

REUMATO

MINAS

ISSN: 2675-0902
Ano 2 • Nº 1 • 2020



Atualização

COCAÍNA

e manifestações reumáticas

Dr. Ihan Bruno Lopes Rabelo
Dra. Cristina Costa Duarte Lanna

Revisão

Esclerose sistêmica precoce:

desafios diagnósticos e
terapêuticos

Dr. Thales Henrique Viana Azevedo
Dra. Letícia Neves Martins
Dr. Eduardo José do Rosário e Souza



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

Gerente geral:
Marelza Ribeiro

Diretor de produção:
Carlos Alberto Martins

Gerente de novos negócios:
Maria Eugenia Campos

Administrativo:
Kelly Secco

Financeiro:
Tânia Amaral

Produção gráfica:
Dario Monteiro
Rodrigo Melges

Gerente editorial:
Luana Franco

Analista editorial:
Felipe Yuri

Direção de arte:
Lucas da Silva
Victor Melo

Medical affairs:
Marcos Malaquias
Nathalia Zerbinatti

Revisão:
Aileen Monteiro
Renata Lopes Del Nero
Talytha Duarte

Banco de imagens:
Shutterstock

REUMATO MINAS

É uma publicação quadrimestral da Sociedade Mineira de Reumatologia produzida pela Editora Planmark.

Material de distribuição exclusiva à classe médica. Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade do anunciante.

O conteúdo desta publicação reflete exclusivamente a opinião dos autores e não necessariamente a opinião da Planmark Editora EIRELI ou da Sociedade Mineira de Reumatologia.

Para adquirir os direitos de reprodução de textos e imagens da revista *ReumatoMinas* acesse: www.grupoplanmark.com.br

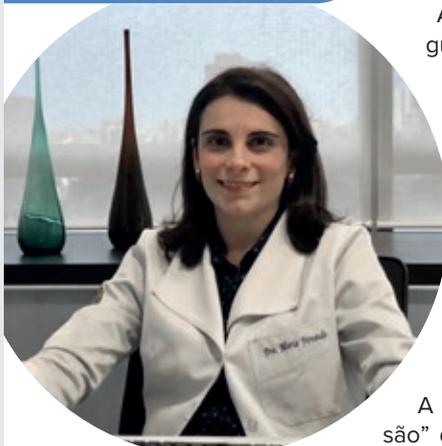
©2020 Planmark Editora EIRELI. Todos os direitos reservados e protegidos pela lei 9.610 de 19/02/1998. Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida sem autorização prévia, por escrito, do Planmark Editora EIRELI, sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros. OS 7619 - fev20.

FALE COM A GENTE

ATENDIMENTO AO LEITOR

Envie suas perguntas, críticas e sugestões para a redação: Grupo Planmark - Rua Dona Brígida, 754, CEP 04111-081, Vila Mariana, São Paulo, SP
E-mail: cientifico@grupoplanmark.com.br

Editorial



A revista ReumatoMinas entra em seu segundo ano e o desafio em fazer uma publicação abrangente, moderna e útil para a prática clínica é cada vez maior.

Nessa edição continuamos com nossas seções tradicionais e trazemos, na “Atualização”, as manifestações reumáticas no uso de cocaína, assunto intrigante e cada vez mais frequente no dia a dia. Seguimos contando a história das doenças reumáticas e percorrendo sobre os medicamentos mais usados na reumatologia.

A esclerose sistêmica é assunto da “Revisão” que traz o olhar do diagnóstico precoce para melhores desfechos.

Trabalhos apresentados no último ACR em Atlanta são trazidos com comentários sempre úteis. Os casos clínicos e de imagem são oportunidade para compartilharmos nossas experiências e discussões. A parte social mostra o crescimento da reumatologia no estado de Minas com novos eventos do interior.

Agradeço a todos pelas sugestões, críticas e elogios recebidos até aqui e continuamos à disposição.

Dra. Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães

Editora ReumatoMinas



Caros colegas,

Iniciamos o ano de 2020 a todo vapor. O lançamento da terceira edição da ReumatoMinas nos deixa felizes e esperamos que possa ser útil na atualização de todos os reumatologistas que terão acesso ao seu conteúdo.

Vários eventos já estão programados para este ano. Daremos início com o Curso Preparatório dos Residentes para a prova de título de especialista da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Ele foi preparado com muito carinho por toda a diretoria, com a colaboração de vários reumatologistas de Minas. Além disso, já temos data para a XII Jornada Mineira de Reumatologia e para o II Encontro Mineiro de Pacientes Reumáticos. Será em Belo Horizonte, nos dias 21 e 22 de agosto, e o tema a ser discutido este ano será Reumatologia – Abordagem Multidisciplinar. Salvem as datas em suas agendas e esperamos por todos na nossa querida BH.

Agradeço o apoio de todos e desejo, em nome da diretoria da Sociedade Mineira de Reumatologia que o ano de 2020 traga paz, saúde e muitas realizações!

Um cordial abraço!

Dra. Viviane Angelina de Souza

Presidente da Sociedade Mineira de Reumatologia

Sumário

5

Breve história da espondilite anquilosante

Dr. Enio Ribeiro Reis

Atualização

Cocaína e manifestações reumáticas

Profa. Dra. Cristina Costa Duarte Lanna e Dr. Ihan Bruno Lopes Rabelo

8

12

Revisão

Desafios diagnósticos e terapêuticos em esclerose sistêmica precoce

Dr. Eduardo José do Rosário e Souza, Dra. Letícia Neves Martins e Dr. Thales Henrique Viana Azevedo

Caso clínico

Sarcoidose com acometimento ósseo e medular mimetizando doença metastática

Dra. Cláudia Lopes Santoro Neiva, Dra. Lara Maria Arantes Campos, Dra. Leila Patrícia Muniz, Dra. Lilian Santuza Santos Porto, Dr. Rafael Prado Colares e Dr. Thales Henrique Viana Azevedo

16

19

Caso clínico

Acrodermatite contínua de Hallopeau

Dra. Ana Maria Santiago Bez, Dra. Christiane Cota Vieira, Dra. Déborah Lobato Guimarães, Dr. Diego Leles Ribeiro, Dr. Lucas Leonardo de Castro Borges, Dr. Luiz Severiano Ribeiro e Dra. Rejane Pinheiro Damasceno

Headlines

Trabalhos apresentados no ACR Annual Meeting, 2019, em Atlanta

Prof. Dr. Achilles Cruz Filho

20

26

Drogas em reumatologia

Sulfato de hidroxiquina

Dr. Carlos Bomtempo

Social

29

AGENDA

XII Jornada Mineira de Reumatologia

Data: 21 e 22 de agosto de 2020

Local: AMMG, Belo Horizonte - Minas Gerais

XXXVII Congresso Brasileiro de Reumatologia

Data: 9 a 12 de setembro de 2020

Local: Hotel Royal Palm Plaza, Campinas - São Paulo

DIRETORIA 2019/2020

PRESIDENTE: Viviane Angelina de Souza

VICE-PRESIDENTE: Mariana Peixoto Guimarães
Ubirajara Silva Souza

DIRETORA CIENTÍFICA: Ana Flávia Madureira
de Pádua Dias

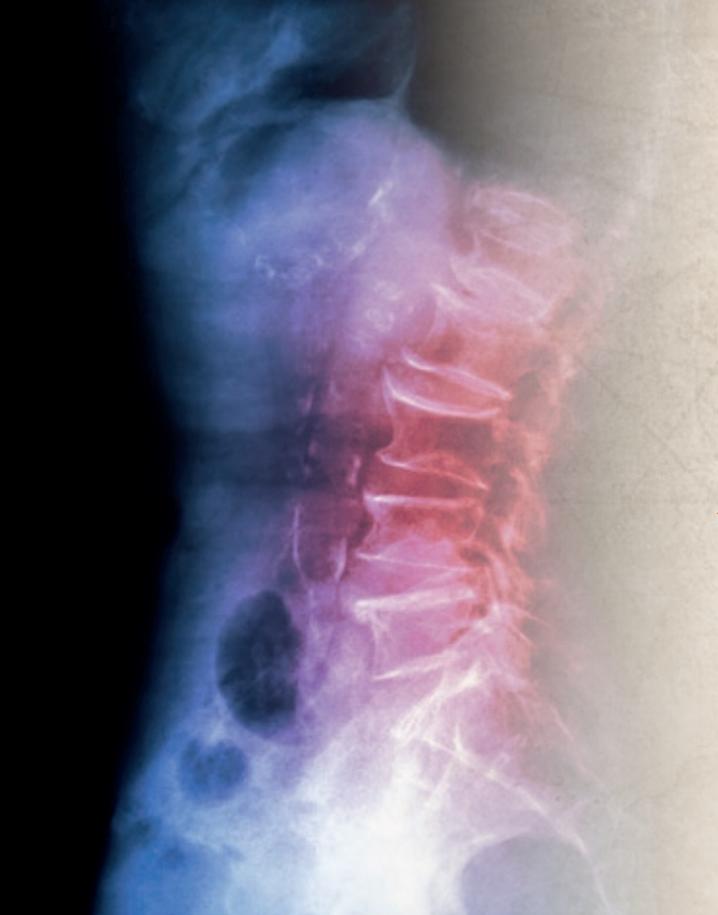
TESOUREIRO: Rafael de Oliveira Fraga

SECRETÁRIA GERAL: Cláudia Lopes Santoro Neiva

SECRETÁRIA ADJUNTA: Maria Fernanda Brandão de
Resende Guimarães

REVISORES: Reginaldo Botelho Teodoro
e Ricardo da Cruz Lage

EXPEDIENTE



Breve história da ESPONDILITE ANQUILOSANTE

Dr. Enio Ribeiro Reis

CRM-MG 20.480

Médico Assistente C.M.V. Hospital Humanitas
Varginha-MG; Membro da Comissão de Vacinas
e Doenças Infectocontagiosas da Sociedade
Brasileira de Reumatologia

O nome da patologia tem origem nas palavras gregas “*ankylos*”, que significa “rigidez” (embora atualmente seja mais relacionada a fusão ou adesão), “*spondylos*”, que significa “disco vertebral”, e “*itis*”, que designa “inflamação”. Os primeiros relatos de lesões osteoarticulares compatíveis com o diagnóstico dessa doença referem-se a esqueletos de egípcios e núbios encontrados em museus europeus e em um cemitério pré-histórico de Shellal, uma cidade às margens do sul do rio Nilo.¹

Hipócrates conhecia a patologia e fez-lhe referência ao descrever que “as vértebras do pescoço podem ser afetadas com dor, estendendo-se o processo patológico por toda a coluna até o sacro”.

A espondilite anquilosante (EA) tem uma longa história, já tendo sido diferenciada da artrite reumatoide por Galeno, logo no século II d.C. Evidência esquelética da doença (ossificação das articulações e ênteses principalmente do esqueleto axial, semelhante à “coluna em bambu”) foi aventada por ser encontrada nos restos do esqueleto de uma múmia egípcia de 5 mil anos, com particular evidência dessa ossificação. No entanto, em um relatório citava-se o seguinte trecho: “Alterações na coluna da múmia e na pélvis, incluindo ossificação do ligamento longitudinal anterior em nível de coluna cervical, entesopatia calcificada em ambos os tendões reto-femorais, tanto direito quanto

esquerdo, assim como no tendão da tuberosidade isquiática direita, um grande osteófito em ambas as margens acetabulares, sem anquilose das juntas apofisárias cervicais e sem anquilose da junta sacroilíaca direita”.² Depois de realizados outros estudos genéticos e antropológicos, fica a suspeita de que não seria EA, e sim doença de Forestier,² mais conhecida por *diffuse idiopathic skeletal hyperostosis* (DISH), a qual é uma calcificação grave dos ligamentos em áreas específicas onde estes se inserem na coluna. Essa condição geralmente não causa sintomas nem necessita de tratamento específico.

