

REUMATO

MINAS

ISSN: 2675-0902
Ano 3 • Nº 2 • 2021

revisão

Arterite de grandes células - Uma revisão da literatura

Fabricia Fonseca Simil

editorial

Vacinação contra covid-19 em pacientes com doenças reumáticas imunomediadas

Gabriel Leite de Castro Vieira
Gabriela Guimarães Nogueira
Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães



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

Sociedade Mineira de Reumatologia

Gerente geral:
Marielza Ribeiro

Diretor:
Carlos Alberto Martins

Diretora de atendimento:
Maria Eugenia Campos

Administrativo/Financeiro:
Kelly Secco
Tânia Amaral

Diretora de produção:
Luana Franco

Coordenador de produção:
Felipe Yuri

Direção de arte:
Victor Melo

Diagramação:
Gabrielle Rocha
Maurício Marcelo

Gerente editorial:
Nathalia Zerbinatti (MSc)

Departamento científico:
Dra. Lígia Cury Casula
Marcos Malaquias
Heloísa Ribeiro

Revisão:
Aileen Monteiro
Mariana Nicolai
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

©2021 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, da Planmark Editora EIRELI, sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros. OS 11085 - jul21.

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

Queridos colegas, mais uma edição da *ReumatoMinas* na vigência da pandemia. Sinceramente espero que seja a última em um cenário tão assustador.

E acredito que realmente será, diante do crescimento da vacinação em nosso país. Não por acaso, a vacinação contra a covid -19 em nossos pacientes é destaque nesta edição. E a história das vacinas abre nossa revista!

A síndrome pós-covid também está presente, com a importante participação da Comissão de Epidemiologia da Sociedade Brasileira de Reumatologia.

Mantemos nossas já tradicionais seções de Revisão – dessa vez tratando de arterite de células gigantes –, Caso clínico, Drogas em reumatologia e *Highlights*.

Agradeço a Dra. Maria Vitória pela participação, já fixa e tão importante em nossa revista, com a leveza de seus poemas.

Aproveitem a leitura e agradeço a contribuição de todos!

Carinhoso abraço,

**Maria Fernanda Brandão
de Resende Guimarães**
Editora da *ReumatoMinas*



Caros membros da SMR,

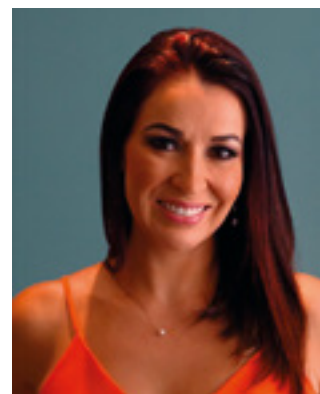
Ainda vivemos momentos difíceis, já são dezesseis meses de pandemia. Mas hoje podemos dizer que já existe uma luz no fim do túnel. Com 55% da população-alvo vacinada, já começamos a ver os números melhorando. Já não temos fila de espera por leitos ou desabastecimento de medicamentos. Vacina boa é vacina no braço! Essa certeza nós temos, mas ainda há muito mais a descobrir do que o que já sabemos. E por isso esse assunto é tão importante, atual e interessante. Nessa edição trazemos na capa o artigo: “Vacinação contra covid-19 em pacientes com doenças reumáticas imunomediadas”, uma excelente revisão que proporciona um posicionamento embasado frente aos nossos pacientes.

Nessa edição também, não posso deixar de citar a nossa Seção Cultural, em que Maria Vitória Quintero nos brinda com uma linda poesia, sempre mostrando a vida por outros ângulos e por novas lentes; e o sempre aguardado *Headlines* do Dr. Achiles Cruz, que nos presenteia a cada edição com sua sabedoria e alto poder de síntese.

E a revista tem muito mais! Sempre planejada carinhosamente pela editora-chefe Maria Fernanda Brandão, ela vem repleta de temas palpantes. Assim cumprimos o objetivo primordial da Sociedade Mineira de Reumatologia de unir os reumatologistas mineiros, produzindo e levando um conteúdo científico de primeira linha! Seguimos firmes nesse propósito, mantendo a Esquina do Reumatismo, *podcasts* e também oferecendo informação de confiança ao público leigo nas redes sociais. Hoje já somos 114 sócios, estamos crescendo a cada dia com comprometimento e empenho! Venham conosco!

Mariana Peixoto

Presidente da Sociedade Mineira de Reumatologia



Sumário

6

Seção cultural

Consulta

Maria Vitória Pádua de Quintero

8

Variolae vaccinae e a história das vacinas

Anna Carolina Faria Moreira Gomes Tavares

10

Atualização

Síndrome pós-covid

Ana Karla Guedes de Melo, Ana Luiza Mendes Amorim Caparroz, Daniela Castelo Azevedo, Leonardo Santos Hoff, Mirhelen Mendes de Abreu, Solange Murta Barros, Themis Mizerkowski Torres, Virginia Fernandes Moça Trevisani

14

Headlines

Achiles de Almeida Cruz Filho

18

Editorial

Vacinação contra covid-19 em pacientes com doenças reumáticas imunomediadas

Gabriel Leite de Castro Vieira, Gabriela Guimarães Nogueira, Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães

25

Revisão

Arterite de grandes células – Uma revisão da literatura

Fabricia Fonseca Simil

31

Caso clínico

Granulomatose eosinofílica com poliangiite e acometimento cardiovascular: Relato de caso

Larissa Maria Oliveira Gonzaga, Leandro Augusto Tanure, Anna Carolina Faria Moreira Gomes Tavares, Gilda Aparecida Ferreira

33

Drogas em reumatologia

Bisfosfonatos – na era dos biológicos, o tradicional sobrevive

Thiago Henrique Xavier Guimarães

XII Jornada Mineira de Reumatologia

Entre os dias 18 e 20 de março de 2021, realizamos a XII Jornada Mineira de Reumatologia! Primeira jornada realizada em modelo totalmente virtual, foi um grande sucesso com mais de 1.000 participantes; um merecido reconhecimento frente à Sociedade Brasileira de Reumatologia. Todas as mesas foram primorosas, evidenciando o empenho de cada palestrante, moderador e presidente de mesa.

Agradecemos a todos que participaram dessa jornada contribuindo para o crescimento da SMR.



Consulta

Maria Vitória Pádua de Quintero

Está melhor?
Pior?
E assim?
E agora?
Mais nítido?
Qual você prefere?

A consulta com meu oftalmologista me faz pensar além das muitas opções de lentes que me oferece.

Será que ele tem noção das perguntas que me faz?
Ou já repetiu tantas vezes hoje
e repete sempre,
que nem percebe tamanha dimensão.

E agora?
Como você vê o mundo?
Está bom?

- Não! Não está bom.
Poderia ser uma boa resposta.

E nem creio que haja nessa caixa
lentes mágicas que possam desfazer
as névoas que me embaçam a visão.

É possível ver a vida com mais nitidez?
Com mais lucidez?
Com mais alegria talvez?

Quem sabe um novo par de lentes
possa me dar novo ânimo
ou me trazer algum conforto,
mesmo que seja somente
para descansar as vistas já cansadas.

As lentes mudam os ângulos
e são capazes de corrigir
a profundidade das imagens em minha retina,
mudando para sempre as marcas
transferidas para a memória.

Mas trocar as lentes dos meus óculos
não muda as cores do mundo,
não me deixa mais aguda
nem sequer menos vulnerável,
não me faz sentir mais letrada
nem me ensina a escrever versos.

Trocar as lentes dos meus óculos
melhora a nitidez com que vejo as coisas,
mas não melhora a nitidez com que enxergo a vida.



VARIOLAE VACCINAE E A HISTÓRIA DAS VACINAS

Anna Carolina Faria Moreira Gomes Tavares

Preceptora da Residência Médica em Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG); Membro da Comissão de Doenças Endêmicas e Infecciosas da Sociedade Brasileira de Reumatologia

As vacinas são consideradas a medida de maior impacto em Saúde Pública na prevenção de doenças infectocontagiosas. São compostos biológicos produzidos a partir de constituintes de micro-organismos, sejam eles vivos ou inativados, cujo objetivo principal é promover contato do sistema imune com estes micro-organismos, gerando resposta imune, e potencializando esta resposta em exposições posteriores. Geram imunidade sem causar doença.¹

A primeira vacina conhecida foi produzida em 1798 pelo médico inglês Edward Jenner (Figura 1) (1749-1823), chamado de “Pai da Imunologia”, contra a varíola humana. O termo vacina é derivado de *Variolae vaccinae* (do latim *vacca*), vírus causador da varíola bovina, e o termo vacinação é derivado da prática de inocular o vírus selvagem em indivíduos saudáveis, chamada *variolation*. A hipótese de Jenner partiu da observação de que amas de leite eram imunes para varíola humana, após contatos repetidos com o conteúdo purulento das tetas das vacas portadoras de varíola bovina. Ele testou sua hipótese, em 1796, inoculando James Phipps, de oito anos. O garoto contraiu uma forma branda da doença e não apresentou sinais da doença em sua forma completa. Mesmo após múltiplas inoculações de conteúdo varioloso, a forma de imunização da época, o garoto não desenvolveu a doença. Em 1840, o governo britânico banii a *variolation*, e estabeleceu a vacinação como prática rotineira de imunização, no 1840 *Vaccination*



Figura 1. Edward Jenner.



