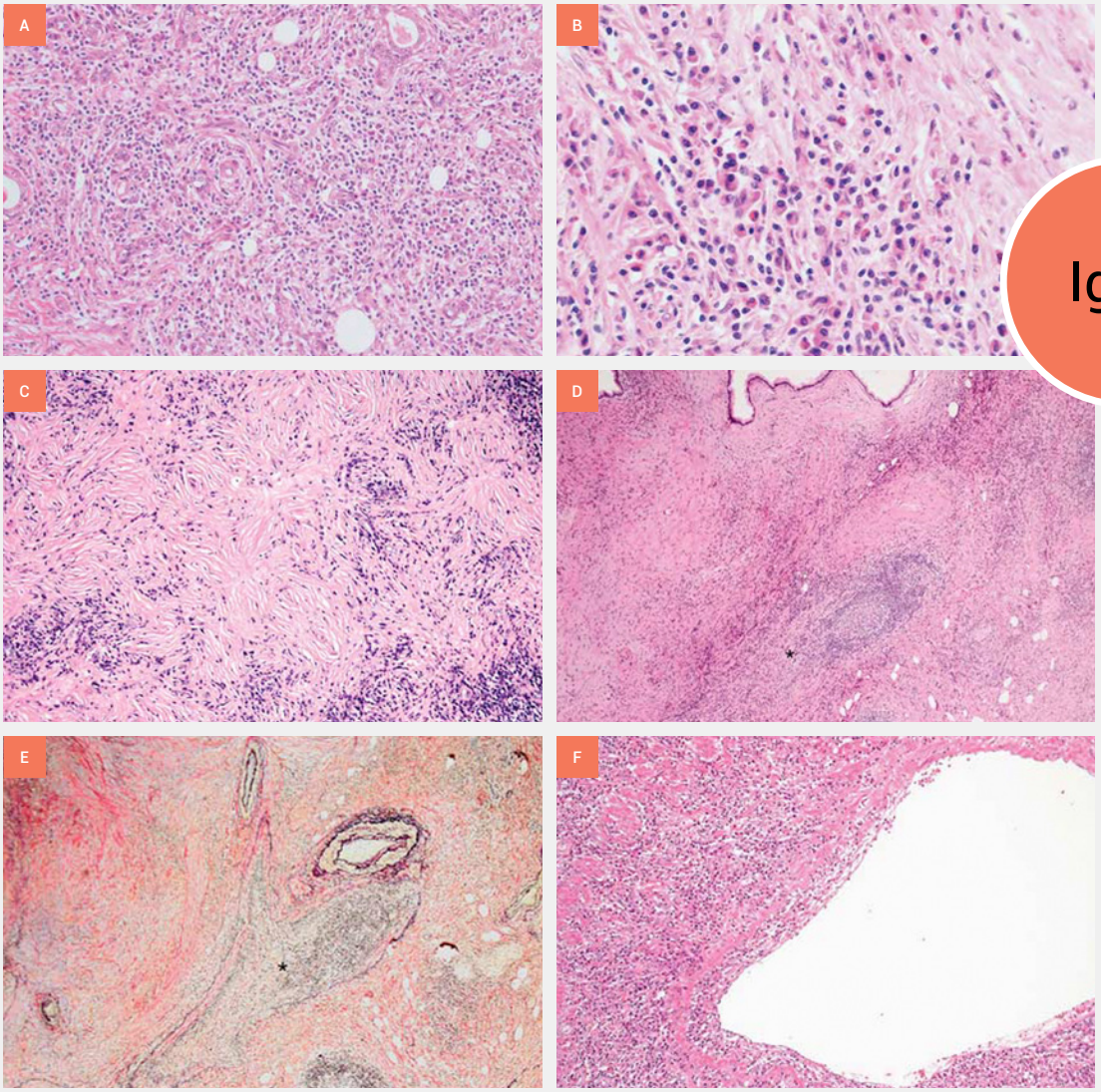
1. Denso infiltrado linfoplasmocitário. A maioria das células é composta por pequenos linfócitos distribuídos difusamente pela lesão e misturados às células plasmáticas. Tem predomínio de linfócitos T, com agregados esparsos de linfócitos B. Há eosinófilos em quantidades leves a moderadas.