O anatomista e cirurgião Realdo Colombo descreveu o que poderia ter sido essa doença em 1559, e o primeiro artigo foi publicado em 1691 por Bernard Connor. No entanto, devido às alterações patológicas vistas no esqueleto, ainda permanece a dúvida se seria EA ou DISH. Em 1818, Benjamin Brodie tornou-se o primeiro médico a documentar um caso de um paciente com 31 anos de idade, com uma coluna anquilosada, em uma forma de doença ativa, acompanhada de episódios ocasionais de inflamação grave no olho, típica da iridociclite.¹

Em 1858, David Tucker publicou um pequeno livro que descreve claramente o caso de Leonard Trask, que sofria de deformidade espinhal grave secundária à EA. Cita-se que, em 1833, Leonard Trask sofreu uma

queda de cavalo, agravando a condição com provável fratura e resultando em uma deformidade ainda mais grave. Tucker relatou que, apesar da deformidade da doença, Trask poderia realizar qualquer trabalho. Depois da queda, houve agravamento do quadro, com aumento da deformidade da coluna dorsal e cervical, levando a cabeça a encostar no peito (Figura 1). Talvez este tenha sido o primeiro caso documentado de EA nos Estados Unidos, devido à descrição indiscutível e característica típica dessa patologia.³

No final do século XIX, vários médicos relataram as descrições adequadas dessa doença, o que permitiu um diagnóstico mais preciso da EA antes da ocorrência da deformidade espinhal severa. Em ordem cronológica foram: o neurofisiologista Vladimir Bechterew, de São Petersburgo, na Rússia, em 1893 (Figura 2); Adolph Strümpell, da Alemanha, em 1897 (Figura 3); e Pierre Marie, da França, em 1898 (Figura 4). Por essa razão, a patologia também é conhecida com vários epônimos, como “doença de von Bechterew” ou “doença de Marie-Strümpell”.

Embora Wilhelm Conrad Röntgen tivesse desenvolvido sua técnica radiográfica em 1896, somente em 1930 que a sacroilíte, agora considerada uma marca registrada da EA, foi plenamente

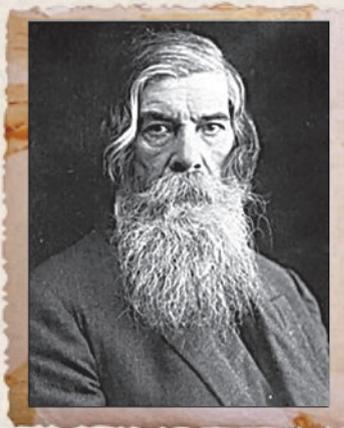
reconhecida. O corrente conceito é que a EA evoluiu com o surgimento da radiografia. Somente em 1930 que Krebs, um radiologista alemão que havia estudado um considerável número de pacientes com EA, descreveu que a sacroilíte radiográfica estaria presente em quase todos esses pacientes e ocorre nos estágios iniciais do curso da doença.¹

A ligação da EA com o antígeno *human leukocyte antigen B27* (HLA-B27) positivo foi descrita em 1973, por Brewerton, e o termo “espondiloartrite” foi estabelecido em 1974, por Moll e Wright, dois pesquisadores ingleses que também relacionaram a EA com o fator reumatoide negativo. Inicialmente se associou o antígeno somente à EA e subseqüentemente à artrite reativa, à uveíte anterior aguda e à artrite psoriásica. Essas inter-relações são consistentes com a associação clínica entre pacientes com espondiloartropatia, por isso foram incluídas no sistema classificatório de Bernard Amor.¹ Em 2008, foi proposto e globalmente aceito o nome “espondiloartrites”, que enfatiza a natureza axial (espôndilo) e periférica (artrite) do grupo. O conjunto das espondiloartrites compreende a EA, a artrite psoriásica, a artrite reativa, as espondiloartrites indiferenciadas e as artrites associada às doenças inflamatórias do intestino, em especial a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa.⁵

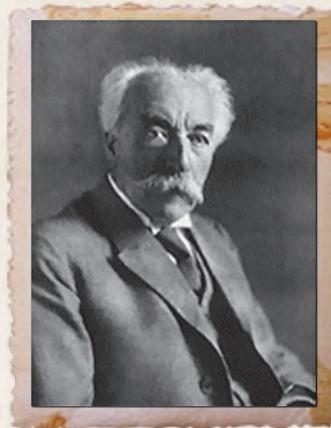
Um trabalho recente descreve aspectos genéticos encontrados em uma mulher, do século XVI, de origem basca, no nordeste da Espanha, apresentando o antígeno HLA-B27 positivo assim como a presença do gene ERAP 1, com características morfológicas e radiológicas de EA, com coluna em bambu e fusão completa de sacroilíacas (Figura 5).⁶



Adaptada de Leonard Task, 2019.³
Figura 1. Desenho de 1857: um caso grave de EA com provável fratura associada.



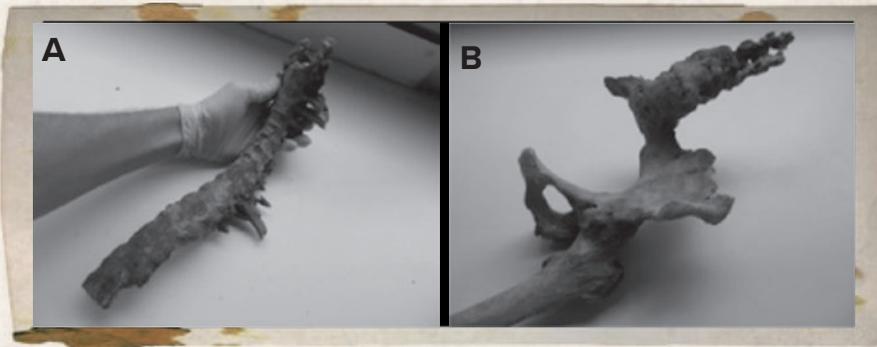
Fonte: Hochberg et al., 2009.⁴
Figura 2. Wladimir von Bechterew: pesquisador russo e neurocientista com interesse em morfologia, fisiologia, neurologia e psiquiatria.



Fonte: Hochberg et al., 2009.⁴
Figura 3. Adolph Strümpell: em 1884, o neurologista alemão de Leipzig, descreveu dois pacientes com completa anquilose da coluna e das articulações dos quadris.



Fonte: Hochberg et al., 2009.⁴
Figura 4. Pierre Marie: outro neurologista francês que descreveu essa patologia. Nasceu em 1853 e faleceu em 1940 aos 86 anos de idade.



Fonte: Laza, Hervella e De-La-Rúa, 2016.⁶

Figura 5. Antígeno HLA-B27 positivo assim como a presença do gene ERAP 1, com características morfológicas e radiológicas de EA, com coluna em bambu e fusão completa de sacroilíacas.

ALGUNS FAMOSOS PORTADORES DE EA

Observar a ascendência europeia da maioria desses personagens e o fato de a EA ser mais prevalente em povos nórdicos.

- Christa Reinig (1926-2008), escritor alemão.
- David Oswald Thomas (1924-2005), filósofo galês.
- Giacomo Leopardi (1798-1837), poeta, filósofo e escritor italiano; caso controverso.
- Karel Čapek (1890-1938), escritor checo.
- Leonard Trask (1805-1861), americano cuja condição forneceu a primeira descrição nos Estados Unidos da EA.
- Nikolai Ostrowsky (1904-1936), escritor socialista soviético realista, que publicou suas obras durante a era de Stálin.
- Oswald Souza, matemático brasileiro, conhecido como matemático do futebol.
- Padre Cícero Romão Batista, viveu 90 anos, nasceu em 1844 e faleceu a 20 de julho de 1934. Louro e de olhos claros, possivelmente tinha EA ou espondiloenteroartrite secundária a Crohn (Figura 6).⁷
- Simon Armitage (nascido em 1963), poeta, dramaturgo e romancista inglês.
- Vladimir Kramnik (nascido em 1975), mestre do xadrez russo.
- William Soutar (1898-1943), poeta escocês.



Fonte: Rocha, 2016.⁷

Figura 6. Dr. Luis Malzone, fundador do hospital São Lucas com Padre Cícero; Foto da década de 1920, mostrando cifose e desvio lateral do pescoço.

Referências

1. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al. Textbook Rheumatology Hochberg. Missouri: Mosby-Elsevier. 2007 pp. 1099-101. v. 2.
2. Chem RK, Schimit P, Faure C. Did Ramesses II really have ankylosing spondylitis? A reappraisal. Can Assoc Radiol J. 2004;55(4):211-7.
3. Leonard Trask. Leonard Trask, the Wonderful Invalid: The First-Hand Account of America's First Confirmed Ankylosing Spondylitis Patient. 2019.
4. Firestein G, Budd R, Gabriel SE et al. Kelley's Textbook of Rheumatology. Missouri: Mosby-Elsevier, 2009. pp. 1169-70. v. 2.
5. Schiotis RE, Ramos-Niembro F, Burgos-Vargas R, et al. Panorama de la clasificación y la susceptibilidad genética de las espondiloartritis. Reumatologia Clínica. 2008;4(supl4):S8-16.
6. Laza IM, Hervella M, De-La-Rúa C. Genetic markers in a medieval case of ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2016;43(3):679-81.
7. Rocha FA. Did Father Cicero suffer from rheumatism? Rev Bras Reumatol Engl Ed. 2016;56(5):464-7.

Atualização

COCAÍNA

e manifestações
reumáticas

Introdução

Desde a pré-história, o homem procura nas drogas uma forma de alterar as percepções do mundo e reduzir suas dores. Há milhares de anos, plantas de efeito psicotrópico têm sido utilizadas pela humanidade, como a papoula, da qual se derivam os opiáceos — potentes analgésicos —, a maconha, com suas propriedades ansiolíticas, e os cogumelos, com efeitos alucinógenos. Cocaína, opioides e derivados, maconha e seus derivados sintéticos, além de derivados anfetamínicos compreendem o maior grupo de substâncias ilícitas consumidas mundialmente.^{1,2}

Segundo o III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira, 3,2% dos brasileiros, o que equivale a 4,9 milhões de pessoas, usaram substâncias ilícitas em 2015.³ A maconha é a droga ilícita mais consumida entre os brasileiros (7,7%), seguida da cocaína em pó (3,1%).³ De cada dez usuários de drogas, um possui dependência física ou química, com impacto na morbimortalidade.¹

Algumas dessas substâncias têm sido associadas a manifestações reumáticas, sendo a cocaína a mais relatada.

O objetivo desta revisão é descrever a relação entre cocaína, autoimunidade e suas manifestações clínicas.