Act, por considerar esta prática mais segura. Em 1980, a Organização Mundial da Saúde declarou que a varíola havia sido erradicada do mundo.^{2,3}



Figura 2. O cientista francês Louis Pasteur em desenho do artista Albert Edelfelt.

Em 1881, Louis Pasteur (Figura 2) (1822-1895), médico e microbiologista francês, começou a desenvolver a segunda geração de vacinas, contra a cólera aviária (*Pasteurella multocida*) e o carbúnculo. Pasteur sugeriu nomear os imunizantes com o nome de vacina, em homenagem à descoberta de Jenner.⁴ Foram Pasteur e seus colegas que aprimora-

ram a técnica de atenuação e a aplicaram na produção de diversas vacinas. León Charles Albert Calmette (1863-1933), médico e bacteriologista, e Jean-Marie Camille Guérin (1872-1961), veterinário e microbiologista, trabalhavam no Instituto Pasteur e desenvolveram a vacina de bacilo de Calmette-Guerin (BCG).¹

Na década de 40 do século XX, nos EUA, John Enders, Frederick Robbins e Thomas Weller, premiados com o Nobel em 1954, descobriram que células poderiam ser cultivadas *in vitro* e que essas células poderiam ser substrato para crescimento viral. A partir dessa descoberta, as vacinas contra poliomielite, de Albert Sabin (1906-1993), sarampo, caxumba e rubéola, além de varicela, pneumonia epidêmica, rotavírus e encefalite japonesa puderam ser produzidas. Posteriormente, também no século XX, o processo de inativação viral permitiu a produção de vacinas contra influenza (a primeira vacina inativada produzida com sucesso) e hepatite A, além de introduzir a possibilidade de produção de vacinas a partir de subunidades virais.¹

A engenharia genética revolucionou a produção de vacinas no fim do século XX. A primeira vacina produzida a partir de engenharia genética foi a da hepatite B. Muitos vírus e bactérias são estudados para a produção de vacinas de vetores, entre eles os poxvírus, os adenovírus e o BCG. O primeiro vírus a ser utilizado como vetor foi o vírus da febre amarela, para a produção da vacina contra encefalite japonesa. Mais recentemente, os adenovírus são vetores de algumas vacinas contra SARS-CoV-2.¹

Na última década, o RNA mensageiro (mRNA) é a grande inovação tecnológica e foi incorporado como ferramenta no desenvolvimento de vacinas, inclusive sendo plataforma utilizada na produção de vacinas contra covid-19.⁵

A vacina no Brasil

A vacina chegou ao Brasil em 1804, trazida pelo Marquês de Barbacena. Em 1904, o Rio de Janeiro sofria com a falta de saneamento básico e com a progressão de diversas epidemias, incluindo a de varíola. Para conter a epidemia, o médico e sanitarista Oswaldo Cruz criou a Lei de Vacinação Obrigatória, o que gerou grande descontentamento da população e cujos confrontos com a polícia foram chamados de Revolta da Vacina (1904).⁶

O último caso de varíola descrito no Brasil ocorreu em 1973, mesmo ano em que foi criado o Programa Nacional de Imunizações (PNI). As ações planejadas e sistematizadas do PNI erradicaram a febre amarela urbana em 1942, a varíola em 1973 e a poliomielite em 1989, além de terem permitido o controle do sarampo, do tétano neonatal, das formas graves da tuberculose, da difteria, do tétano acidental e da coqueluche.⁶

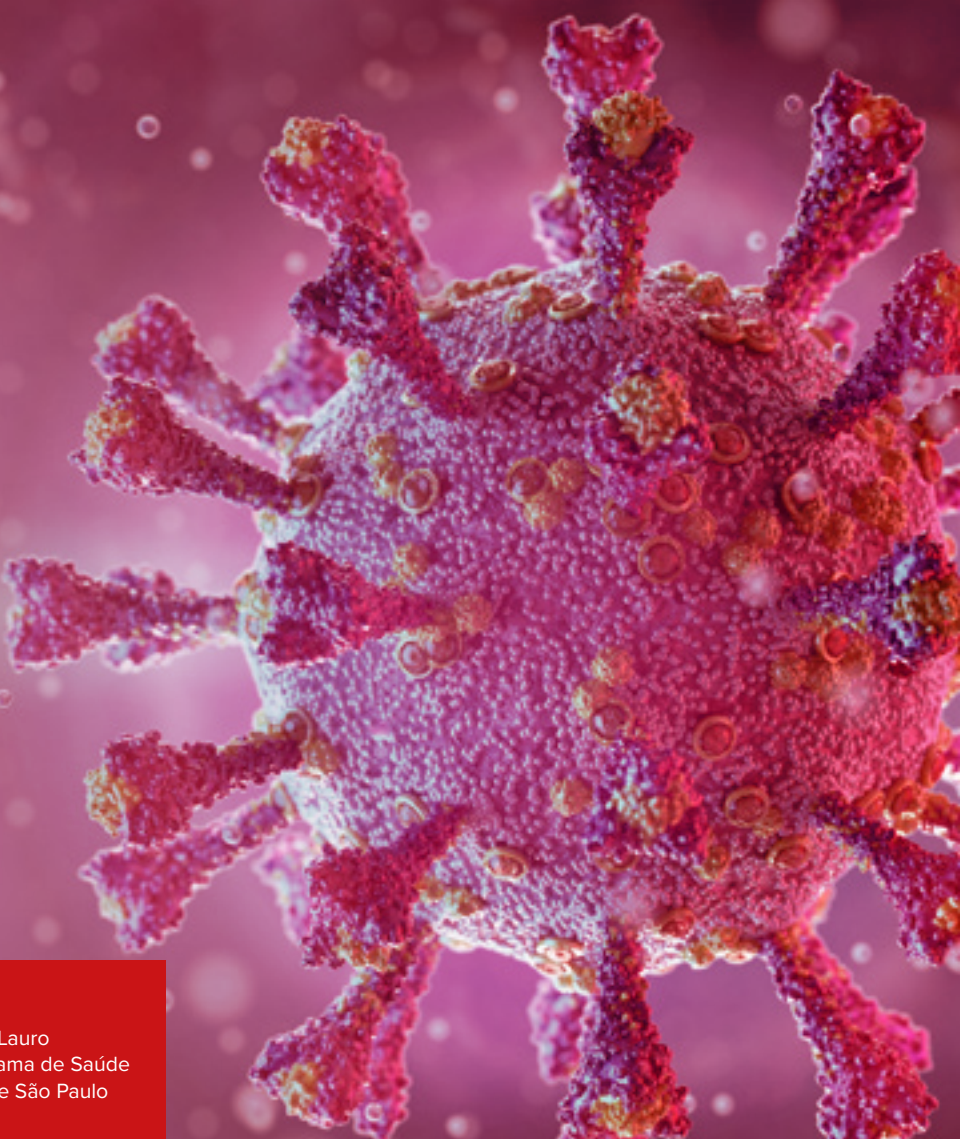
Hoje o PNI é referência internacional em políticas públicas de saúde.⁶

Referências

1. Plotkin S. History of vaccination. Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2014;34(111):12283-7.
2. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. Proceedings (Baylor University Medical Center). Baylor University Medical Center. 2005;18(1):21-5.
3. Ponte G. Conheça a história das vacinas. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1738-conheca-a-historia-das-vacinas>> Acesso em: jun. 2021.
4. Ligon BL. Biography: Louis Pasteur: A controversial figure in a debate on scientific ethics. Seminars in Pediatric Infectious Diseases. 2002;13(2):134-41.
5. Veja Saúde. Tudo sobre as vacinas contra a Covid-19 sendo aplicadas no Brasil. 2021. Disponível em: <<https://saude.abril.com.br/medicina/tudo-sobre-as-vacinas-contra-a-covid-19-sendo-aplicadas-no-brasil/>>. Acesso em: jul. 2021
6. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações – 30 anos. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/livro_30_anos_pni.pdf>. Acesso em: jun. 2021.