2. Fibrose, com arranjo ao menos focal em um padrão estoriforme. Lembra os raios de uma roda com células em fuso se irradiando do centro. Estas células são fibro ou miofibroblastos imersas em infiltrado linfoplasmocitário.

3. Flebite obliterante. As vênulas são obliteradas por um denso infiltrado linfoplasmocitário, visto tanto no lúmen quanto na parede do vaso.

Outros achados também associados são a flebite sem a obliteração do lúmen e o número aumentado de eosinófilos. Estes dois últimos têm pouco valor quando encontrados isoladamente (figura 1). O diagnóstico histológico de IgG4 pode ser considerado na presença de dois dos três achados típicos. No entanto, nos linfonodos, pulmão, glândulas salivares e lacrimais, tanto a fibrose estoriforme quanto a flebite obliterante podem estar ausentes [23, 24, 25]. Em relação à imuno-histoquímica, o achado de mais de 50 células IgG4 positivas é altamente sugestivo da doença. A contagem absoluta de células pode ser difícil em lesões fibróticas ou com inflamação intensa. Assim, a relação entre as células plasmáticas IgG4 positivas e células IgG total > 40% foi estabelecida, com sensibilidade de 94,4% e especificidade de 85,7% [13, 18, 22].

Apesar de não existir consenso internacional acerca dos critérios



IgG4

Figura1: (a) Sialoadenite relacionada a IgG4. Extensa infiltração da glândula salivar por linfócitos e plasmócitos. **(b)** presença de numerosas eosinófilos. **(c)** Doença orbitária relacionada a IgG4. Presença de fibrose estoriforme. **(d)** Pancreatite autoimune tipo 1 (pancreatite relacionada a IgG4). Artéria patente adjacente à veia obliterada por infiltração de células inflamatórias, melhor percebida em coloração para elastina **(e)**. **(f)** Pancreatite autoimune tipo 1 (pancreatite relacionada a IgG4). A veia mostra inflamação transmural, mas sem obliteração do lúmen (24).

diagnósticos para a IgG4-DR [11], em 2011 foram formulados os Critérios Diagnósticos Compreensivos (CCD) [19, 26, 27]. A intenção era desenvolver uma ferramenta para uso do clínico geral, além do especialista, abranger de forma sucinta e ampla o acometimento de todos os órgãos, pesando os achados histológicos e evitando o uso do corticoide como teste terapêutico. Os critérios CCD estão descritos na tabela 2.

Porém, os critérios CCD podem não ser aplicáveis quando houver o acometimento de órgãos difíceis de se obter a biópsia ou quando os achados histológicos são infrequentes. Assim, vários grupos e sociedades de especialistas japoneses estabeleceram critérios para a IgG4-DR de órgãos específicos [27].