Profa. Dra. Cristina Costa Duarte Lanna

CRM-MG 19.745

Professora Associada de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Dr. Ihan Bruno Lopes Rabelo

CRM-MG 67.811

Residente do Programa de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Cocaína e manifestações reumáticas

A cocaína (benzoilmetilecgonina ou éster do ácido benzoico) é um alcaloide tropânico extraído, purificado e isolado a partir de folhas de plantas do gênero *Erythroxylum*, principalmente a *Erythroxylum coca*. Possui diversas formas de apresentação final, sendo que as mais encontradas e apreendidas pela polícia são a forma de sal (cloridrato de cocaína), oriunda de refinamento mais delicado e que, por muito tempo, dominou o mercado e sustentou o narcotráfico mundial; e o *crack* (pasta-base de cocaína), o qual inicialmente era um “subproduto” do refinamento do cloridrato, mas que ao longo dos anos tornou-se o líder do mercado consumidor de cocaína — por ser mais barato e mais fácil de ser produzido.¹

Os modos de administração da cocaína incluem a inalação nasal — o mais popular —, a mastigação das folhas — hábito corriqueiro entre os nativos dos altiplanos andinos —, e o uso injetável, responsável por alterações dermatológicas mais drásticas.⁴

O consumo de cocaína é implicado numa variedade de síndromes autoimunes, que podem variar desde apenas a produção de autoanticorpos até lesões destrutivas da linha média ou mesmo uma vasculite franca (órgão-específica ou sistêmica). Trata-se de um diagnóstico difícil que requer alto índice de suspeição, primeiro porque muitos pacientes não admitem seu uso, e segundo porque se assemelha à vasculite primária.⁵

A associação entre cocaína e autoimunidade foi observada já em 1996 com dois relatos de lesões destrutivas das vias aéreas superiores e *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* (ANCA) séricos em usuários de cocaína. Em 2008, começaram a surgir relatos de uma síndrome caracterizada por ANCA sérico em altos títulos, púrpura trombótica/vasculite cutânea e neutropenia em usuários de cocaína, que foi relacionada à presença do levamisol usado como adulterante na produção da droga.⁶

Mecanismos de autoimunidade associados à cocaína/ao levamisol

Os alvos antigênicos dos ANCA em usuários de cocaína parecem ser distintos daqueles de pacientes com vasculite associada ao ANCA. Nesta última, tanto a mieloperoxidase (MPO) quanto a proteinase 3 (PR3) são os alvos antigênicos dominantes dos ANCA. Em usuários de cocaína, o alvo dominante é a elastase neutrofílica.⁶

O consumo de cocaína é implicado numa variedade de síndromes autoimunes, que podem variar desde apenas a produção de autoanticorpos até lesões destrutivas da linha média ou mesmo uma vasculite franca

A elastase neutrofílica é um constituinte enzimático das armadilhas extracelulares de neutrófilos (NET, do inglês *neutrophil extracellular traps*), liberadas por neutrófilos ativados, com função antimicrobiana. As NET também desempenham papéis patogênicos importantes em certas doenças inflamatórias, autoimunes e trombóticas. A formação de NET é um tipo de morte celular programada de neutrófilos que resulta na extrusão de DNA nuclear ou mitocondrial misturado com conteúdo granular. As propriedades antimicrobianas, trombóticas e inflamatórias das NET parecem depender de sua composição de proteínas e ácidos nucleicos, que por sua vez é determinada pela natureza da estimulação. A ideia de que certas drogas podem favorecer o desenvolvimento de NET altamente imunogênicas foi apoiada por um recente estudo de vasculite ANCA induzida por propiltiouracila.⁶

Potenciais mecanismos pelos quais a cocaína e seu frequente adulterante, o levamisol, quebram a tolerância imunológica em humanos têm sido descritos. Ambas as drogas podem induzir a formação de NET com liberação de DNA mitocondrial potencialmente inflamatório, enriquecida em elastase neutrofílica. Observa-se ainda um aumento na liberação de BLys (do inglês, *B lymphocyte stimulator*) pelos neutrófilos, que é um fator de sobrevivência e diferenciação das células B. O ANCA, subclasse imunoglobulina G (IgG), pode persistir em usuários de cocaína durante anos depois da abstinência da droga, sugerindo o envolvimento de células B de memória. O ANCA de usuários de cocaína também aumenta a formação de NET induzida por drogas, um potencial mecanismo que liga a exposição aguda à cocaína a certas manifestações clínicas.⁶

Vasculite associada à cocaína

A vasculite é uma entidade rara, mas é bem descrita como complicação do uso de cocaína. A manifestação clínica pode variar no número e no tipo de órgãos envolvidos e na gravidade da doença. Esses pacientes podem apresentar vasculite cutânea, destruição do septo nasal, glomerulonefrite crescêntica pauci-imune e um perfil característico de autoanticorpo que inclui a detecção de ANCA citoplasmático por imunofluorescência com especificidade para o antígeno PR3. Vasculite cerebral também tem sido relatada no contexto do uso de cocaína, assim como casos de nefropatia por IgA, vasculite escrotal, urticária vasculite e granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPa), sendo a maioria ANCA negativos.⁵

Outros pacientes com vasculite associada à cocaína apresentam ANCA perinuclear positivo por imunofluorescência, e paradoxalmente anti-PR3 positivo. Nesses casos, o ANCA perinuclear pode ser atípico, como é visto em outras formas de vasculite induzida por drogas (como propiltiouracila). Um desses ANCA perinuclear atípico é a elastase neutrofílica, com sequência e estrutura homóloga ao PR3.⁵

Lesões destrutivas da linha média induzidas por cocaína

O uso crônico de cocaína inalada pode causar inflamação e ulceração da mucosa nasal e sinusal com perfuração do septo (lesões destrutivas da linha média induzidas por cocaína [LDLMIC]). Em circunstâncias raras, os ossos do palato sofrem necrose e perfuram. O mecanismo de inflamação e necrose nasal é multifatorial, incluindo efeito vasoconstritor isquêmico local, infecções bacterianas secundárias, trauma local e irritação da mucosa devido à mistura de outras substâncias. O quadro acima

A avaliação completa dos pacientes com perfuração de septo nasal ou palato deve sempre incluir uma investigação sobre o uso de cocaína, testes para ANCA e exame histopatológico

pode mimetizar uma vasculite, como a granulomatose com poliangiite.^{5,7,8}

A sorologia para o ANCA é pouco útil na distinção entre granulomatose com poliangiite e LDLMIC, já que as LDLMIC podem ser positivas ou negativas para ANCA. Quando positivas, os padrões de ANCA podem variar, sendo o ANCA perinuclear o mais frequentemente encontrado, com especificidade para antígenos atípicos, como a elastase neutrofílica. Embora alguns pacientes com LDLMIC também possam apresentar anti-PR3, a presença de antielastase neutrofílica fornece alguma especificidade diagnóstica para a LDLMIC em comparação com a granulomatose com poliangiite, que é quase sempre antielastase neutrofílica negativa.^{5,8}

Marcadores sorológicos de inflamação, incluindo taxa de sedimentação eritrocitária (velocidade de hemossedimentação [VHS]) e proteína C reativa (PCR), podem estar elevados em alguns pacientes, tornando esses testes não confiáveis na distinção entre LDLMIC e vasculite sistêmica.^{5,8}

Anormalidades vasculares que mimetizam vasculite (infiltrado inflamatório, vasculite leucocitoclástica, necrose fibrinoide) são frequentemente encontradas em espécimes de biópsia de pacientes com LDLMIC, não sendo úteis para o diagnóstico diferencial. Entretanto, necrose extravascular, microabscessos, granulomas e células gigantes são características histopatológicas que diferenciam a granulomatose com poliangiite. A avaliação completa dos pacientes com perfuração de septo nasal ou palato deve sempre incluir uma investigação sobre o uso de cocaína, testes para ANCA e exame histopatológico, para evitar erros diagnósticos e possíveis tratamentos danosos.^{5,8}

Doença reumática associada ao levamisol

Diversas substâncias são utilizadas para adulterar a composição final da droga, com o objetivo de aumentar o volume e potencializar o efeito do princípio ativo. A mais conhecida é o levamisol, fármaco de características imunorreguladoras e anti-helmínticas, utilizado em tratamento de doenças autoimunes, aids, e como adjuvante de quimioterapias. Pode se tornar um grave problema de saúde pública, pois pode causar uma grave agranulocitose nos usuários.¹

Em 2008 surgiram relatos de neutropenia grave em pacientes expostos à cocaína adulterada com levamisol. A exposição ao levamisol está associada a uma síndrome clínica distinta, caracterizada principalmente por púrpura retiforme (padrão livedoide ou reticulado que reflete a oclusão da vasculatura dérmica

e subcutânea), necrose cutânea, microangiopatia trombótica de vasos cutâneos, neutropenia e altos títulos de ANCA perinuclear e anticorpos antifosfolípidos. Os pacientes comumente apresentam níveis elevados de VHS e PCR.⁵

Em um primeiro momento, ela pode ser confundida com a poliangiite microscópica, mas várias características clínicas e laboratoriais distinguem essas duas entidades. A doença reumática associada ao levamisol é primariamente limitada à pele, embora existam alguns relatos de envolvimento extracutâneo, incluindo a hemorragia alveolar. A púrpura é retiforme, em vez de púrpura palpável, e tem uma curiosa predileção por orelhas, bochechas, arco zigomático e extremidades inferiores. Alguns pacientes também podem evoluir com pequenos infartos digitais. A neutropenia é comumente encontrada nessa síndrome, em contraste com a poliangiite microscópica.⁵

Sobre os autoanticorpos, são encontrados altos títulos de ANCA perinuclear, com especificidade para a elastase neutrofílica ou outros antígenos associados a ANCA perinuclear atípico, como lactoferrina e catepsina G. O anti-MPO é ocasionalmente detectado, e quando positivo em baixos títulos, comparado com os títulos observados na imunofluorescência ANCA perinuclear. Essa discordância entre a imunofluorescência ANCA perinuclear e o imunoensaio MPO é uma característica marcante da autoimunidade associada à levamisol, que não é vista na poliangiite microscópica clássica. A maioria desses pacientes também apresenta um ou mais anticorpos antifosfolípidos positivos.^{5,6}

Tratamento

O tratamento dessas manifestações reumáticas geralmente consiste em abstinência completa da substância responsável. Depois de algumas semanas da suspensão da droga, espera-se a resolução das lesões cutâneas.⁵

Descreve-se a adição de terapia com corticoide isolado ou associado a imunossuppressores

Referências

1. Alcântara LTA. Adulterantes encontrados em drogas ilícitas: uma abordagem forense. *Acta de Ciências e Saúde*. 2016;2(5).
2. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *World Drug Report 2014*. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime, 2014.
3. Bastos FIPM, Vasconcellos MTL, De Boni RB, et al. III Levantamento Nacional sobre o uso de drogas pela população brasileira. Rio de Janeiro: Fiocruz/ICICT, 2017.
4. Gontijo B, Bittencourt FV, Lourenço LFS. Manifestações cutâneas decorrentes do uso de drogas ilícitas. *An Bras Dermatol*. 2006;81(4):307-17.

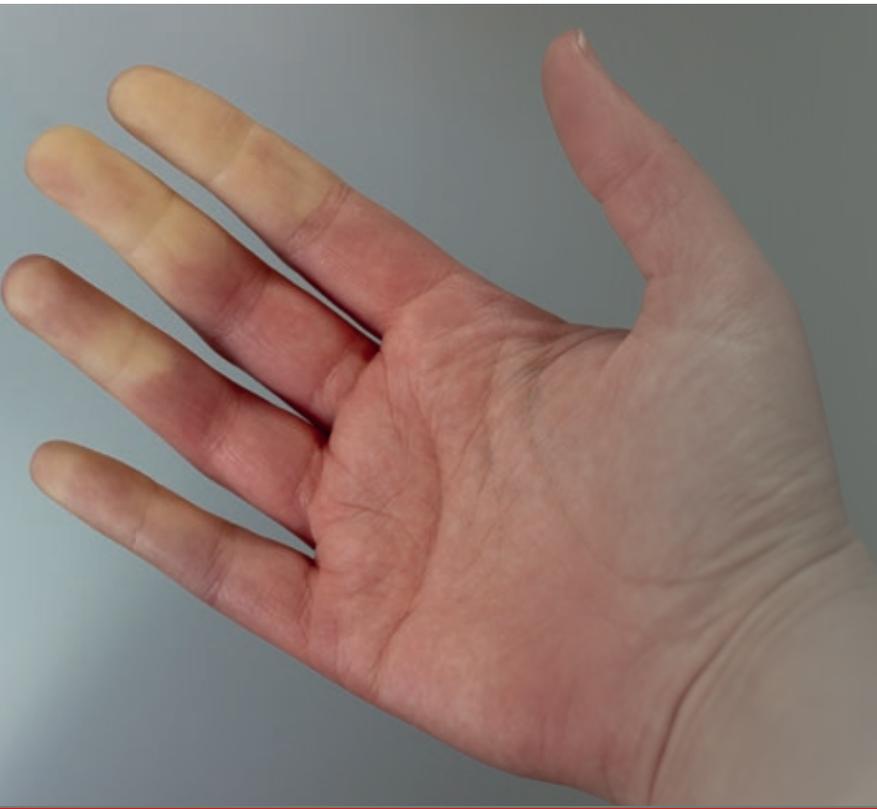
O consumo de drogas ilícitas, em especial a cocaína, está associado a uma grande variedade de manifestações clínicas e laboratoriais, que podem ser difíceis de distinguir das doenças autoimunes reumáticas idiopáticas

citotóxicos, a depender da gravidade da doença, com diferentes graus de sucesso. A terapia com corticoide pode ser benéfica para pacientes com lesões cutâneas ameaçadoras que não foram totalmente necrosadas ou que, na biópsia, tenham componentes significativos de inflamação ou vasculite leucocitoclástica. Existem relatos de alguns pacientes terem sido anticoagulados, com benefício questionável.^{5,8}