Atualização

Síndrome pós-covid



Ana Karla Guedes de Melo

Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley/Universidade Federal da Paraíba; Programa de Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo

Ana Luiza Mendes Amorim Caparroz

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; Programa de Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo

Daniela Castelo Azevedo

Clínica Mais 60 Saúde

Leonardo Santos Hoff

Universidade Potiguar (UnP); Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Mirhelen Mendes de Abreu

Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho Universidade Federal do Rio de Janeiro

Solange Murta Barros

Hospital Naval Marcílio Dias

Themis Mizerkowski Torres

Clínica Recriar; Faculdade de Medicina São Camilo

Virginia Fernandes Moça Trevisani

Programa de Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo; Universidade de Santo Amaro – SP

Introdução

A síndrome pós-covid compreende sinais e sintomas decorrentes do comprometimento da saúde após a infecção pelo SARS-CoV-2.¹ Pode ser multissistêmica e limitante, caracterizada pela predominância dos sintomas de astenia, fadiga e dor musculoesquelética, dentro de uma constelação de outros sintomas possíveis, como dispneia, dor torácica, taquicardia, cefaleia, disgeusia persistente, déficit de atenção, transtornos de ansiedade e de humor, insônia e alopecia.²

Ao desafio de identificar os sintomas persistentes de indivíduos que foram e continuam a ser infectados pelo SARS-CoV-2, soma-se a necessidade de estabelecer consenso sobre a terminologia a ser utilizada e critérios de classificação. De forma geral, pode ser subdividida em síndrome pós-covid subaguda (duração dos sintomas de 4 a 12 semanas após a fase aguda da infecção) e crônica (duração dos sintomas maior que 12 semanas).^{2,3}

O grupo do espanhol Fernández-de-las-Peñas⁴ propôs uma classificação sintomática integrativa que destaca a importância do tempo como tópico de referência mais importante. São considerados quatro níveis:

- I. Sintomas até 4 a 5 semanas - potencialmente relacionados à infecção inicial;
- II. Da semana 5 à semana 12 - sintomas pós-covid agudos;
- III. Da semana 12 à semana 24 - sintomas pós-covid duradouros (*long post covid*);
- IV. Duração maior do que 24 semanas - sintomas pós-covid persistentes.

A frequência da síndrome é variável. Estudo realizado na Itália,⁵ com o acompanhamento de 143 indivíduos não hospitalizados infectados pelo SARS-CoV-2, demonstrou que 87,4% dos indivíduos avaliados no 60º dia após serem considerados curados para a covid-19 ainda apresentavam sintomas. Os mais frequentes foram: fadiga, dispneia e dor articular, levando à piora da qualidade de vida em 44,1% destes pacientes. Mais recentemente, estudos observacionais em diferentes populações dos EUA, Europa e Ásia⁶⁻⁸ demonstraram que a frequência dos sintomas residuais após o quadro viral agudo variou entre 30 a 76%, e a fadiga constituiu o sintoma preponderante. Um estudo de coorte de Wuhan, China,⁹ sugeriu diferenças de expressão clínica da síndrome pós-covid entre os gêneros, sendo as mulheres mais propensas à fadiga, à ansiedade e à depressão em seis meses de acompanhamento.

Preditores da síndrome pós-covid

Publicações referentes a preditores da síndrome pós-covid foram limitadas a cinco estudos incluídos em duas revisões sistemáticas.^{10,11} Necessidade de hospitalização durante a infecção aguda e idade entre 40 e 49 anos foram considerados os preditores mais significativos de desenvolvimento da síndrome pós-covid (OR: 2,9, IC 95% 1,3-6,9) e (OR 15,3, IC 95% 2,8-83,9), respectivamente. Não houve associação entre gênero do paciente, presença de comorbidades ou de sintomas iniciais como dor torácica, dispneia, febre, anosmia ou ageusia com a ocorrência da síndrome.^{8,9}

Não houve associação entre gênero do paciente, presença de comorbidades ou de sintomas iniciais como dor torácica, dispneia, febre, anosmia e ageusia com a ocorrência da síndrome.

No entanto, outros estudos contrastam com esses resultados, sugerindo que o número e a gravidade dos sintomas e sinais presentes durante a infecção aguda, admissão em unidades de terapia intensiva e uso de ventilação mecânica invasiva apresentaram correlação com a persistência de sintomas em três

meses, incluindo fadiga.^{11,12} Não houve relação entre idade avançada ou comorbidades preexistentes com a sintomatologia pós-covid.¹³

Fisiopatologia

Postula-se que a infecção viral levaria a uma resposta imune anormal, com desregulação das vias de sinalização celular e alteração da tolerância imunológica.¹⁴ A inflamação prolongada pode ter um papel-chave nos sintomas persistentes pós-covid. Testes neurofisiológicos e neuropsicológicos mostraram que, além da fadiga, apatia, déficits executivos, prejuízo do controle cognitivo e redução da cognição global foram observados em pacientes após três meses da infecção viral aguda. Como todos apresentaram aumento acentuado da interleucina-6 sérica na fase inicial da covid-19, os autores postularam que a neuroinflamação causada por essa citocina poderia explicar a fadiga e os sintomas relacionados ao sistema nervoso central (SNC) pós-covid.¹⁵

Adicionalmente, a inflamação associada à covid-19 poderia diminuir a densidade de receptores para o ácido gama-aminobutírico (GABA) e mudar o equilíbrio entre a inibição e a excitação sináptica, ocasionando uma deficiência “GABAérgica”, o que representaria a base para fadiga cognitiva e neuromotora, apatia e déficits executivos nos pacientes pós-covid.¹⁵

Uma outra via seria a redução dos neurotransmissores. A inflamação promoveria ativação da enzima dioxigenase indoleamina, que metaboliza o triptofano em cinurenina ao invés de serotonina, resultando em depressão e fadiga.¹⁶ Um outro mecanismo seria o dano aos neurônios olfativos, o que reduziria o fluxo de líquido cefalorraquidiano através da placa cribiforme, levando à congestão “glinfática” (rede cerebral de canais perivascularres ligada ao sistema linfático).¹⁷

Algumas teorias relacionam a persistência de sintomas no pós-covid com a eliminação viral. Apesar de relatos de que a duração média da eliminação viral ocorra em 12 a 20 dias, há evidências de que a eliminação contínua do SARS-CoV-2 possa ser prolongada nas fezes em comparação com as secreções respiratórias.^{18,19} Os fragmentos persistentes de genes virais, embora não infecciosos, seriam passíveis de desencadear uma reação imunológica persistente. Alternativamente, mesmo com a eliminação do vírus, o sistema imunológico poderia continuar hiperativo, em indivíduos suscetíveis.

Aspectos clínicos

A fadiga é o sintoma persistente mais relatado entre os pacientes após a infecção aguda pelo SARS-CoV-2.²⁰ As manifestações clínicas mais frequentes da síndrome pós-covid foram resumidas na tabela 1, conforme descritas em duas revisões sistemáticas da literatura.^{11,21} É importante salientar que a prevalência das manifestações varia conforme o critério e o método de aferição utilizados, o tempo decorrente após a infecção e a população estudada (casos leves, moderados ou graves de covid-19).

Tabela 1. Manifestações clínicas descritas na síndrome pós-covid		
Sistema	Manifestação	Prevalência
Musculoesquelético	Artralgia	+ / ++
	Dores difusas	+ / ++
	Fadiga	+ / +++
	Mialgia	++
Respiratório	Dispneia	+ / +++
	Tosse	++
Cardiovascular	Dor torácica atípica	+
	Palpitação	+
Neurológico	Alteração do paladar	+
	Hiposmia	+
	Hipoacusia	+
	Cefaleia	+ / ++
	Distúrbios do sono	++
	Déficit de memória e atenção	++
	Ansiedade	+ / ++
	Depressão	+
	Estresse pós-traumático	+
Gastrointestinal	Diarreia	+
	Hiporexia	+
Todos	Qualquer sintoma	+++

+: < 33%; ++: 33-66%; +++: > 66%.