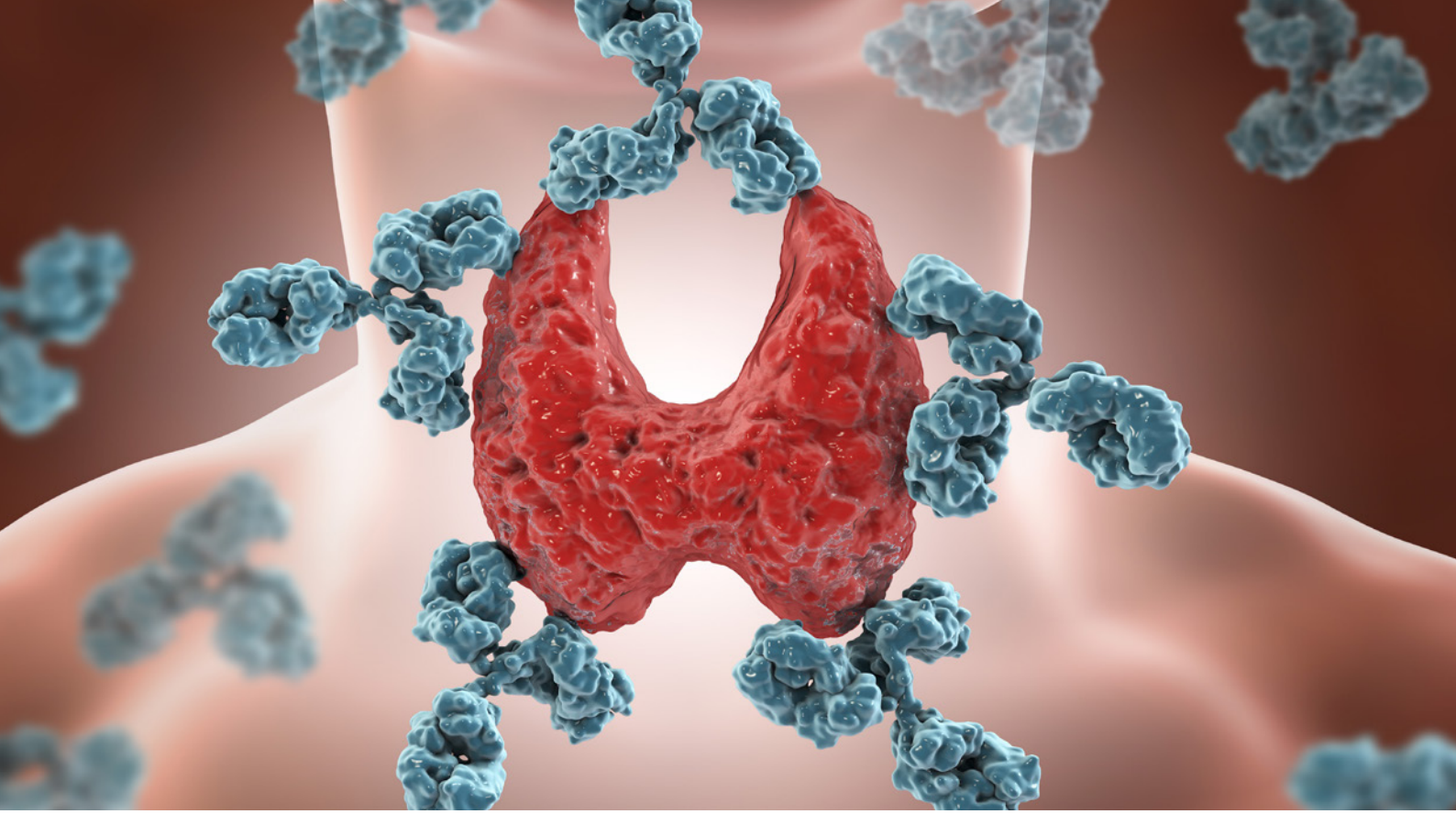
TRATAMENTO

Descrevo abaixo as recomendações de tratamento propostas no *Second International Symposium on IgG4-Related Disease* [12].

Apesar de que fibrose e dano orgânico podem ocorrer, nem todas as manifestações necessitam de tratamento. Em pacientes assintomáticos ou com sintomas leves, sem disfunção orgânica ou com IgG4-DR em tecidos com pouco risco de complicações, por exemplo, aumento leve da glândula submandibular, a vigilância cuidadosa é uma opção.

Remissões espontâneas podem acontecer, mas a IgG4 tem natureza metacrônica (melhora em um sítio e piora em outro) e o tratamento

A primeira linha de tratamento é o corticoide e a dose varia de acordo com a gravidade da manifestação.



normalmente leva a resposta mais rápida e melhor controle da doença. Justifica-se a terapia na maioria dos casos em que há evidência laboratorial ou radiológica de disfunção orgânica, como a elevação sérica da creatinina, transaminases ou bilirrubinas. Podem-se tratar ainda aumentos importantes de glândulas submandibulares ou tumorações periorbitárias, por questões estéticas.

Um grupo de pacientes necessita de tratamento urgente pois a doença não controlada poderá levar a dano irreversível do órgão acometido (Tabela 3).

Em caso de doença avançada e com fibrose importante, há pouco benefício do tratamento clínico. Assim, medidas que envolvam procedimentos cirúrgicos podem ser mais adequadas, como a ressecção de tecido fibrótico ocular.

A primeira linha de tratamento é o corticoide e a dose varia de acordo com a gravidade da manifestação. Na maioria dos casos, a dose de prednisona em 40mg/dia por 2 a 4 semanas é adequada. Após, procede-se a redução em 5mg de prednisona a cada 2 semanas, com descontinuação da droga em 3 a 6 meses. Especialistas recomendam a associação de imunossupressores quando não é possível a redução do corticoide por doença ainda ativa.