Conclusão

O consumo de drogas ilícitas, em especial a cocaína, está associado a uma grande variedade de manifestações clínicas e laboratoriais, que podem ser difíceis de distinguir das doenças autoimunes reumáticas idiopáticas. Tendo em vista o uso frequente de cocaína e sua adulteração com levamisol, deve-se ter conhecimento dessas manifestações reumáticas, a fim de evitar diagnósticos errôneos e tratamentos desnecessários com terapias potencialmente tóxicas. Além disso, os pacientes com doenças reumáticas podem ter exacerbações ou complicações da doença relacionadas ao uso dessas drogas. O reumatologista deve incorporar à sua anamnese a investigação desses hábitos assim como já fazemos em relação ao uso de tabaco e álcool.

5. Graf J. Rheumatic manifestations of cocaine use. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:50-5.
6. Lood C, Hughes GC. Neutrophil extracellular traps as a potential source of autoantigen in cocaine-associated autoimmunity. *Rheumatol*. 2017;56:638-43.
7. Alamino RP, Espinoza LR. Vasculitis mimics: cocaine-induced midline destructive lesions. *Am J Med Sci*. 2013;346(5):430-1.
8. Stahelin L, Fialho SCMS, Neves FS, et al. Lesões destrutivas da linha média induzidas por cocaína com ANCA positivo mimetizando a granulomatose de Wegener. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(3):431-7.



Revisão

Desafios diagnósticos e terapêuticos em esclerose sistêmica precoce

Dr. Eduardo José do Rosário e Souza

CRM-MG 26.883

Serviço de Reumatologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte; Coordenador do Serviço de Reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte; Doutor em Reumatologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp)

Dra. Letícia Neves Martins

CRM-MG 58.098

Serviço de Reumatologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte

Dr. Thales Henrique Viana Azevedo

CRM-MG 58.475

Serviço de Reumatologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte

Introdução

Seja utilizando o senso comum ou o método científico, a prática médica considera o diagnóstico precoce um objetivo a ser perseguido, permitindo em teoria um tratamento mais efetivo (não necessariamente agressivo, mas prioritariamente inteligente e adequado às necessidades individuais) e redução da morbimortalidade. Entretanto, não se pode esquecer o lado sombrio da busca do diagnóstico precoce: os sobrediagnósticos e sobretratamentos.

O diagnóstico clínico de uma doença reumática sistêmica é prerrogativa de um reumatologista bem formado, atualizado e com pensamento crítico aguçado. Embora testes objetivos e novos critérios de classificação (erroneamente confundidos com critérios de diagnóstico) sejam bem-vindos, visando melhorar a sensibilidade, a especificidade e o diagnóstico

precoce, podem constituir uma faca de dois gumes, levando não só ao reconhecimento de casos potencialmente graves e de mal prognóstico, assim como de casos leves e com bom prognóstico, tornando estes últimos suscetíveis a regimes terapêuticos agressivos e desnecessários.

Diante do exposto, qual posição ter ante o desafio do diagnóstico precoce da esclerose sistêmica? Já caracterizada por Willian Osler, em sua forma cutânea difusa, como “um dos mais terríveis de todos os males humanos” e detentora das maiores taxas de mortalidade entre as doenças reumáticas sistêmicas, o diagnóstico precoce, ou seja, antes das manifestações fibróticas evidentes, é legítimo e virou realidade depois da publicação dos critérios de classificação American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) de 2013.¹

Ferramentas para o diagnóstico precoce da esclerose sistêmica

Presentes nos critérios ACR/EULAR de 2013, quatro ferramentas são indispensáveis para o diagnóstico da esclerose sistêmica em fases iniciais: a correta caracterização da presença do fenômeno de Raynaud (FRy), a identificação dos *puffy fingers* (PF), a dosagem de autoanticorpos específicos e a realização da capilaroscopia periungueal.

Fenômeno de Raynaud

Maurice Raynaud, em 1862, ainda estudante de medicina, definiu o FRy como um “vasoespasmocral episódico, simétrico, caracterizado por palidez, cianose, sufusão e sensação de plenitude, podendo ser doloroso”. O FRy é a primeira expressão clínica da vasculopatia na maioria dos pacientes com esclerose sistêmica.² Dessa forma, este é a primeira “pista” para o diagnóstico precoce, porém alguns aspectos práticos precisam ser enfatizados:

- Vários critérios para o diagnóstico de FRy podem ser encontrados na literatura médica, sugere-se um consenso internacional publicado em 2014.²
- O FRy é classificado em primário e secundário.
- O FRy secundário pode ocorrer não só na esclerose sistêmica, como em outras doenças reumáticas sistêmicas (lúpus eritematoso, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, miopatias inflamatórias e nas diferentes formas de sobreposição), síndrome do túnel do carpo, síndrome do desfiladeiro torácico, doença vascular periférica, lesão por vibração e mesmo medicamentos, como betabloqueadores (incluindo colírios) e anticoncepcionais, apenas para citar alguns exemplos.

Portanto, é necessário desenvolver o raciocínio clínico e o diagnóstico diferencial antes de seguir algoritmos, protocolos e diretrizes.²

Puffy fingers

Puffy fingers, ou dedos inchados, é um achado anormal ao exame físico e corresponde ao aumento difuso, geralmente não depressível, de tecidos moles dos dedos, que se estende além dos limites normais da cápsula articular, não explicado por outros motivos, como a dactilite. Constitui achado semiológico relevante, em especial nas fases iniciais da esclerose sistêmica.¹

Autoanticorpos específicos

Segundo os critérios classificatórios ACR/EULAR de 2013, três autoanticorpos específicos são mais relevantes para o diagnóstico da esclerose sistêmica e estão disponíveis na maioria dos centros: o anticentrômero, o antitopoisomerase I (anteriormente denominado “anti-Scl 70”) e o anti-RNA polimerase III.¹ Os autoanticorpos estão presentes em mais de 95% dos pacientes com esclerose sistêmica e auxiliam no diagnóstico precoce, na distinção entre os fenótipos clínicos e na correlação do risco de envolvimento de órgãos internos e prognóstico.³

Os anticorpos anticentrômero reconhecem três proteínas do centrômero — CENP-A, CENP-B e CENP-C — que compartilham epítomos em comum. O aspecto do padrão nuclear pontilhado centromérico observado na imunofluorescência indireta em células HEP-2 é o mais sensível e suficientemente específico para permitir a identificação definitiva dos anticorpos anticentrômero. Esse anticorpo está presente em cerca de 20% a 38% dos pacientes com esclerose sistêmica, classicamente associado à forma cutânea limitada, podendo também ser encontrado em lúpus eritematoso sistêmico, cirrose biliar primária e síndrome de Sjögren.⁴

Os anticorpos antitopoisomerase I são encontrados em cerca de 15% a 42% dos pacientes com esclerose sistêmica, com especificidade em torno de 90% a 100% e forte associação com a forma cutânea difusa da doença.⁴

Os anticorpos anti-RNA polimerase III estão presentes em cerca de 11% dos pacientes com esclerose sistêmica e estão associados ao acometimento difuso da pele e maior risco de crise renal esclerodérmica.⁴

Capilaroscopia periungueal

A capilaroscopia periungueal é um método de imagem não invasivo, de baixo custo e reproduzível, que permite a avaliação das alterações estruturais da microcirculação periférica. É usada principalmente na diferenciação do FRy primário e secundário, em especial no reconhecimento do padrão SD (do inglês *scleroderma pattern*) presente em até 90% dos pacientes com esclerose sistêmica, e em percentuais menores nas miopatias inflamatórias, doença mista do tecido conjuntivo e nas síndromes de sobreposição com componente esclerodérmico.⁵

Um exame normal torna o diagnóstico de FRy secundário à esclerose sistêmica improvável, porém outras etiologias reumáticas ou não devem ser consideradas e identificadas por outros métodos

Importante esclarecer que a capilaroscopia periungueal é um método para investigação de pacientes portadores de FRy (diagnóstico clínico), e seu valor preditivo negativo é elevado para esclerose sistêmica. Em outras palavras, um exame normal torna o diagnóstico de FRy secundário à esclerose sistêmica improvável, porém outras etiologias reumáticas ou não devem ser consideradas e identificadas por outros métodos.

Diagnósticos e cenários

A literatura apresenta três cenários que podem ser definidos como precoces no contexto da esclerose sistêmica:⁶

- Pré-esclerose sistêmica.
- Esclerose sistêmica muito precoce.
- Esclerose sistêmica precoce.

Em todos esses cenários o pré-requisito básico é a presença do FRy. Esses diagnósticos não devem ser confundidos com esclerose sistêmica recente, conceito utilizado para definir o tempo de evolução de doença e leva em consideração o surgimento do primeiro sintoma depois do FRy, de três anos para a forma cutânea difusa e de cinco anos para a forma cutânea limitada.⁶

Na pré-esclerose sistêmica, o paciente apresenta, além do FRy, um dos seguintes: *puffy fingers* ou autoanticorpos específicos ou capilaroscopia anormal (padrão SD), portanto não preenche critérios ACR/EULAR 2013, mas apresenta marcadores sugestivos de evolução para esclerose sistêmica.⁶

Na esclerose sistêmica muito precoce, além do FRy, o paciente apresenta dois ou idealmente três dos seguintes: *puffy fingers*, autoanticorpos específicos e capilaroscopia anormal (padrão SD), portanto alguns

desses pacientes não preencherão os critérios ACR/EULAR 2013, enquanto outros o farão. Já na esclerose sistêmica precoce, além dos achados do diagnóstico muito precoce, podem ser encontrados:

- Envolvimento esofágico incipiente (refluxo gastroesofágico ou esfíncter inferior do esôfago hipotônico sem dismotilidade do corpo esofágico).
- Diminuição da difusão de monóxido de carbono sem doença pulmonar intersticial ou hipertensão arterial pulmonar.
- Disfunção diastólica excluindo hipertensão, cardiopatia isquêmica ou idade.
- Úlcera digitais ou *pitting scars*, telangiectasia, calcinose ou artrite.⁶

Enfatizando que nesses cenários de diagnóstico precoce não é possível demonstrar a presença de fibrose.

Monitoramento

Mesmo com as ferramentas apropriadas para a identificação de pacientes com esclerose sistêmica em fases iniciais, uma postura de monitoramento rigoroso é a utilizada na prática clínica, e o tratamento é iniciado somente quando manifestações fibróticas são reconhecidas, pois até agora nenhum estudo publicado, com rigor científico e grande amostra, teve como alvo pacientes com doença muito precoce ou precoce.