Eventos tromboembólicos têm uma incidência menor que 5% no pós-covid, e a maior parte dos casos ocorre com uma mediana de 23 dias após a infecção aguda.²

Uma revisão sistemática avaliou especificamente manifestações autoimunes e reumatológicas associadas à covid-19.¹⁰ Em sua maioria os artigos incluídos nesta revisão foram relatos e séries de casos. Os autores consideraram haver uma associação consistente entre a covid-19 e o surgimento de citopenias autoimunes, vasculite cutânea, encefalite e síndrome de Guillain-Barré e uma possível associação com síndrome antifosfolípide, linfo-histiocitose hemofagocítica e miastenia gravis.¹⁰

Foram descritos também relatos de caso de intolerância ortostática, delirium, psicose, vertigem, neuropatia de fibras finas, zumbido, tontura, bloqueio atrioventricular e alopecia difusa pós-covid.¹¹

Alguns estudos demonstraram alterações tardias em exames complementares, como fibrose pulmonar (presente após seis meses em até 35% dos casos graves), piora nas provas de função pulmonar e elevação persistente de biomarcadores, como d-dímero, proteína C reativa, ferritina sérica e linfopenia.^{11,22}

Estudo de coorte acompanhando 1.733 pacientes hospitalizados por covid-19 demonstrou, em um tempo médio de seguimento de seis meses, que 63% dos pacientes relatavam fadiga ou fraqueza muscular.⁹ Outro estudo, em que mais de 80% dos 177 participantes apresentaram sintomas leves de covid-19, sem necessidade de hospitalização, evidenciou a persistência de fadiga em 14% dos sintomáticos em uma média de acompanhamento de nove meses após a infecção.²³

Vaes et al.,²⁴ utilizando abordagem de acompanhamento *on-line*, exploraram as limitações funcionais em relação à produtividade no trabalho e impacto na qualidade de vida impostas pela covid-19. Foram avaliados 1.556 pacientes em três meses e 1.005 em seis meses após infecção. O grupo excluiu aqueles pacientes que necessitaram de terapia intensiva e incluiu apenas 239 pacientes com diagnóstico confirmado por RT-PCR. Embora tenha constatado melhora dos sintomas e da saúde global ao longo do tempo, chama a atenção que 63% dos pacientes referiram que não apresentaram melhora significativa em relação à perda de saúde percebida e 5% deles relataram piora em relação à fase aguda da doença.

Discussão

A síndrome pós-covid está ganhando crescente reconhecimento. No entanto, há necessidade de sua maior compreensão para estratégias de diagnóstico precoce e manejo.

Desta forma, realizamos uma revisão narrativa da literatura sobre padrões de comportamento clínico e

A síndrome pós-covid está ganhando crescente reconhecimento. No entanto, há necessidade de sua maior compreensão para estratégias de diagnóstico precoce e manejo

possíveis preditores para subtipos agudos e crônicos da síndrome pós-covid. No entanto, durante o processo, verificamos limitações da literatura atual. A heterogeneidade da população estudada, o desenho dos estudos, o número limitado de países envolvidos e o encontro de metodologias inconsistentes e não comparáveis limitam, de forma significativa, a interpretação dos resultados e a aplicabilidade clínica. Há uma necessidade urgente de colaboração global e recrutamento em ensaios covid-19 para enfrentar essa realidade.

Para entender e combater a síndrome pós-covid de forma eficaz, uma abordagem multiprofissional será necessária,¹⁸ além da identificação precoce de preditores e uma compreensão detalhada dos aspectos biopsicossociais associados à covid-19. Estudos futuros podem avaliar: associações subjacentes entre disseminação viral, alterações pró-inflamatórias na fase aguda e sintomas crônicos; duração e extensão dos sintomas após a fase aguda; associação entre a gravidade da doença e disfunções em longo prazo, através de coortes longitudinais com um número significativo de participantes de diferentes populações; efeito de terapias antivirais específicas e/ou intervenções nos sintomas persistentes e os potenciais efeitos tardios da covid-19 sobre crianças e adolescentes.

Referências

- Llach C-D, Vieta E. Mind long COVID: Psychiatric sequelae of SARS-CoV-2 infection. *European Neuropsychopharmacology*. 2021;49.
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*. *Nature Research*. 2021;27:601-15.
- NICE Guidance. COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19. Published: 18 december 2020. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>>. Acesso em: jun. 2021.
- Fernández-de-las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining post-covid symptoms (Post-acute covid, long covid, persistent postcovid): An integrative classification. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(5).
- Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA -Journal of the American Medical Association*. 2020;324.
- Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with covid-19. *Annals of Internal Medicine*. 2021;174.
- Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, Beaufile E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(2).
- Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *Journal of Infection*. 2021;82(3).
- Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6 month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2021;397(10270).
- Tang KT, Hsu BC, Chen DY. Autoimmune and Rheumatic Manifestations Associated With COVID-19 in Adults: An Updated Systematic Review. *Frontiers in Immunology*. 2021;12.
- Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. Post-COVID-19 syndrome: the persistent symptoms at the post-viral stage of the disease. a systematic review of the current data. *Frontiers in Medicine*. 2021;8.
- Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V, Clarke JM, Ashrafian H, Darzi A. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine*. 2021;36.
- Saad MA, Alfshawy M, Nassar M, Mohamed M, Esene IN, Elbendary A. COVID-19 and autoimmune diseases: a systematic review of reported cases. *Current Rheumatology Reviews*. 2020;17(2).
- Poenaru S, Abdallah SJ, Corrales-Medina V, Cowan J. COVID-19 and post-infectious myalgicencephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a narrative review. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2021;8.
- Ortelli P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L, Engl M, Romanello R, Nardone R, et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *Journal of the Neurological Sciences*. 2021;420.
- Boldrini M, Canoll PD, Klein RS. How COVID-19 affects the brain. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(6).
- Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Medical Hypotheses*. 2021;146.
- Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity inpatients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: Retrospective cohort study. *The BMJ*. 2020;369.
- Katz BZ, Collin SM, Murphy G, Moss-Morris R, Wyller VB, Wensaas KA, et al. The international collaborative on fatigue following infection (COFFI). *Fatigue: Biomedicine, Health and Behavior*. 2018;6(2).
- Ciaffi J, Meliconi R, Ruscitti P, Berardicurti O, Giacomelli R, Ursini F. Rheumatic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatology*. 2020;4(1).
- Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the frequency and variety of persistent symptoms among patients with covid-19. *JAMA Network Open*. 2021;4(5).
- Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, et al. Six-month followup chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia. *Radiology*. 2021;299:203153.
- Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, McDonald D, Magedson A, Wolf CR, Chu HY. Sequelae in adults at 6 months after covid-19 infection. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e210830. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0830. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e214572.
- Vaes AW, Goërtz YMJ, Herck MV, Machado FVC, Meys R, et al. Recovery from COVID-19: a sprint or marathon? 6-month follow-up data from online long COVID-19 support group members. *ERJ Open Res*. 2021;7(2):00141-2021.

HEADLINES

Achiles de Almeida Cruz Filho

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

Anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatoid arthritis

Rubbert-Roth A, Vuilleumier N, Ludewig B, et al. *Lancet Rheumatol.* 2021 Jun 8. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00186-7.

A imunização por vacinas é crucial para se controlar a pandemia por covid-19. A vacinação é recomendada para todos os pacientes reumáticos, mas a informação sobre vacinação em artrite reumatoide (AR) é escassa, porque esses pacientes têm sido excluídos da fase 3 dos *clinical trials*. Não está claro se as drogas modificadoras do curso da doença (DMARDs) devem ser continuadas antes ou depois da vacinação. Nesse trabalho suíço, são estudados 51 pacientes com AR usando DMARDs, comparados com 20 controles saudáveis. A vacina mRNA da Moderna foi usada em duas doses em nove pacientes; os demais pacientes receberam a vacina da Pfizer. Controles sorológicos foram obtidos três semanas após a primeira e a segunda dose. Dos casos de AR, 53% usavam metotrexato (MTX) e 17 prednisona em baixa dose. Títulos de anticorpos (Ac) induzidos pelas vacinas foram significativamente mais baixos nos casos de AR

do que nos controles: 18 (90%) dos controles tinham títulos acima de 15 U/mL de Ac, enquanto só 1 (2%) dos casos de AR tinha após a primeira dose. E seis dos 51 casos de AR (12%) tinham títulos > 15 U/mL após a segunda dose. Destes, quatro usavam inibidor de JAK, um com MTX, um com abatacepte. Títulos de Ac não parecem variar com a dose de prednisona, mas sim com DMARDs. É enfatizada a importância da segunda dose da vacina em AR.

Comentário – Este trabalho suíço, com 51 casos de AR, evidencia que esses pacientes vão mostrar títulos mais baixos de Ac pelas vacinas e que isso não se relaciona com dose de prednisona, mas pode ter relação com DMARDs. Parece que inibidores de JAK inibem menos a formação desses Ac. De qualquer maneira, deveremos ter em mente que casos de AR talvez estejam com menor proteção com as vacinas.

Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases

Boyarsky BJ, Ruddy JA, Connolly CM, et al. *Ann Rheum Dis.* 2021 Mar 23;annrheumdis-2021-220289. Online ahead of print. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220289.