Órgão Acometido/Sítio Anatômico	Justificativa
Aortite	Aneurismas inflamatórios podem aumentar e têm riscos de dissecção
Fibrose retroperitoneal	Doença progressiva pode levar a dano em ureter, nervo ou insuficiência renal
Árvore biliar proximal	Pode levar a colangite infecciosa sobreposta, com fibrose e cirrose
Nefrite tubulointersticial	Pode levar a doença renal crônica
Paquimeningite	Risco de déficits neurológicos ou convulsões
Aumento pancreático	Pode levar a insuficiência pancreática exócrina ou endócrina
Pericardite	Pode levar a tamponamento cardíaco ou pericardite constritiva

Tabela 3 Manifestações da IgG4-DR onde o tratamento urgente é recomendado

Não há consenso acerca do uso de imunossupressores como poupadores de corticoide no início do tratamento. A taxa de recorrência varia entre as muitas manifestações e não há evidência que o uso de imunossupressores desde o início permita a retirada mais rápida da prednisona. A azatioprina, o micofenolato de mofetila, o metotrexato, o tacrolimus e a ciclofosfamida são empregados como poupadores, mas a eficácia destas drogas não foi testada em testes prospectivos e não existem dados que comprovem a sua eficácia na IgG4-DR. Pacientes com elevado risco de recidiva da doença podem se beneficiar de terapia de manutenção após a remissão. O acometimento de múltiplos órgãos, vias biliares, níveis de IgG4 mais elevados e recidiva anterior parecem aumentar este risco.

A terapia de manutenção pode ser realizada com prednisona em baixas doses (2,5-5mg/dia) ou qualquer um dos agentes poupadores descritos acima. Independente da droga utilizada, a duração da terapia de manutenção não é bem definida e necessita de maiores estudos.

Estudos sugerem que a depleção de linfócitos B com rituximabe é efetiva na IgG4-DR, mesmo após falha do tratamento com outras drogas, permitindo redução rápida do corticoide [28,29]. O regime mais frequentemente utilizado foi a infusão de 1g de rituximabe seguido por mais uma dose de 1g após 15 dias. A resposta geralmente é obtida após 4 semanas de tratamento e varia de >90% quando usada em primeira linha e >70% após falha aos outros imunossupressores. A terapia de manutenção com esta droga parece ser eficaz, mas os intervalos de infusão e a duração do tratamento não estão bem definidos [29].

REFERÊNCIAS:

1. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. Mod Rheumatol. 2012 Feb; 22: 1–14.
2. Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, Taylor FR. What is IgG4? A review of the biology
3. of a unique immunoglobulin subtype. Curr Opin Rheumatol. 2011 Jan; 23(1): 119–124. van der Neut Kolfschoten M, Schuurman J, Losen M, Bleeker WK, Martínez-Martínez P, Vermeulen E et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. Science. 2007 Sep 14; 317(5844): 1554-1557.
4. Morgan WS, Castleman B. A clinicopathologic study of Mikulicz's disease. Am J Pathol. 1953 May-Jun; 29(3): 471-503.
5. Yamamoto M, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, Takahashi H, et al. Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. Scand J Rheumatol. 2004; 33: 432–433.
6. Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. Mod Rheumatol. 2006 Dec; 16(6): 335–340.
7. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi, N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci. 1995 Jul; 40(7): 1561-1568.
8. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med. 2001 Mar 8; 344(10): 732-738.
9. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Itoh T, Inui K, Irie H, et al. Japanese clinical guideline for autoimmune pancreatitis. Pancreas. 2009 Nov; 38(8): 849-866.
10. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse RI, et al. gG4-Related Disease: Recommendations for the Nomenclature of this Condition and its Individual Organ System Manifestations. Arthritis Rheum. 2012 Oct; 64(10): 3061-3067.
11. Iaccarino L, Talarico R, Scirè CA, Amoura Z, Burmester G, Doria A, et al. IgG4-related diseases: state of the art on clinical practice guidelines. RMD Open 2019; 4:e000787.doi:0.1136/rmdopen-2018-000787.
12. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol. 2015 Jul; 67(7): 1688-1699.
13. Lang D, Zwerina J, Pieringer H. IgG4-related disease: current challenges and future prospects. Ther Clin Risk Manag. 2016 Feb 15; 12: 189-199.
14. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. Medicine (Baltimore). 2015 Apr; 94(15): e680.
15. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH. ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. Ann Rheum Dis. 2019 Mar; 78(3): 406-412.
16. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty--five patients. Arthritis Rheumatol. 2015 Sep; 67(9): 2466-2475.
17. Su Y, Sun W, Wang C, Wu X, Miao Y, Xiong H, et al. Detection of serum IgG4 levels in patients with IgG4-related disease and other disorders. PLoS One. 2015 Apr 17; 10(4): e0124233.
18. Stone JH, Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M. Diagnostic Approach to the Complexity of IgG4-Related Diseased. Mayo Clin Proc. 2015 Jul; 90(7): 927-939.
19. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, Mimori T, Chiba T. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease– Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. Mod Rheumatol. 2017 May; 27(3): 381-391.
20. Culver EL, Sadler R, Simpson D, Cargill T, Makuch M, Bateman AC, et al. Elevated serum IgG4 levels in diagnosis, treatment response, organ involvement, and relapse in a prospective IgG4-related disease UK cohort. Am J Gastroenterol. 2016 May; 111(5): 733-743.
21. Yu KH, Chan TM, Tsai PH, Chen CH, Chang PY. Diagnostic performance of serum IgG4 levels in patients with IgG4-related disease. Medicine (Baltimore). 2015 Oct; 94(41): e1707.
22. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Mod Pathol. 2012 Sep; 25(9): 1181-92.
23. Cheuk W, Yuen HK, Chu SY, Chiu EK, Lam LK, Chan JK. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. Am J Surg Pathol. 2008 May; 32(5): 671-681.
24. Cheuk W, Yuen HK, Chan JK. Chronic sclerosing dacryoadenitis: part of the spectrum of IgG4-related Sclerosing disease? Am J Surg Pathol. 2007 Apr; 31(4): 643-645.
25. Zen Y, Inoue D, Kitao A, Onodera M, Abo H, Miyayama S et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. Am J Surg Pathol. 2009 Dec; 33(12): 1886-1893.
26. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. Mod Rheumatol. 2012 Feb; 22(1): 21-30.
27. Okazaki K, Umehara H. Are classification criteria for IgG4-RD now possible? The concept of IgG4-related disease and proposal of comprehensive diagnostic criteria in Japan. Int J Rheumatol. 2012; 2012: 357071. doi: 10.1155/2012/357071. Epub 2012 May 29.
28. Betancur-Vásquez L, Gonzalez-Hurtado D, Arango-Isaza D, Rojas-Villarraga A, Hernandez-Parra D, Carmona S, Díaz-Coronado JC. IgG4-Related Disease: Is Rituximab the Best Therapeutic Strategy for Cases Refractory to Conventional Therapy? Results of a Systematic Review. Reumatol Clin. 2019 Jan 19. pii: S1699-258X(18)30265-1. doi: 10.1016/j.reuma.2018.11.011. [Epub ahead of print].
29. Ebbo M, Grados A, Samson M, Groh M, Loundou A, Rigolet A, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. PLoS One. 2017 Sep 15; 12(9): e0183844.

Visita ilustre

Belo Horizonte recebeu, no dia 10/04, a visita do Prof. Xenofon Baraliakos que é um dos mais importantes estudiosos de espondiloartrites do mundo e coordenador científico do Centro de Reumatologia Ruhrgebiet da Universidade de Bochum, Alemanha. O professor visitou e discutiu casos clínicos com os reumatologistas mineiros dos serviços de reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG e da Santa Casa de Misericórdia.

Foto 1 - Serviço Reumatologia Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte

Foto 2 - Serviço de Reumatologia Hospital das Clínicas da UFMG

Direção de Arte, Design Gráfico e Produção

Conectando Pessoas - Agência de Comunicação e Marketing
www.conectandopessoas.com.br

Material de distribuição exclusiva para área médica. A Revista Reumato Minas 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 Reumato Minas.

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.

Sociedade Mineira de
Reumatologia
reumatominas.com.br