O uso de meios complementares como as provas de função pulmonar, em especial o teste de difusão do monóxido de carbono, a manometria esofágica, o ecodopplercardiograma e o NTproBNP, apenas para citar alguns, é de especial importância para a identificação precoce de envolvimento visceral.⁶

Tratamento

O tratamento da esclerose sistêmica nas fases precoces é considerado por muitos como uma janela de oportunidade. Com base no modelo fisiopatológico da doença, a desregulação do sistema imune e a vasculopatia precedem o processo fibrótico, portanto o tratamento nessa fase — por exemplo com imunossupressores — poderia modificar o curso da doença,⁷ pelo menos de forma hipotética. Porém esse pressuposto ainda precisa ser comprovado.

O uso do rituximabe foi avaliado em dois casos de esclerose sistêmica precoce, com revisão da

literatura sobre o tema. Nos dois casos relatados, os pacientes receberam rituximabe em um período inferior a 24 meses desde o aparecimento de FRy. Em um dos casos houve melhora de parâmetros de prova de função pulmonar, e no segundo houve boa resposta do espessamento cutâneo. Esse mesmo estudo avaliou a disponibilidade de estudos para tratamento de esclerose sistêmica. Apenas um terço das publicações avaliou pacientes com formas precoces da doença e houve grande discrepância em relação aos termos usados, o que dificulta a análise conjunta dos estudos.⁸

Atualmente, em um estudo-piloto, de fase II e *open label*, o brentuximabe vedotina (anticorpo monoclonal anti-CD30 humano) está sendo avaliado em dez pacientes com forma precoce da doença, com previsão de resultados e publicação em 2021.⁹ Outro estudo, em andamento, avalia o efeito de pulsoterapia de metilprednisolona em 30 pacientes preenchendo critérios para *very early diagnosis of systemic sclerosis* (VEDOSS).¹⁰

Destacam-se alguns estudos com pacientes com esclerose sistêmica recente, ou seja, nos primeiros anos dos sintomas. Nesses estudos a fibrose já está presente. No ESOS, uma coorte observacional prospectiva acompanhou 326 pacientes com menos de três anos desde o início do espessamento cutâneo. Os pesquisadores selecionaram uma de quatro estratégias de tratamento: metotrexato, micofenolato de mofetila, ciclofosfamida ou ausência de um imunossupressor. Houve uma melhora moderada do escore de Rodnan modificado nos grupos em uso de imunossupressores.¹¹ Na mesma linha, o micofenolato de mofetila e a ciclofosfamida foram avaliados em

Além de história clínica e exame físico, a solicitação de autoanticorpos específicos e da capilaroscopia periungueal é fundamental para o diagnóstico precoce da esclerose sistêmica

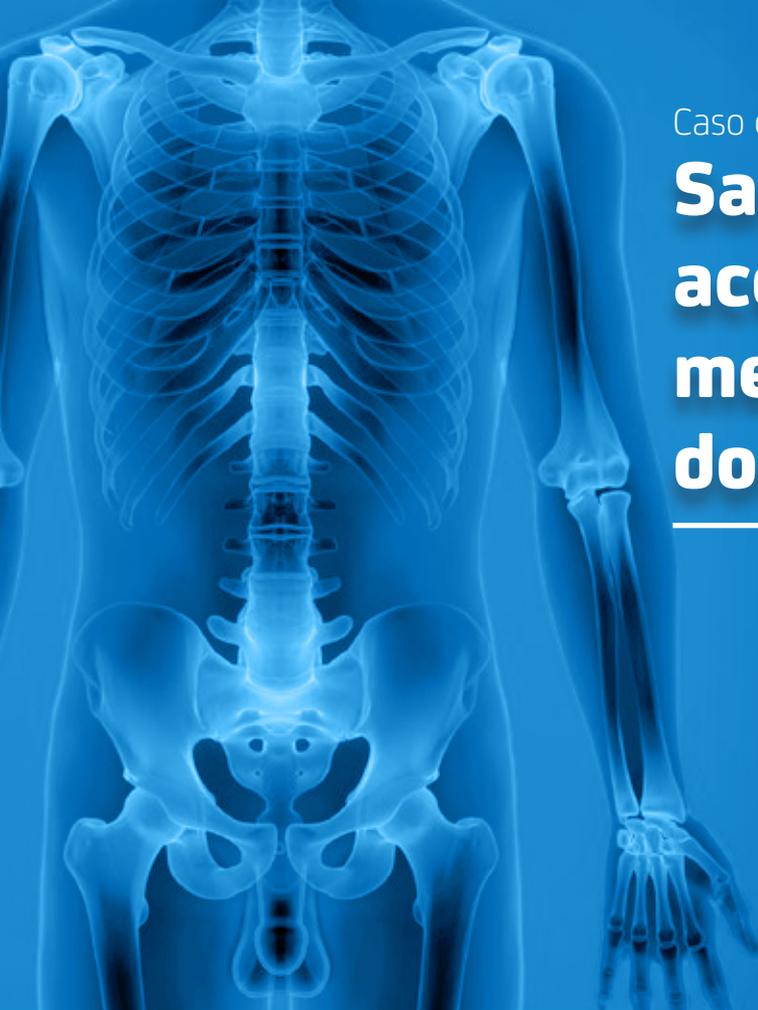
pacientes nos primeiros anos de doença, e ambos demonstram melhora do escore de Rodnan modificado e de difusão de monóxido de carbono.¹²

Conclusões

O adequado reconhecimento e a avaliação de pacientes portadores de FRy é ponto-chave para o diagnóstico da esclerose sistêmica em suas fases precoces, antes da fibrose estabelecida. Além de história clínica e exame físico, a solicitação de autoanticorpos específicos e da capilaroscopia periungueal é fundamental para o diagnóstico precoce da esclerose sistêmica. Uma vez identificada, deve-se orientar e educar o paciente, tratar o FRy — pois já foi caracterizado como secundário —, monitorar o acometimento visceral com os exames mais sensíveis para esse fim. Para indicar tratamento específico com imunossupressores ou imunobiológicos, deve-se aguardar os estudos desenhados para essa finalidade. Entretanto, em casos selecionados, utilizando da decisão compartilhada, pode-se sugerir tratamento para pacientes selecionados.

Referências

- van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2737-47.
- Maverakis E, Patel F, Kronenberg DG, et al. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon. *J Autoimmun.* 2014;48-49:60-5.
- Mehra S, Walker J, Patterson K, et al. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2013;12:340-54.
- Kayser C, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis: unanswered questions. *Front Immunol.* 2015;6:167.
- Souza EJR, Kayser C. Nailfold capillaroscopy: relevance to the practice of rheumatology. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition).* 2015;264-71.
- Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. Very early systemic sclerosis and pre-systemic sclerosis: definition, recognition, clinical relevance and future directions. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;18;19(10):65.
- Sakkas LI, Simopoulou T, Katsiari C, et al. Early systemic sclerosis-opportunities for treatment. *Clin Rheumatol.* 2015;34(8):1327-31.
- Melissaropoulos K, Kraniotis P, Bogdanos D. et al. Targeting very early systemic sclerosis: a case-based review. *Rheumatol Int.* 2019;39:1961.
- Clinical trials. A Pilot Study of Adcetris Treatment in Active Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis (Diffuse Scleroderma). Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/show/NCT03198689>>. Acesso em: 10 dez. 2019.
- Clinical trials. Hit Hard and Early. The effect of high dose methylprednisolone on nailfold capillary changes and biomarkers in early SSc: a 12-week randomised explorative double-blind placebo-controlled trial. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03059979>>. Acesso em: 10 dez. 2019.
- Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, et al. Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS). *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1207-18.
- Valentini G, Paone C, La Montagna G, et al. Low-dose intravenous cyclophosphamide in systemic sclerosis: an open prospective efficacy study in patients with early diffuse disease. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(1):35-8.



Caso clínico

Sarcoidose com acometimento ósseo e medular mimetizando doença metastática

Introdução

A sarcoidose caracteriza-se clinicamente por acometimento sistêmico de múltiplos órgãos, principalmente pulmões e linfonodos. Histologicamente, apresenta-se por granulomas epitelioides não caseosos. As manifestações ósseas e articulares, nessa doença, são mais incomuns.¹⁻⁵ O comprometimento ósseo é observado em 1% a 13% dos casos e o envolvimento vertebral é mais raro.⁶ Da mesma forma, afeta menos frequentemente a medula óssea (10% a 17% dos casos), com eventuais alterações hematológicas.⁷ A anormalidade hematológica mais comum é a anemia, incluindo deficiência de ferro, hemólise e anemia de doença crônica.⁸ A anemia secundária pode atingir 27% dos casos,⁹ especialmente mulheres de 30 a 50 anos de idade. Quanto à incidência por etnia, não há consenso entre os estudos, alguns corroborando para o maior acometimento ósseo entre os negros, sem dados confiáveis em relação ao acometimento de medula óssea.

Por ser uma doença sistêmica, o rim pode estar envolvido por nefropatia calcêmica, nefropatia tubulointersticial, nefropatia com infiltração granulomatosa e, raramente, glomerulopatia. Transtornos relacionados ao metabolismo de cálcio são as anomalias renais e de eletrólitos mais comumente observadas entre os pacientes com sarcoidose. O defeito no metabolismo do cálcio é devido à produção extrarrenal de calcitriol por macrófagos ativados. Manifestações do metabolismo anormal do cálcio incluem aumento da absorção intestinal de cálcio, hipercalcúria (que ocorre em até 50% dos casos), hipercalcemia (que ocorre em 10% a 20%), nefrocalcinose e nefrolitíase. Se não tratada, a deposição renal de cálcio pode levar à insuficiência renal crônica e à doença renal terminal.

Este artigo apresenta um caso de sarcoidose com quadro de lesões ósseas disseminadas em esqueleto axial e ossos longos, além de envolvimento medular com anemia importante, mimetizando doença metastática.

Dra. Cláudia Lopes Santoro Neiva

CRM-MG 31.804

Médica Reumatologista do Serviço da Santa Casa de Belo Horizonte

Dra. Lara Maria Arantes Campos

CRM-MG 63.547

Médica Residente do Serviço de Reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte

Dra. Leila Patrícia Muniz

CRM-MG 64.761

Médica Residente do Serviço de Reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte

Dra. Lilian Santuza Santos Porto

CRM-MG 36.315

Médica Reumatologista do Serviço da Santa Casa de Belo Horizonte

Dr. Rafael Prado Colares

CRM-MG 68.445

Médico Residente do Serviço de Reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte

Dr. Thales Henrique Viana Azevedo

CRM-MG 58.475

Médico Reumatologista do Serviço da Santa Casa de Belo Horizonte

Relato do caso

Paciente do sexo feminino, parda, com 65 anos de idade, portadora de diabetes tipo II, sem demais comorbidades. Quadro de dor óssea em membros inferiores e escápula iniciara-se havia seis meses, associado à perda ponderal de 18 kg e linfonomegalia inguinal bilateral. Na evolução, houve perda da função renal, proteinúria, anemia e hipercalcemia (creatinina de 3,43 mg/dL, ureia de 126 mg/dL, hemoglobina de 6,7 g/dL, proteinúria de 1.060 mg/24 horas, cálcio iônico de 7,8 mg/dL). Realizou-se radiografia da calota craniana, a qual evidenciou lesões líticas.

Diante do quadro clínico, apresentavam-se como hipóteses diagnósticas mieloma múltiplo ou doença neoplásica com metástase óssea.

Realizou-se propedêutica para tais hipóteses, com eletroforese de proteínas e imunofixação urinária que não apresentaram proteínas monoclonais, e mielograma sem aumento na série plasmocitária. Outra hipótese considerada era a sarcoidose — que se fortaleceu quando foi realizada a tomografia de tórax que apresentava adenopatia hilar bilateral —, embora o teste de enzima conversora de angiotensina tenha sido normal, mas nesse contexto isso não apresentou impacto na definição diagnóstica. A paciente apresentava dores ósseas difusas, como em coluna, pelve e fêmur. Foi realizada cintilografia óssea, a qual apontou acometimento ósseo disseminado em coluna vertebral, quadril, arcos costais, crânio e ossos longos como fêmur e úmero — quadro compatível com sarcoidose, não podendo descartar doença metastática (Figura 1).