Grupo do Hospital Johns Hopkins relata estudo de 123 casos de doença reumática inflamatória, que receberam vacinação entre janeiro e fevereiro de 2021: 52% receberam BNT 162b2 e 48% a mRNA-1273. Os diagnósticos mais frequentes eram artrite reumatoide (AR) (28%), lúpus eritematoso sistêmico (LES) (20%), síndrome de Sjögren (13%) e doenças de superposição (29%). Do total, 28% não usavam imunossupressores, 19% usavam drogas modificadoras do curso da doença (DMARDs), 14% recebiam biológicos e 37% terapia combinada. Cerca de três semanas após a segunda dose, 74% mostravam níveis detectáveis de anticorpos, mais altos em pacientes jovens. Identificou-se que

pacientes usando micofenolato (MMF) ou rituximabe (RTX) eram mais propensos a não desenvolver anticorpos. Quase todos os pacientes com inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF) desenvolveram anticorpos.

Comentário – O estudo reproduz dado já conhecido: de que o RTX inibe a formação de anticorpos com vacina, agora citando também MMF. No caso do RTX, o que se tem preconizado é aplicar vacina bem no fim do ciclo de infusão do medicamento. Sobre MMF, o Colégio Americano de Reumatologia sugere suspender por uma semana após cada dose da vacina. De qualquer maneira, são dados que nos são de valia.

Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort

Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sümbül M, et al. Ann Rheum Dis. 2021 Mar 24;annrheumdis-2021-220272. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220272.

Grupo alemão estuda efeitos da vacina contra coronavírus em 26 pacientes com doenças inflamatórias crônicas e os compara com 42 controles saudáveis. Títulos de anticorpos (Ac) foram avaliados por ELISA antes da vacinação e sete dias após a segunda dose. Ac anti-SARS-Cov-2 com vacina mRNA eram significativamente mais baixos em pacientes do que nos controles (2.053 unidades vs. 2.685). Efeitos colaterais são comparáveis em ambos os

grupos. Nenhum caso de efeito adverso grave ou de *flare* foi observado.

Comentário – Mais um estudo indicando como níveis de Ac são mais baixos em portadores de doença inflamatória crônica. Na indicação das vacinas para nossos pacientes desse grupo, teremos que levar em conta esse fato, podendo-se admitir menor proteção para esses pacientes.

Covid-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: clinical guidance of the Korean College of Rheumatology

Park JK, Lee EB, Shin K, Sung YK, et al. (Korean College of Rheumatology). J Korean Med Sci. 2021 Mar 29;36(12):e95. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e95.

Vacinas contra covid-19 são um avanço tecnológico, mas ocorrem incertezas quanto a sua eficácia e segurança em pacientes com doença reumática inflamatória autoimune, que são imunocomprometidos pela doença de base ou pelos tratamentos imunossupressores. No presente trabalho, uma *task-force* organizada pelo Colégio Coreano de Reumatologia elabora recomendações para vacinação contra coronavírus em indivíduos com doença reumática inflamatória autoimune. Considera-se que vacinas contra covid-19 são seguras e eficazes; todos os pacientes devem recebê-la, exceto quando contraindicadas por razões médicas ou de alergia aos componentes. O tratamento imunossupressor deve ser continuado, inclusive com biológicos ou drogas sintéticas modificadoras

do curso da doença (DMARDs). Corticoides devem ser reduzidos à menor dose, sem agravar doença de base. Para melhorar a resposta, o metotrexato (MTX) pode ser retirado de uma a duas semanas após cada dose. O *timing* para rituximabe (RTX) e abatacepte (ABA) deve ser ajustado. Reumatologistas devem desempenhar um papel fundamental na educação e vacinação de seus pacientes.

Comentário – Coreanos recomendam distanciar MTX de uma a duas semanas da segunda dose e redução da dose de corticoide a um mínimo; além disso, enfatizam o RTX e ABA como drogas que podem ter interferência maior sobre Ac obtidos com vacina. Essas duas últimas drogas, RTX e ABA, têm sido consenso, no sentido de reduzir níveis de anticorpos.

A recommended paradigm for vaccination of rheumatic disease patients with the SARS-CoV-2 vaccine

Moutsopoulos HM. J Autoimmun. 2021 Jul;121:102649. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102649.

Comentário – O Prof. Moutsopoulos, na Universidade de Atenas, elaborou essas nove recomendações para vacinação de pacientes reumáticos com doença inflamatória, que sairá no J Autoimmun., em 1º de julho. São recomendações que nos podem servir de parâmetro. Na última delas, é recomendado checar níveis de Ac 2-4 semanas após vacinação, assim como três e seis meses após, uma conduta que não tem sido habitual em nosso meio. A avaliar:

1. A remissão clínica antes da vacinação é desejável;
2. O início da terapia imunossupressora deve ser adiado até que a vacinação seja concluída, se possível;
3. Antimetabólitos, calcineurina e inibidores de JAK devem ser suspensos 10 dias antes e 10 dias após cada dose de vacinação;
4. A dosagem de prednisona (> 0,5 mg/kg de peso corporal) ou uma dose equivalente de esteroide sintético deve ser diminuída para < 10 mg/dia por 10 dias antes e depois de cada dose de vacinação (se possível);

5. Os pacientes em terapia com rituximabe devem ser vacinados um mês antes do início do esquema terapêutico ou 6-8 meses após a infusão de rituximabe;

6. Pacientes recebendo pulsoterapia intravenosa mensal com ciclofosfamida/metilprednisolona devem ser vacinados antes do esquema terapêutico ou um mês após a conclusão da pulsoterapia de seis meses;

7. A imunização deve ser realizada após a terapia com drogas anticitocinas atingir os níveis séricos basais (se possível);

8. Se alguns pacientes estiverem relutantes em seguir as precauções acima, eles devem ser vacinados sem suspender sua terapia imunorreguladora/imunossupressora;

9. Em todos os casos, independentemente da adesão a essas recomendações, os títulos de anticorpos contra SARS-CoV-2 devem ser verificados de duas a quatro semanas após a dose final de vacinação e três e seis meses depois.

Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia

Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN et al. STOP-COVID Trial Investigators. N Engl J Med. 2021 Jun 16. doi: 10.1056/NEJMoa2101643.

Esse estudo é trazido não apenas pela importância do tema, o uso do tofacitinibe (TOFA) na covid-19, como por ser um trabalho brasileiro publicado no renomado NEJM. Um grupo de autores estuda o uso da droga em pacientes adultos hospitalizados com pneumonia pelo coronavírus. O desenho do estudo foi proporção de 1:1 entre grupo tratado com a droga e placebo. O objetivo foi a ocorrência de morte ou insuficiência respiratória no dia 28. No total, 289 pacientes de 15 centros brasileiros, dos quais 89,3% receberam corticoide, receberam TOFA na dose de 10 mg 2x/dia ou placebo (PLB) por 14 dias ou até a alta hospitalar. No grupo estudado, o índice de morte ou de insuficiência

respiratória foi de 18,1% contra 29,0% no grupo controle. Morte por qualquer outra causa foi até o dia 28 de 2,8% com TOFA e de 5,5% no PLB. Efeitos adversos ocorreram em 14,1% no grupo tratado e 12,0% no PLB. Concluem os autores que, em pacientes adultos internados com pneumonia pelo coronavírus e tratados com TOFA, ocorre menor risco de morte e de insuficiência respiratória.

Comentário – Entre drogas usadas em reumatologia, os corticoides e o tocilizumabe já ocupavam lugar de destaque no tratamento da pneumonia pela covid-19; agora o TOFA se associa a esse grupo, especialmente para tratamento da tempestade de citocinas.

Factors associated with Covid-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the Covid-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry

Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA et al. Covid-19 Global Rheumatology Alliance. Ann Rheum Dis. 2021 Jul;80(7):930-942. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498.

Grupo londrino investiga fatores associados a causa de morte em pacientes reumáticos e portadores de covid-19. Avaliados 3.729 casos, dos quais 390 (10,5%) morreram. Fatores independentes associados com morte por covid-19 foram: idade (66-75 anos, OR de 3,00, < 75 anos, OR de 6,18), sexo masculino, hipertensão combinada com doença cardiovascular, doença pulmonar crônica, prednisona em dose > 10 mg/dia, atividade da doença de moderada a alta. Entre as drogas, uso de rituximabe (RTX), sulfassalazina (SSZ) e imunossupressores (azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato e tacrolimo) e não recebendo alguma outra droga modificadora do curso de doença se associaram a índices mais altos de morte, comparados com metotrexato (MTX) monoterapia. Concluem os autores que a morte por

covid-19 em pacientes com doença reumática foi associada com fatores próprios da virose em geral e fatores ligados ao quadro reumático. A associação com doença de média/alta atividade enfatiza a necessidade de se controlar bem o quadro reumático, de preferência sem incremento da dose de prednisona. Cuidados especiais devem ser adotados com os que usam RTX e alguns imunossupressores.