Realizou-se biópsia de medula óssea, com lesões granulomatosas com células gigantes, além de biópsia de linfonodo com linfadenite granulomatosa com células gigantes.

A hipótese de sarcoidose com acometimento ósseo e medular foi então confirmada com lesões

líticas disseminadas em coluna e ossos longos, lesão medular por infiltração granulomatosa da medula óssea com anemia grave e linfadenomegalia com linfadenite granulomatosa.

O tratamento foi realizado com prednisona na dose de 1 mg/kg e metotrexato, inicialmente na dose de 15 mg/semana, sendo aumentada até a dose de 25 mg/semana, com a redução progressiva do corticoide, alcançando boa resposta em relação a anemia e dores ósseas.

Quanto ao tratamento da hipercalcemia, foi feito com pamidronato dissódico, hidratação venosa vigorosa e furosemida — com melhora progressiva tanto da hipercalcemia quanto da função renal.



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 1. Cintilografia óssea com acometimento ósseo.

Discussão

A sarcoidose foi descrita pela primeira vez em 1899 por Caesar Boeck, um dermatologista norueguês. Desde então se sabia de sua apresentação clínica variável, envolvendo várias subespecialidades médicas. Trata-se de uma doença rara, com incidência anual estimada em dez a cada 100 mil habitantes¹⁰ nos Estados Unidos, e seu acometimento ósseo é raro, geralmente assintomático ou com sintomas leves, podendo sua prevalência estar subestimada. Os sintomas da sarcoidose óssea incluem dor, capacidade reduzida de exercício, dormência, edema ou distorção da anatomia. A dor, quando presente, é uma característica proeminente da sarcoidose esquelética axial e pode ser o local inicial da doença. Edema e distorção da anatomia são características do envolvimento ósseo apendicular. Os sintomas ósseos geralmente podem identificar locais para biópsia guiada por imagem ou às cegas.

No âmbito da propedêutica, um exame de imagem não utilizado no caso clínico mencionado, mas que permite orientar a seleção dos locais de biópsia, é a ressonância magnética — que ganhou atenção como uma modalidade que facilita a confirmação histopatológica do diagnóstico e pode ser utilizada na avaliação da eficácia do tratamento de lesões ósseas. Seus achados são inespecíficos, mostrando lesões multifocais hipointensas nas imagens ponderadas em T1 e hiperintensas nas imagens ponderadas em T2.¹¹

Referências

1. Spilberg I, Siltzbach LE, McEwen C. The arthritis of sarcoidosis. *Arthritis Rheum.* 1969;12(2):126-37.
2. Abril A, Cohen MD. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16(1):51-5.
3. Zhou Y, Lower EE, Li H, et al. Clinical characteristics of patients with bone sarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(1):143-8.
4. James DG, Neville E, Carstairs LS. Bone and joint sarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum.* 1976;6(1):53-81.
5. Sargin G, Yavaşoğlu I, Kadıköylü G, et al. Bone and bone marrow involvement in sarcoidosis. *Turk J Hematol.* 2014;31(2):192.
6. Talmi D, Smith S, Mulligan M. Central skeletal sarcoidosis mimicking metastatic disease. *Skeletal Radiol.* 2008;37.
7. Peña-García JI, Shaikh S, Barakoti B, et al. Bone marrow involvement in sarcoidosis: an elusive extrapulmonary manifestation. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2019;9(2):150-4.
8. Yee AM. Sarcoidose: perspectiva reumatológica. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(2):334-56.
9. Yanardag H, Pamuk GE, Karayel T, et al. Envolvimento da medula óssea na sarcoidose: uma análise de 50 amostras de medula óssea. *Hematologia (Budapeste).* 2002;32:419-25.
10. Ungrasert P, Carmona EM, Utz JP, et al. Epidemiologia da sarcoidose 1946-2013: um estudo de base populacional. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(2):183-8.
11. Akasbi N, Abourazzak FZ, Harzy T. Musculoskeletal involvement in sarcoidosis. *J Bras Pneumol.* 2014;40(2):175-82.

O diagnóstico de sarcoidose nesse caso não foi possível sem a realização de uma biópsia de medula óssea diante da semelhança com doenças neoplásicas. O rendimento, porém, da biópsia de medula óssea, com presença de granulomas, chega a 17% a 53% em alguns estudos com pacientes com sarcoidose conhecida.⁷ Embora as culturas não tenham sido realizadas nesse caso, tanto a coloração de bacilo álcool ácido resistente (BAAR) quanto a coloração para fungos foram negativas, afastando outras causas da doença granulomatosa.

O tratamento de primeira linha inclui corticoide e metotrexato. Nesse caso, devido ao acometimento medular, este último fármaco deve ser usado com cautela devido à sua citotoxicidade. Outras opções incluem hidroxicloroquina e azatioprina. As terapias biológicas, como o uso de *anti-tumor necrosis factor alpha* (anti-TNF- α) e anticorpos monoclonais anti-CD20, demonstraram ser eficazes em alguns casos de sarcoidose grave ou refratária.

Conclusão

O envolvimento do esqueleto axial e ossos longos da sarcoidose assim como a infiltração da medula óssea são formas raras, e o diagnóstico diferencial que deve ser considerado inclui câncer metastático, mieloma múltiplo, linfoma, tuberculose e infecções fúngicas. Nesse caso, a biópsia de medula óssea foi fundamental para estabelecer o diagnóstico e dar início ao tratamento.

Acrodermatite contínua de Hallopeau

**Dra. Ana Maria
Santiago Bez**
CRM-MG 29.374

**Dra. Christiane
Cota Vieira**
CRM-MG 29.410

**Dra. Déborah
Lobato Guimarães**
CRM-MG 64.823

**Dr. Diego Leles
Ribeiro**
CRM-MG 65.079

**Dr. Lucas Leonardo
de Castro Borges**
CRM-MG 55.314

**Dr. Luiz Severiano
Ribeiro**
CRM-MG 18.515

**Dra. Rejane
Pinheiro
Damasceno**
CRM-MG 17.581

Hospital Governador Israel Pinheiro, Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (HGIP-IPSEMG)

Paciente do sexo feminino, 56 anos de idade, procura o ambulatório de reumatologia com quadro de poliartralgia inflamatória com três anos de evolução, hiperemia ocular, lombalgia inflamatória, além de importante distrofia ungueal, dolorosa, associada a lesões eritematodescamativas e pruriginosas, principalmente em couro cabeludo.

Ao exame físico, verificou-se artrite em segunda e terceira interfalângicas distais direitas, metatarsofalângicas, tibiotársicas, subtalares, punhos e joelhos (Figura 1).

A acrodermatite contínua de Hallopeau é uma erupção pustulosa, rara, crônica, recalcitrante. Sua etiologia é indefinida, mas é amplamente considerada uma forma de psoríase pustulosa,¹ além de compartilhar características patogênicas com *deficiency of interleukin-1 receptor antagonist* (DIRA).²

O diagnóstico é primariamente clínico, mas biópsia de lesões de pele e culturas de secreção podem contribuir para afastar outras condições.¹

Mulheres de meia-idade apresentam maior risco,^{1,2} e descreve-se importante associação com artrite psoriásica,³ o que possibilita o uso do mesmo arsenal terapêutico.

Terapias tópica (corticoide e inibidores da calcineurina) e sistêmica (ciclosporina, metotrexato e retinoides) são utilizadas.¹

Existem crescentes relatos de caso do uso de *anti-tumor necrosis factor* (anti-TNF) e anti-interleucina 17 (anti-IL-17) reportando melhora clínica expressiva.^{1,3}



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 1. Lesões de artrite em mãos (A) e pés (B).

Referências

1. Korman AM, Rzepka PV, Sopkovich JA. Acrodermatitis continua of Hallopeau. *JAMA Dermatology*. 2018;154:1345-6.
2. Frew JW, Murrell DF. Highly Resistant Acrodermatitis Continua of Hallopeau and pustular psoriasis. *Skin Appendage Disord*. 2017;3:179-81.
3. Khosravi-Hafshejani T. Acrodermatitis continua of Hallopeau with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2019;46:437-8.

Headlines

Trabalhos apresentados no **ACR Annual Meeting**, 2019, em Atlanta



Prof. Dr. Achilles Cruz Filho

CRM-MG 3.437

Doutor e Livre-Docente em Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); Membro Titular das Sociedades Brasileira e Alemã de Reumatologia

Abstract: 0542

‘BENEFIT’ Pan- European Observational Study to Evaluate the Real- world Effectiveness of SB4 Transition from Originator Etanercept (ETN) in Patients with Rheumatoid Arthritis or Axial Spondyloarthritis: A Switch Success Story

Carlo Selmi, Klaus Krüger, Alain Cantagrel, Abad Hernández, Ulrich Freudensprung, Mourad Farouk Rezk , Janet Addison

Estudo pan-europeu avalia o biossimilar SB4 em comparação com etanercepte (ETN) original em pacientes com artrite reumatoide (AR) ou espondilite axial, baseada em 358 casos de AR e 199 de axSpA, considerando-se o fato de que o SB4 foi liberado na Europa em janeiro de 2016. Estudo avalia, em quatro países europeus, transição do ETN original para o biossimilar. Foi observado um efeito colateral sério com o ETN (pneumonia), e seis efeitos colaterais sérios com o SB4, que foram: uveíte, hérnia umbilical, pancreatite recorrente, doença arterial coronariana, DPOC e overdose de lítio. Conclusão: status da doença foi mantido depois da troca, sem necessidade de ajuste de dose e com alta persistência depois de 6 meses em AR e espondilite axial (axSpA). Não foram observadas ocorrências maiores quanto à segurança. Conclui-se que o presente estudo provê suficiente informação sobre essas populações, ajudando a decisão da terapêutica.

Comentário

O tema faz sentido na medida em que os biossimilares chegaram para ficar. No informe que recebemos direto do American College of Rheumatology (ACR), vimos quantos novos biossimilares foram aprovados nos últimos meses pela US Food and Drug Administration (FDA). De outro lado, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária já os vem liberando, e o Sistema Único de Saúde (SUS) já iniciou uso do primeiro biossimilar do ETN, fabricado pela Samsung, que até então não tinha nenhuma tradição na indústria farmacêutica. Temos que nos adaptar aos novos tempos. Se biossimilares custam em média 30% menos que produtos de referência e o SUS gasta importâncias vultosas com biológicos, há que se entender a preferência do SUS pelos novos fármacos; ele é o provedor.

Abstract: 0546

Change in Rheumatoid Arthritis (RA) — Related Autoantibody Profile and Risk of Disease Flare After Withdrawal of Therapy in Patients with Early RA Treated with Abatacept and MTX

René Toes, Thomas Lehman, Joshua Bryson, Amy Min Kim, Sandhya Backhander, Sumanta Mukherjee, Michael Maldonado, Sean Connolly, Thomas Huizinga

Trabalho holandês e americano avalia alterações no perfil de anticorpos e risco de recidiva em casos de AR precoce, depois de retirada da terapia com abatacepte (ABAT) e metotrexato (MTX). Estudo se baseia na chamada remissão imunológica, uma vez que alguns anticorpos (anticitrulinado, proteína anticarbamilada e seus isotipos) indicam ativação imunológica adaptiva. Estado sérico de 9 anticorpos de 292 pacientes foi avaliada depois do uso de ABAT no início e até 12 meses de tratamento. Seroconversão com desaparecimento de anticorpos foi mais frequente no grupo que usou ABAT + MTX do que no grupo que recebeu só MTX. E

nesses pacientes o índice de *flare* também caiu. Daí se conclui que persistência de autoanticorpos é um fator de risco modificável para *flare* em pacientes com doença em remissão.

Comentário

A seronegativação nos casos de AR precoce, com menos de dois anos, é um fator positivo quando se avalia índice de *flares* — portanto um dado significativo para que se firme um prognóstico desses pacientes.

Abstract: 0557

Comparing Symptoms, Treatments Patterns, and Quality of Life of Non- radiographic Axial Spondyloarthritis and Ankylosing Spondylitis Patients: Findings from a US Survey

Theresa Hunter, David Sandoval, Nicola Booth, Elizabeth Holds worth, Atul Deodhar

Estudo americano e britânico compara sintomas, padrões de tratamento e qualidade de vida entre espondilite anquilosante (EA) e espondiloartrite axial não radiográfica (nr-axSpA), baseando-se em dados de 515 casos de EA e 495 de nr-axSpA, vindos de 88 reumatologistas. Entre os casos de nr-axSpA, 46,7% eram do sexo feminino, enquanto no grupo da EA só 28,7% eram mulheres. Casos de nr-axSpA receberam menos fármaco biológico, em 59%, enquanto os de EA receberam em 73,6% dos casos. Índices ASAS, ASQoL, BASDAI e WPAI foram similares entre os 2 grupos. Conclui-se que nr-axSpA e EA, sendo doenças do mesmo espectro, mostram características

clínicas idênticas. Apesar disso, casos com nr-axSpA têm menos chance de receber biológicos, mas seu esquema terapêutico tende a ser similar àquele da EA.

Comentário

A espondiloartrite axial não radiográfica (em que se incluem espondiloartrite da psoríase, da doença inflamatória intestinal, e 15% dos casos têm uveíte), em relação à EA, no presente estudo, mostra preferência pelo sexo feminino e impõem menos biológicos em relação à EA. Deve-se estar atento às características desse grupo de pacientes.

Abstract: 0558

Frequency and Characteristics of Inflammatory Bowel Disease in Spondyloarthritis with Biological Therapy: Study of 270 Patients from the Same Center

Itziar Calvo-Zorrilla, María Luz García-Vivar, Oihane Iburguenoitia-Barrena, (mais 19 coautores)

Trabalho espanhol avalia frequência e características de doença inflamatória intestinal (IBD) em casos de espondiloartrite (SpA) em tratamento biológico, com base em 270 casos do mesmo centro, em Bilbao. Partem do princípio de que manifestações extra-articulares podem surgir na SpA, tanto quanto em uveíte ou psoríase, em 5%-10% dos pacientes, embora inflamação intestinal subclínica possa ser constatada em até 60% dos pacientes. Os 270 casos eram: 133 EA, 116 APs, 16 SpA indiferenciadas, 3 nr-axSpA e 2 artrites reativas. IBD foi identificada em 15 pacientes, dos quais 7 antecederam

o quadro reumático. Conclui-se que IBD foi encontrada em 9,26% dos casos de SpA, sendo que 64% deles eram em EA.

Comentário

O presente estudo relembra fatos há muito conhecidos, mas que sempre devem ser reciclados. Há sempre que ser investigada alteração intestinal compatível com doença inflamatória intestinal em casos de espondiloartrite.

Abstract: 1796

Retrospective Analysis of Initial Presentation Findings of Behçet's Syndrome throughout 4 Decades

Elif Dincses, Yesim Ozguler, Didar Ucar, Yilmaz Ozyazgan
(mais longa série de coautores turcos)

Grupo extenso de autores turcos avalia análise retrospectiva da apresentação inicial da doença de Behçet através de 4 décadas: grupo 1 entre 1979-1981, grupo 2 registrado em 1990, grupo 3 em 2000 e grupo 4 em 2010, totalizando, respectivamente, 211, 170, 225 e 270 casos. A conclusão comentada pelos autores é de que: relação homem/mulher se reduziu, o que se suspeita estar relacionada com alterações do meio ambiente. Também se reduziu incidência das lesões papulopustulares, talvez por mais cuidados sanitários; comprometimento neurológico se manteve. É possível que reconhecimento de

casos de Behçet estejam aumentando, talvez por casos mais leves estarem sendo identificados.

Comentário

Essas observações de autores turcos são importantes, pois a incidência da doença de Behçet naquele país, onde a doença foi descrita em 1937, é particularmente elevada. Turcos parecem estar reconhecendo mais casos, provavelmente por diagnóstico de casos mais leves e precoces. E essa é a lição que tiramos do presente estudo: ficarmos mais atentos para pacientes com menos e mais leves sintomas.

Abstract: L08

Tapering of Conventional Synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis Patients in Sustained Remission: Results from a Randomized Controlled Trial

Siri Lillegraven, Nina Sundlisater, Anna-Birgitte Aga, Joe Sexton, IDésirée van der Heijde (mais 16 coautores)

Estudo europeu e americano avalia ajuste de doses de drogas modificadoras do curso da doença (DMARDs) em casos de AR em remissão sustentada por pelo menos 12 meses, por teste de não inferioridade de até 20%. Do total, 78 pacientes se mantiveram com mesma dose de MTX e 78 tiveram dose de MTX reduzida à metade. Ao fim de 12 meses, foi observado que casos que mantiveram dose de MTX mostraram *flare* em 6,4%, enquanto aqueles que tiveram dose reduzida mostraram *flare* em 24,7%. Não houve progressão radiográfica em 79,5% dos casos com dose mantida e em 85,1% daqueles da dose reduzida. Efeitos colaterais foram observados em 75 casos da dose mantida e em 53 da dose reduzida. Conclui-se que

em casos de AR em remissão, usando MTX, manutenção da dose do DMARD propicia menos *flares* e menor índice de alterações radiográficas do que casos em que a dose foi reduzida.

Comentário

O presente estudo se baseou na redução da dose de metotrexato pela metade. Considero sempre válida uma tentativa de reduzir a dose de metotrexato diante da remissão da atividade da artrite reumatoide, iniciando-se com reduções mais modestas, até mesmo visando a menor índice de efeitos colaterais.

Abstract: L09

A Multicenter Randomized Study in Early Rheumatoid Arthritis to Compare Active Conventional Therapy versus Three Biological Treatments: 24 Week Efficacy and Safety Results of the NORD-STAR Trial

Merete Lund Hetland, Espen A Haavardsholm, Anna Rudin, Dan Nordström, (mais longa série de coautores escandinavos)

Trabalho escandinavo, com extensa série de autores, avalia estudo randomizado de AR precoce, comparando terapia convencional com três tratamentos usando biológicos (Trial NORD STAR), num total de 812 pacientes, divididos em quatro braços, todos recebendo 25 mg de MTX, depois do 1º mês. Braço 1: prednisona oral na dose de 5 a 20 mg/dia em 9 semanas ou SSZ na dose de 2 g/dia, HCT na dose de 35 mg/kg/semana e, se necessário, corticoide intra-articular em até quatro articulações. Grupo 2: CTZ na dose de 400 mg/mês. Grupo 3: ABAT na dose de 125 mg SV por semana. Grupo 4: TCZ na dose de 8 mg/kg/mês via EV ou 162 mg/semana SC. *Endpoint* primário era CDAI igual ou menor a 2,8 em 24 semanas. Índice de remissão foi: 42,0% para grupo 1, 47,8% para grupo 2, 52,5% para grupo 3 e 41,0% para grupo 4. Efeitos colaterais sérios ocorreram em 13/552, em 20/530, em 10/527 e em 10/653, respectivamente.

Os autores concluem que alto índice de remissão ocorreu nos quatro grupos, ao final de 24 semanas. Índice de remissão mais alto pelo CDAI com ABAT versus MTX e CTZ, mas não em relação ao TCZ.

Comentário

À luz dos dados do estudo escandinavo acima, vê-se que o esquema de medicamentos modificadores do curso da doença convencionais com pequena dose de prednisona é capaz de levar à remissão percentual de casos, o que não é muito diferente do que houve com os três biológicos usados — e entre estes o abatacepte propiciou melhor resultado, enquanto o tocilizumabe teve índice de remissão mais baixo. Deve-se considerar, entretanto, que este é apenas um estudo, e seus resultados não são absolutos.

Abstract: 41

Liver Dysfunction Associated with Rheumatoid Arthritis: Impact of Obesity and Effects of DMARDs in Hepatic Alterations

Ivan Arias de la Rosa, Carmen Torres-Granados, Alejandro Ibañez-Costa, Maria del Carmen Abalos-Aguilera (mais longa série de coautores espanhóis e americanos)

Disfunção hepática associada à AR: impacto da obesidade e efeitos colaterais dos DMARDs nas alterações hepáticas, estudo elaborado por extenso grupo de autores americanos e espanhóis. Estatística era de 300 casos de AR (100 obesos, 200 não obesos), comparados com 100 obesos sem AR e 100 doadores de sangue saudáveis. Além disso, pacientes foram comparados com 55 modelos murinos, nos quais foi desenvolvida obesidade e tratados com MTX ou LEF. Foi dosada extensa série de enzimas e marcadores de estresse oxidativo e inflamatório. Conclusões foram resumidas em 3 partes. 1) Pacientes com AR mostram alterações subclínicas das enzimas hepáticas associadas à inflamação e autoimunidade, sugerindo que a AR poderia estar relacionada com anormalidades hepáticas;

2) em ratos, geração de artrite induziu a inflamação, fibrose, estresse oxidativo e alterações da glicose e enzimas hepáticas; 3) MTX poderia afetar a função hepática, na medida da existência de alteração pré-clínica que afete o fígado, como a obesidade.

Comentário

A obesidade tem sido considerada classicamente como contraindicação relativa ao metotrexato, por maior incidência de efeitos colaterais. O presente estudo mostra que a artrite reumatoide já leva a alterações subclínicas das enzimas hepáticas, podendo facilitar o aparecimento de efeitos colaterais hepáticos com metotrexato.

Abstract: 173

Statin Use Is Associated with Increased Risk of RA in US Population: Results from a Large Nationwide Study

Elena Myasoedova, John Davis, Dennis Asante, Lindsey Sangaralingham, Cynthia Crowson

Grupo americano da Mayo Clinic avalia risco de usuários de estatina para eclosão de AR em população dos EUA. Autores partem do princípio de essa relação já ter sido demonstrada em estudos europeus, mas que sua evidência em população americana ainda é escassa. Estudo se baseou em base de dados Warehouse e de beneficiários do Medicare com pelo menos dois diagnósticos de AR. Grupo-controle foi de 1:1 com casos de AR, que haviam usado estatinas anteriormente. Estudados 42.865 casos de AR comparados com 42.848 controles. Entre casos de AR, estatinas foram usadas por 36% dos casos e entre controles por 32%. Concluiu-se

que uso de estatinas se associou com risco de AR, no estudo ajustado com OR (*odds ratio*) de 1,20, permitindo supor-se que o uso de estatinas aumenta o risco de AR.

Comentário

Interessante essa conclusão. Embora não se possa extrapolar simplesmente dados da população americana para a brasileira, o fato de essa relação entre estatinas e artrite reumatoide já ter sido evidenciada em europeus nos autoriza supor que ela exista também em nossa população.

Abstract: 181

Prevalence of Renal Impairment in a US Rheumatoid Arthritis Population

Jon Giles, Lee Simon, Janet Pope, Jim Paik (mais 5 coautores americanos)

Grupo americano estuda prevalência de redução da função renal em população americana com AR, considerando-se que o tratamento da artrite impõe medicamentos que levem em consideração a função renal. Estudados 128.062 casos de uma base de dados, dos quais 16.197 também faziam tratamento para AR e possuíam pelo menos duas dosagens de creatinina com intervalo de 90 dias. Média de 56 anos. Dos casos analisados, 7%-10% mostravam ritmo de filtração glomerular < 60 mL/min, o que poderia levar a se ajustar dose da medicação usada. Essa prevalência na população seguiu estável entre 2013 e 2018. Os autores

concluem que monitoramento da função renal, ajuste da dose de DMARDs e o potencial para toxicidade renal devam ser considerados em aproximadamente 10% dos casos de AR.