Comentário – Esse estudo mostra mais uma vez que o RTX e doses maiores de prednisona agravam a evolução da covid-19, mas também outros imunossupressores o fazem. Importante é a informação de que o MTX como monoterapia não parece influenciar aumento de morte pela virose. Embora altas doses de corticoide sejam eficazes no controle da tempestade de citocinas, a corticoterapia crônica pode ser deletéria.

Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from Covid-19: an OpenSAFELY cohort analysis based on two cohorts

Wong AY, MacKenna B, Morton CE, et al. OpenSAFELY Collaborative. Ann Rheum Dis. 2021 Jul;80(7):943-951. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219517.

Aqui apresento comentários do próprio periódico

O que já se sabe sobre esse assunto?

Tem havido preocupação de que anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) possam aumentar o risco de doença covid-19. Estudos observacionais recentes não relataram nenhuma evidência de um efeito prejudicial do uso de AINE na gravidade da covid-19 entre os pacientes com covid-19. No entanto, a maioria dos estudos teve um tamanho de amostra pequeno, não foi baseado na população geral ou não investigou especificamente AINEs (por exemplo, naproxeno e ibuprofeno). Além disso, dados clínicos limitados estão disponíveis para aconselhar os pacientes em tratamento com AINEs de longo prazo (incluindo pessoas com artrite reumatoide e osteoartrite) se o tratamento deve ser continuado ou interrompido no contexto de pandemia de covid-19.

O que este estudo adiciona?

Identificamos duas populações de estudo (2.463.707 pessoas que já usaram AINEs nos últimos três anos da população em geral e 1.708.781 pessoas com artrite reumatoide/osteoartrite) na Inglaterra usando a plataforma OpenSAFELY. Em seguida, os agrupamos em usuários atuais e não usuários, respectivamente, em cada população de estudo. Em ambas as populações, nenhuma associação entre AINEs e morte relacionada a covid-19 foi encontrada.

Como isso pode impactar a prática clínica ou desenvolvimentos futuros?

Este estudo não apoia a hipótese de qualquer efeito prejudicial dos AINEs nas mortes relacionadas a covid-19 entre usuários regulares. As decisões de tratamento sobre o uso rotineiro de AINEs não precisam ser influenciadas pelo medo de um efeito sobre os resultados da covid-19.

Modern treatment approach results in low disease activity in 90% of pregnant rheumatoid arthritis patients: the PreCARA study

Smeele HT, Röder E, Wintjes HM, et al. Ann Rheum Dis. 2021 Jul;80(7):859-864. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219547.

Grupo holandês de Roterdã estuda a viabilidade de um tratamento *treat-to-target* (T2T) e a prescrição de um inibidor de fator de necrose tumoral (anti-TNF) em pacientes com artrite reumatoide (AR) que desejem engravidar ou que já estejam grávidas (Coorte PreCARA). Resultados são comparados com estudo ARA, uma referência histórica sobre AR durante gravidez. No grupo estudado, primeiro foram introduzidas a hidroxicloroquina (HCQ) e a sulfassalazina (SSZ). Foram incluídas 309 pacientes com AR, que deram à luz 188 bebês, sendo que 47,3% delas usaram um anti-TNF em algum tempo durante a gravidez. Atividade média da doença no grupo PreCARE foi menor do que a coorte de referência. Se necessário, foram permitidas doses de até 7,5 mg de prednisona. Foram mantidos os anti-TNF que os pacientes vinham usando, mas descontinuados no primeiro semestre, de acordo com recomendações do EULAR. Se necessário, durante a gravidez introduzia-se o certolizumabe pegol.

No grupo estudado, 75,4% se encontrava em baixa atividade da doença ou remissão antes da gravidez, o que aumentou para 90,4% no terceiro trimestre, enquanto no grupo controle, os índices eram de 33,2% e 47,3%, respectivamente. Autores informam que esse é o primeiro estudo sobre uma abordagem de pacientes com AR, que mostra que baixa atividade ou remissão são um objetivo viável durante a gravidez, com 90,4% das pacientes atingindo esse nível no terceiro trimestre.

Comentário – Estudo interessante sobre essa eventualidade frequente no consultório reumatológico, que é AR em gravidez. Estudo mantém pacientes com HCQ e SSZ, sendo que essa última droga não é tão usada em nosso meio. Se necessário, nos segundo e terceiro trimestres é introduzido o CTZ pegol, que, como se sabe, não atravessa a placenta e é considerado seguro na gravidez. Prednisona, se necessária, é sempre permitida até 7,5 mg/dia. De qualquer maneira, eis aí boas sugestões para nossa prática diária.

Maintaining musculoskeletal health using a behavioural therapy approach: a population-based randomised controlled trial (the MAMMOTH Study)

Macfarlane GJ, Beasley M, Scott N, et al. The MAMMOTH Study. Ann Rheum Dis. 2021 Jul;80(7):903-911. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219091.

Grupo escocês de Aberdeen (maior porto petrolífero britânico, que recebe óleo extraído do Mar do Norte) investiga o papel da terapia cognitivo-comportamental (TCC) no tratamento da dor difusa crônica (DDC), com análise de 996 casos randomizados, dos quais 825 foram selecionados. Idade média 59 anos, 59% eram mulheres. Um grupo recebeu o tratamento convencional, ao outro grupo se associou TCC por via telefônica. Ao fim de 12 meses, a eclosão da DDC foi equivalente em ambos os grupos. Mas pacientes com TCC mostraram ao final do acompanhamento melhor qualidade de vida (baseada no escore EQ-5D-5L) e tiveram

redução de custos de tratamento de 1.828 libras. Muitos outros parâmetros secundários mostraram significativo benefício da intervenção.

Comentário – A TCC é há muito preconizada para tratamento da DDC, mas estudos a respeito são escassos. Nesse trabalho escocês demonstra-se a utilidade da TCC como ferramenta de valia no tratamento da DDC. Na realização desse processo, há que ser selecionado um psicólogo com experiência nessa técnica, um recurso a mais no tratamento desta desafiadora entidade, que é a fibromialgia.



Editorial

Vacinação contra covid-19

em pacientes com
doenças reumáticas
imunomediadas

Gabriel Leite de Castro Vieira

Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)

Gabriela Guimarães Nogueira

Acadêmica do oitavo período do curso de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH)

Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães

Reumatologista do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), Membro da Comissão de Doenças Endêmicas e Infecciosas da Sociedade Brasileira de Reumatologia

Resposta do organismo à vacina

A prevenção de infecções é essencial no manejo de pacientes com doenças reumáticas imunomediadas (DRIM). A vacinação previne infecções induzindo e/ou aumentando a imunidade protetora e, nestes pacientes, gera uma menor taxa de internações hospitalares devido a infecções, visitas ao pronto-socorro e de doenças infecciosas invasivas.¹

Ela promove proteção direta do indivíduo imunizado, principalmente por meio da produção de anticorpos, e pela indução da memória imunológica, e deve conter antígenos de proteína derivados do patógeno, produzidos sinteticamente ou parte do material genético do vírus.²

As vacinas podem ser compostas de cepas de patógenos em replicação atenuada (vacinas “vivas”) ou componentes de patógenos mortos (vacinas “mortas”). As vivas atenuadas normalmente requerem várias doses e induzem imunidade de vida relativamente curta, já que precisam promover atenuação suficiente do patógeno para evitar doença sintomática.²

Com o desenvolvimento de novas tecnologias biomoleculares, novos métodos de criação de vacinas foram possibilitados. Os mecanismos de recombinação gênica permitiram que vírus geneticamente modificados se tornassem vetores de moléculas de ácidos nucleicos responsáveis pela codificação de proteínas de membrana do patógeno. Outras pesquisas foram capazes de desenvolver mecanismos de proteção e estabilização lipoproteica do ácido ribonucleico antigênico no organismo do imunizado, tornando possível a geração de vacinas à base de RNA mensageiro.³

A eficácia da vacina consiste na sua capacidade de prevenir infecções; já sua capacidade de promover resposta humoral e/ou celular, é referida como imunogenicidade.¹ Após a imunização, a resposta imune ocorre com a absorção de um antígeno de proteína por células dendríticas, que são ativadas por sinais pela via de receptores de reconhecimento de padrões e são transferidas para o linfonodo de drenagem, onde ocorre a apresentação da proteína vacinal de antígenos por moléculas de histocompatibilidade, que ativam as células T. Em combinação com a sinalização (via antígeno solúvel) por meio de receptores de células B, as células T conduzem o desenvolvimento de células B no linfonodo e as células B dependentes de células T garantem a maturação da resposta do anticorpo, e aumentam os anticorpos contra diferentes isotipos.

A memória imunológica é mediada por células B de memória que também são produzidas e por células plasmáticas de longa vida, que podem continuar a produzir anticorpos por décadas e são transportadas para nichos da medula óssea. As células T CD8+ de memória podem proliferar rapidamente quando encontram um patógeno e as células T efetoras CD8+ são importantes para a eliminação das células infectadas. As células T auxiliares 1 (Th1) e as células Th2 são principalmente importantes para estabelecer a imunidade celular e a imunidade humoral, respectivamente, embora as células Th1 também estejam associadas com geração das subclasses de anticorpos IgG, como IgG1 e IgG3.^{1,2,4}

As vacinas, além de prevenirem a doença, também podem proteger contra infecção assintomática ou colonização, reduzindo assim a aquisição de um patógeno e, portanto, sua transmissão posterior, estabelecendo imunidade de rebanho. Algumas também podem causar mudanças na capacidade de resposta para futuras infecções com diferentes patógenos, os chamados efeitos não específicos, o que possivelmente estimula mudanças no estado de ativação do sistema imune inato. Caso o indivíduo seja exposto a diferentes cepas do mesmo patógeno, ele pode ter comprometimento da resposta imunológica, o que aumenta o risco de se ter uma infecção ou doença mais grave.²

O nível de proteção conferida pela vacinação é afetado por fatores genéticos e ambientais, incluindo idade, níveis de anticorpos maternos, exposição anterior ao antígeno, esquema da vacina e dose da vacina.^{1,2} Efeitos colaterais comuns de muitas vacinas incluem dor, vermelhidão e inchaço no local da injeção e alguns sintomas sistêmicos, como febre, mal-estar e dor de cabeça, e refletem as respostas inflamatórias e imunológicas que levam ao desenvolvimento bem-sucedido da proteção induzida pela vacina.² Indivíduos com alergias conhecidas (como ovo ou látex) devem evitar vacinas que possam conter vestígios destes produtos.^{1,4}

A maioria das vacinas em uso atual são organismos inativados, purificados ou mortos ou proteínas e/ou polissacarídeos componentes de um patógeno; que, como não podem se replicar, não geram efeito significativo, e têm poucas contraindicações para seu uso. Mesmo em indivíduos imunocomprometidos, não há risco desse tipo de vacina causar a infecção, embora a indução de imunidade possa ser menor e exista o risco de reativação da doença de base com a vacinação. Nesses indivíduos, deve-se ter cautela especialmente com vacinas que contêm o patógeno atenuado e vivo e as drogas imunossupressoras muitas vezes precisam ser suspensas antes ou após a vacinação.^{2,4}

A população com DRIM possui uma taxa subótima de vacinações. Isso acontece, em parte, devido a uma baixa taxa de encaminhamento para vacinação por reumatologistas e outros médicos que os tratam, indicando que intervenções são necessárias para aumentar a conscientização para vacinação entre a comunidade reumatológica e profissionais de saúde envolvidos.^{1,5}

Vacinas contra covid-19

Desde os primeiros momentos de pandemia da covid-19 (*Coronavirus disease 2019*), a comunidade científica se mobilizou no intuito de desenvolver opções de imunizações contra a doença. Hoje já existem mais de 280 vacinas em desenvolvimento (104 estão em estágio clínico e 184 em estágio pré-clínico) ou já disponíveis no mercado, sendo que grande parte delas usa a *Spike Protein* (proteína S) de membrana do SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) como alvo e plataforma molecular.^{6,7} Essa estrutura é responsável pelos mecanismos de adesão, fusão e entrada do vírus na célula do hospedeiro. No entanto, o mecanismo pelo qual cada imunizante utiliza a proteína S para gerar a resposta do organismo pode diferir um pouco.^{6,8}

As primeiras vacinas desenvolvidas pela humanidade foram as de vírus vivo atenuado. Apesar de, em geral, elas necessitarem de um menor aparato tecnológico, o processo de atenuação de um grande número de vírus é extremamente complexo e, mesmo estando enfraquecido, em casos raros é possível que a vacinação com vírus vivo resulte na manifestação da doença ou de muitos sintomas adversos. As vacinas que utilizam essa plataforma de imunização contra a covid-19 ainda estão em estudo, e não estão disponíveis no mercado.⁹ Outro tipo tradicional de confecção de vacinas é aquele baseado no uso de vírus inativado. Essa opção é mais segura e barata quando comparada com o

emprego da tecnologia de vírus vivo atenuado, porém sua aplicação tende a gerar uma resposta imunológica mais fraca e menos duradoura.⁹ Por esse motivo, é frequente que vacinas inativadas sejam elaboradas em associação com adjuvantes.⁹ Uma vacina já desenvolvida e utilizada na imunização de pessoas no Brasil, a CoronaVac, utiliza a tecnologia de vírus inativado. Ela foi feita pela extração da cepa CN2 do vírus em associação com adjuvante, demonstrando larga capacidade de neutralização do SARS-CoV-2 nos estudos pré-clínicos.¹⁰ Resultados iniciais da aplicação desse imunizante para os estudos de fase III no Brasil revelaram uma eficácia de 50,4%, diferindo dos resultados obtidos em estudos na Indonésia (65,3%) e Turquia (91,25%).¹¹

Entre as opções mais modernas para o desenvolvimento de vacinas estão aquelas que utilizam o RNA mensageiro.⁶ Além de inovadora, essa tecnologia permite uma produção rápida e barata, apresentando ótimos resultados de eficácia.⁶ No entanto, sua estrutura imunogênica é instável e necessita de acondicionamento em ambientes com temperaturas entre -30 e -80 °C.⁹ Uma das vacinas produzidas nessa linha foi a mRNA-1273, desenvolvida pelo laboratório Moderna, que se baseia na inoculação de fragmentos do mRNA viral codificador da proteína S envolto em um lipossoma que melhora a estabilidade estrutural. Ao ser inoculada, essa estrutura é fagocitada pelas células do organismo, induzindo a resposta imunológica.⁹ Seus estudos pré-clínicos mostraram que a aplicação induz boa resposta humoral e celular, enquanto as primeiras pesquisas com humanos indicaram boa segurança e sintomas adversos leves a moderados.^{6,12,13} Já os resultados dos testes de fase III mostraram eficácia de 94,1% e efeitos adversos semelhantes àqueles que já tinham sido evidenciados nos estudos iniciais.¹⁴ Outra vacina que também usa a tecnologia do mRNA e que já está sendo utilizada no Brasil é a BNT162b2, desenvolvida pelos laboratórios Pfizer e BioNTech. Assim como a mRNA-1273, a BNT162b2 também apresentou ótimos resultados de segurança, indicando uma eficácia de 95% após sete dias da aplicação da segunda dose.¹⁵

Outra nova tecnologia utilizada nas vacinas contra a covid-19 é baseada no uso de vetores virais. Nelas, o RNA viral codificador da proteína S é convertido em uma molécula de DNA e inoculado em um vírus não patogênico aos seres humanos, com destaque para os adenovírus de primatas. São esses vírus geneticamente modificados que serão administrados pela vacina no organismo e que induzirão resposta imunológica.⁹ Os principais

Hoje já existem mais de 280 vacinas em desenvolvimento (104 estão em estágio clínico e 184 em estágio pré-clínico) ou já disponíveis no mercado

exemplares da nova tecnologia, que utiliza vetores virais nas vacinas contra a covid-19 são os imunizantes ChAdOx1, da farmacêutica AstraZeneca, o Ad5-nCoV, da CanSino Biologicals, o Sputnik V, do Instituto Gamaleya, e o Ad26COVs1, da farmacêutica Johnson & Johnson.⁹ Nos estudos realizados, essa plataforma tem induzido boa resposta imunológica e eficácia, mas os resultados variaram de acordo com a vacina e os métodos de imunização.^{9,16} Vale ressaltar que para se desenvolver imunizantes com vetores virais, deve-se atentar para a ausência de uma imunidade pregressa do indivíduo ao vetor.¹⁷

Pacientes com DRIM e imunossupressão

Os pacientes com DRIM possivelmente têm um risco maior de infecção pela atividade da doença, pelas comorbidades associadas, e pela terapia imunossupressora, incluindo glicocorticoides (GCs), medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs): sintéticos convencionais (csDMARDs), biológicos (bDMARDs) e DMARDs sintéticos alvo-específicos (tsDMARDs).¹⁴ É bem documentado que pacientes com DRIM possuem um maior risco epidemiológico para infecções virais do que a população geral (como, por exemplo, herpes-zóster).¹⁸