Comentário

Uso de anti-inflamatórios não hormonais, de medicamentos modificadores do curso da doença, como o metotrexato, analgésicos e outros fármacos deve sempre ser considerado em função do nível de creatinina e ritmo de filtração glomerular.





Drogas em reumatologia

Sulfato de hidroxiclороquina

Dr. Carlos Bomtempo

CRM-MG 32.416

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital das Clínicas da UFMG; Residência Médica em Reumatologia pelo Hospital das Clínicas da UFMG; Especialista em Reumatologia pela Sociedade Brasileira de Reumatologia; Atuação em Densitometria Óssea pelo Colégio Brasileiro de Radiologia; Mestrado em Medicina pela Faculdade de Medicina da UFMG

Pertencente ao grupo de medicamentos denominado “antimalárico”, o sulfato de hidroxiclороquina é considerado o medicamento de escolha para uso na prática clínica por apresentar melhor perfil de segurança, sobretudo do ponto de vista retiniano.^{1,2}

Atualmente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)³ indica seu uso, em adultos, para o tratamento do lúpus eritematoso discoide, do lúpus eritematoso sistêmico, da artrite reumatoide, em condições dermatológicas agravadas pela luz; e na população pediátrica, para o tratamento do lúpus eritematoso discoide, do lúpus eritematoso sistêmico e da artrite idiopática juvenil. Contudo, há registros de uso *off label* em osteoartrite, síndrome de Sjögren, síndrome do anticorpo antifosfolípide, artrite psoriásica, dermatomiosite, doença indiferenciada do tecido conjuntivo, artropatia relacionada à quimioterapia, artrite pós-síndrome de Lyme, sarcoidose, porfíria cutânea tarda, granuloma anular, líquen plano, vasculite urticariforme, pseudolinfoma cutâneo, doença do enxerto versus hospedeiro e doença pulmonar intersticial em crianças.^{4,5}

No lúpus eritematoso sistêmico, reduz a frequência e a intensidade das reativações da doença, bem como reduz a taxa de mortalidade dos pacientes em pelo menos 50%. Observa-se aumento da densidade mineral óssea, redução de eventos trombóticos e menos casos de lesões irreversíveis de órgãos.⁶ Dessa forma, todos os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico devem utilizá-lo, exceto se houver contraindicação.² Na artrite reumatoide demonstram-se benefícios, podendo ser utilizado isoladamente em doenças leves ou em associação com outros medicamentos modificadores do curso da doença.¹ Na síndrome do anticorpo antifosfolípide há redução da incidência de eventos trombóticos, redução dos níveis de anticardiolipina e anti-beta-2-glicoproteína 1, reversão da ativação plaquetária, prevenção da ligação de complexos imunes à membrana celular e aumento da velocidade de depuração do trombo relacionado aos antifosfolípidos.¹

Na síndrome de Sjögren primária seu uso é motivo de controvérsia. Em 2014 Gottenberg et al. concluíram que o uso de sulfato de hidroxiclороquina em

comparação com o placebo não melhorou o ressecamento, a dor articular e a fadiga durante 24 semanas de tratamento.⁷ Apesar disso, algumas diretrizes de tratamento recentes preconizam seu uso para o tratamento de alterações musculoesqueléticas, alterações cutâneas e fadiga.⁸

O mecanismo primário pelo qual se modula a resposta imune é pela supressão da ativação dos receptores *toll-like* (TLR) 7 e 9 nas células dendríticas, inibindo a produção de alfainterferona e interferindo, portanto, na resposta imune mediada por células. Há neutralização do efeito oxidante extracelular do neutrófilo e interrupção da sinalização do receptor de células T dependente de cálcio dentro destas, interferindo no processamento de antígenos. Vê-se ademais a indução da apoptose de células T por inibir a autofagia, um mecanismo que tem sido explorado em estudos na oncologia.¹⁵

Depois da administração oral, a absorção é rápida, com uma biodisponibilidade média de 74%. Níveis plasmáticos estáveis são alcançados depois de seis meses de tratamento, quando então se pode avaliar a ocorrência ou não de resposta terapêutica.² Cerca de 40% do medicamento são convertidos em metabólitos ativos no fígado, sendo que 45% do sulfato de hidroxycloquina são excretados pelos rins, 20% pela bile e 3% pela pele. Sua meia-vida é de 40 a 50 dias.³

Recomenda-se, como dosagem terapêutica, no máximo 6 mg/kg de peso corporal real ao dia, ou até 400 mg por dia.² Todavia, associações como American Academy of Ophthalmology e The Royal College of Ophthalmologists recomendam o uso de até 5 mg/kg por dia, haja vista ser esta a dose associada à menor toxicidade oftalmológica.⁹⁻¹¹ Petri et al., entretanto, questionam se essa dose seria eficaz em controlar a atividade do lúpus eritematoso sistêmico ou se teria papel protetor contra fatores de riscos cardiovasculares, cotejando a possibilidade de se acompanhar o nível sérico do sulfato de hidroxycloquina como preditor de retinopatia.¹² Em crianças com mais de seis anos de idade, a dose diária não deve exceder 6,5 mg/kg, até no máximo de 400 mg por dia.¹³

Os efeitos colaterais podem ocorrer em qualquer momento do tratamento, citando-se: elevação de transaminase, neuropatia periférica, redução do limiar de convulsão, distúrbios extrapiramidais — tais como distonias, discinesias e tremor —, fraqueza muscular, miopatia, cardiomiopatia, prolongamento do intervalo QT, bloqueio de ramo ou bloqueio átrio ventricular, anemia, leucopenia, pancitopenia, hemólise ante a deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), eritema,

fotosensibilidade, hiperpigmentação, descoloração capilar, alopecia, eritema multiforme, agravamento de psoríase, urticária, angioedema e agravamento da porfíria.^{2,3}

Descrevem-se três tipos de comprometimento oftalmológico: defeitos de acomodação, reversíveis; depósitos corneanos, reversíveis; retinopatia, irreversíveis. Conquanto a região mais frequentemente acometida seja parafoveal, importante frisar que nos pacientes de origem asiática a lesão retiniana mostra um padrão extramacular.⁹

Como fatores de risco maiores associados à toxicidade retiniana, dois preponderam: tempo de utilização (superior a cinco anos) e dose diária (acima de 5 mg/kg por dia). A utilização de até 5 mg/kg ao dia de sulfato de hidroxycloquina está associada a um risco inferior a 1% de ocorrência de retinopatia nos primeiros cinco anos de uso e inferior a 2% em até dez anos de uso.⁹ Outros fatores de risco maiores associados à retinopatia por sulfato de hidroxycloquina são prejuízo da função renal (ritmo de filtração glomerular estimado menor que 60 mL/min/1,73 m²), uso concomitante de tamoxifeno (medicamento que também pode induzir toxicidade retiniana) e doenças retinianas ou maculares previamente diagnosticadas.^{2,9,10}

Pelos protocolos de rastreamento da retinopatia modernos, havendo programação terapêutica a longo prazo, indica-se um exame oftalmológico basal a ser realizado em até 12 meses depois do início do tratamento. Naqueles pacientes com exame oftalmológico de base normal e na ausência de fatores de risco maiores, preconiza-se o rastreamento anual a partir do quinto ano. Havendo fatores de risco maiores, o rastreamento será anual, ou até em intervalos menores, desde o início do tratamento. Os métodos utilizados para o rastreamento basal, além da fundoscopia, devem incluir o campo visual automatizado e a *spectral domain optical coherence tomography* (SD-OCT).^{9,10} No que tange a avaliação sequencial, preconiza-se a realização do campo visual automatizado, método com alta sensibilidade, porém subjetivo e dependente do paciente, e a SD-OCT, método com alta especificidade e objetividade.² Em pacientes asiáticos recomenda-se o estudo além da mácula central pelo risco de lesões periféricas.⁵

Considera-se o medicamento seguro para a gestante e o feto, devendo ser mantido no período pré-concepção e durante toda a gestação.¹⁴ Quanto à lactação, o sulfato de hidroxycloquina é excretado no leite materno em pequena quantidade, considerando-o seguro nessa fase.¹⁵

Referências

1. Shippey EA, Wagler VD, Collamer AN. Hydroxychloroquine: An old drug with new relevance. *Clev Clin J Med*. 2018;85(6):459-67.
2. Carvalho JS, Telles RW, Bertolo MB. “Medicamentos modificadores do curso da doença e imunossupressores”. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bertolo MB, Ferreira GA. *Reumatologia — Diagnóstico e tratamento*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Sulfato de hidroxicloroquina. Bulário eletrônico. Exp 0402157/19-6. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/253510047670249/?substancia=8518>>. Acesso em: 14 dez. 2019.
4. British Association of Dermatologists (UK). Hydroxychloroquine — Patient Information Leaflet. Registered Charity No. 258474. Disponível em: <<http://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=92&itemtype=document>>. Acesso em: 15 dez. 2019.
5. Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, et al. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye*. 2017;31:828-45.
6. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):20-8.
7. Gottenberg JE, Ravaud P, Puechal X, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjogren syndrome: The JOQUER randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(3):249-58.
8. Vivino FB, Carsons SE, Foulks G, et al. New Treatment Guidelines for Sjögren’s Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(3):531-51.
9. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386-94.
10. The Royal College of Ophthalmologists (UK). Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy: NEW screening recommendations February 2018. Disponível em: <www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2018/07/Hydroxychloroquine-and-Chloroqui>. Acesso em: 15 dez. 2019.
11. Marmor MF. The 2016 American Academy of Ophthalmology Recommendations for Hydroxychloroquine Dosing Give Accurate Advice for All Patients. *Ophthalmol Retina*. 2019;3(10):807-8.
12. Petri M, Elkhailifa M, Li J, et al. Hydroxychloroquine blood levels predict hydroxychloroquine retinopathy. *Arthritis Rheumatol*. 2019.
13. Brasil. Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria Conjunta n. 16, de 5 de novembro de 2019 — Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. *DOU*. 8 nov. 2019.
14. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHRP guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1693-7.
15. Quinteiro MV, Lanna CDD. “Doenças Reumáticas e Gravidez”. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bertolo MB, Ferreira GA. *Reumatologia — Diagnóstico e tratamento*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

3º Encontro Multidisciplinar de Lúpus Sistêmico reuniu a Reumatologia Mineira em Belo Horizonte

No dia 13 de dezembro de 2019, foi realizado na cidade de Belo Horizonte o 3º Encontro Multidisciplinar de Lúpus Sistêmico destinado aos alunos de graduação, residentes, reumatologistas e médicos de outras especialidades. O evento foi coordenado pelas professoras Cristina Costa Duarte Lanna, Rosa Weiss Telles e Fabiana de Miranda Moura e teve como destaque os desafios no tratamento do paciente com Lúpus. O sucesso do evento foi alcançado pelo grande comparecimento dos médicos e alunos, atingido mais de 80 inscritos e pelas excelentes palestras.



XVII Seminário do Serviço de Reumatologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte

Mantendo a tradição dos anos anteriores, em novembro de 2019, ocorreu o XVII Seminário do Serviço de Reumatologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, com o tema “Desafios em Reumatologia”. Biossimilares, cuidados paliativos e reumatologia 4.0, fizeram parte do programa.



Jornada Montes Claros

Em 20/09/2019, Montes Claros, com apoio da Sociedade Mineira de Reumatologia, teve a sua Jornada com temas relevantes para a prática clínica.

O evento foi abrilhantado por colegas de outras cidades que somaram ciência com suas belas aulas, entre eles a vice-presidente da SMR, Mariana Peixoto, Adriana Kakehasi, Roberto Ranza e Vander Fernandes.





reumatominas.com.br