A maioria dos estudos que avaliaram o efeito do metotrexato (MTX) na imunogenicidade de vacinas sugere que a inibição da hemaglutinina em títulos de anticorpos é semelhante ou ligeiramente menor em pacientes tratados com MTX, e que a proporção de pacientes alcançando títulos de proteção é geralmente semelhante em pacientes em uso de DMARDs e pacientes com artrite reumatoide (AR) controlada. Por outro lado, em estudo randomizado que avaliou pacientes que faziam uso do MTX com a vacina de influenza, houve menor resposta à vacina, e sugeriu-se atrasar a dose do medicamento para obtenção de melhor resposta vacinal.¹⁹

Embora se possa pensar que a maioria das doenças autoimunes são mediadas por células T CD4+ ou anticorpos, muitas respondem a anticorpos redutores de CD20 que têm um efeito limitado no CD4 e em células plasmáticas. Esses anticorpos incluem rituximabe, oblinutuzumabe e ofatumumabe, que são aprovados para o tratamento de câncer e AR e são usados para o tratamento *off-label* de um grande número de outras doenças autoimunes, e ocrelizumabe, que é usado para tratar esclerose

Os pacientes com DRIM possivelmente têm um risco maior de infecção pela atividade da doença, pelas comorbidades associadas, e pela terapia imunossupressora

múltipla.⁴ Com base na biologia já conhecida e emergente de autoimunidade e covid-19, foi levantada a hipótese de que a depleção de células B não necessariamente expõe as pessoas a problemas graves relacionados à SARS-CoV-2, mas pode inibir a imunidade protetora após a infecção ou vacinação. Apesar disso, a inibição de células B induzida por drogas (que controlam pelo menos algumas autoimunidades) não afeta as respostas inata e de células TCD8, que são centrais para a eliminação de SARS-CoV-2, ou a hipercoagulação e inflamação inata que causam morbidade grave. Isso é clinicamente apoiado pelo fato de que a maioria das pessoas infectadas com SARS-CoV-2 ou autoimunidade de CD20 se recuperou. No entanto, com base na cinética de repovoamento de células B e na resposta à vacina; além de dados de estudos publicados de rituximabe e ocrelizumabe, é provável que os anticorpos neutralizantes protetores e as respostas à vacinação sejam atenuadas até o repovoamento de células B *naïve*, o que sugere que a interrupção da administração dessas drogas possa permitir uma vacinação mais eficaz contra SARS-CoV-2.¹⁴

Estudo recentemente publicado e realizado em Israel mostrou que pacientes com DRIM, após tomarem as duas doses da vacina da Pfizer, produziram quantidades significativas de anticorpos protetores, mesmo com a imunossupressão crônica. Percebeu-se que a resposta humoral foi influenciada pelo tipo de tratamento imunomodulador, e não pela doença que os pacientes possuíam. Tratamentos com GC, rituximabe, micofenolato e abatacepte podem prejudicar a imunogenicidade induzida pelo BNT162b2. Adiar a administração de rituximabe, quando clinicamente viável, parece ser razoável para melhorar a imunogenicidade induzida pela vacina.¹⁵

Recomendações sobre a vacina contra covid-19: ACR, SBR e EULAR ACR

O Colégio Americano de Reumatologia orienta que o reumatologista, junto com o médico generalista do paciente (quando disponível), garanta que as vacinações apropriadas sejam administradas. Além disso, deve-se envolver os pacientes em um processo de tomada de decisão compartilhada.¹⁸

Para uma vacina multidoses, os pacientes com DRIM devem receber a segunda dose da mesma vacina, mesmo se houver eventos adversos não graves associados ao recebimento da primeira dose. Após a vacinação covid-19, esses pacientes devem continuar a seguir todas as diretrizes de saúde pública com relação ao distanciamento físico e outras medidas preventivas. Exceto para pacientes com DRIM com doença com risco de vida (por exemplo, na UTI por qualquer motivo), a vacinação covid-19 deve ocorrer o mais rapidamente possível, independentemente da atividade e gravidade da doença.¹⁸

Pessoas que desenvolvem infecção por SARS-CoV-2 entre a primeira e a segunda dose de uma série de vacinas de duas doses devem adiar a segunda dose até que tenham se recuperado da doença aguda (se sintomática), e então devem receber a segunda dose sem demora.¹⁸

Não se deve solicitar exames laboratoriais de rotina para avaliar a necessidade de vacinação em uma pessoa não vacinada, triagem para eliminação assintomática de SARS-CoV-2 ou avaliar a imunidade contra SARS-CoV-2 após a vacinação.¹⁸

Em relação aos medicamentos, não foi alcançado consenso sobre o que fazer em pacientes em uso de mais de 20 mg por dia de prednisona. Em relação ao metotrexato, a orientação é suspender a medicação por uma semana após cada dose de vacina ou por duas semanas após a vacinação de dose única. Em relação ao abatacepte (subcutâneo), deve-se suspendê-lo uma semana antes e uma semana após a primeira dose da vacina covid-19 apenas; sem interrupção perto da segunda dose da vacina. Já em relação ao abatacepte (intravenoso), deve-se obter um tempo de administração de modo que a primeira vacinação ocorra quatro



semanas após a infusão de abatacepte (isto é, todo o intervalo de dosagem) e adiar a infusão subsequente de abatacepte em uma semana (isto é, um intervalo de cinco semanas no total); nenhum ajuste de medicação para a segunda dose da vacina é recomendado. Em relação ao rituximabe, deve-se programar a vacinação para quatro semanas antes do próximo ciclo da medicação, adiando a próxima dose em duas a quatro semanas após a última dose do imunizante.¹⁸ Em relação aos pacientes que fazem uso de inibidores de JAK, recomenda-se que não se atrase o tempo de administração da vacina, e que os inibidores de JAK sejam suspensos por uma semana após cada dose da vacina. Em relação a ciclofosfamida (intravenosa), recomenda-se que ela seja administrada uma semana após cada dose da vacina, se possível. Deve-se suspender o uso de analgésicos por 24 horas antes da vacinação, e não há restrições para o seu uso logo após a vacinação.¹⁸

SBR

A Sociedade Brasileira de Reumatologia ressalta que se deve vacinar preferencialmente pacientes com DRIM controlada e em baixo grau de imunossupressão.²⁰

Não há recomendação de reduzir ou espaçar as doses dos imunossupressores, nos pacientes com a doença ativa, e nem de interromper o tratamento em pacientes com doença controlada.

Não há nenhuma modificação proposta em relação ao uso de prednisona, de metotrexato, de abatacepte. Deve-se adiar a infusão de rituximabe em duas semanas após a segunda dose da vacina. Deve-se utilizar o menor intervalo possível entre as duas doses do imunizante.²⁰

A decisão de vacinar deve ser compartilhada entre o médico e o paciente, considerando risco epidemiológico, de ativação da doença, e, principalmente, que a resposta à vacina e sua duração podem ser comprometidas, reforçando a necessidade de manter medidas protetivas. Além disso, preconiza-se um intervalo mínimo de 14 dias entre as vacinas covid-19 e as diferentes vacinas do Calendário Nacional de Vacinação.²⁰

EULAR

A Liga Europeia contra o Reumatismo pondera que vacinas que estão em desenvolvimento para covid-19 são vacinas não vivas, e podem ser utilizadas em pacientes com DRIM com segurança, assim

como em pacientes que usam medicamentos que afetam o sistema imunológico.²¹

A maioria das drogas usadas nas DRIM não foi associada à pior evolução no covid-19. Os tratamentos que mostraram estar associados a um resultado pior de covid-19 são o uso de mais de 10 mg de GC por dia ou o tratamento com rituximabe, sendo que o manejo do uso dessas medicações deve ser conduzido pelo reumatologista, de modo que a decisão final deve ser individualizada e compartilhada com o paciente.

Deve-se vacinar preferencialmente com a doença controlada e em baixo grau de imunossupressão.^{21,22}

Independente da vacinação para SARS-CoV-2, as vacinas contra pneumococo e influenza são altamente recomendadas.

A vacinação para covid-19 deve ser idealmente programada para seis meses após a administração da última infusão de rituximabe e quatro semanas antes do próximo curso de terapia de depleção de células B. Uma pausa ou mudança para terapias alternativas deve ser levada em consideração, pois existe o risco de reativar a doença subjacente, por um lado, e, por outro lado, deve-se preservar uma resposta ótima à vacinação. Nos casos em que isso não for viável, a vacinação sob terapia de depleção de células B deve ser planejada, levando-se em consideração uma possível resposta subótima à vacina. Não há nenhuma modificação proposta em relação ao metotrexato, abatacepte, e à prednisona.²²

Mensagem final

Em um momento em que o tema vacinação recebe grande atenção mundial, é importante ressaltarmos que em pacientes com imunossupressão, os esforços para se evitar infecções devem ser ainda mais intensos que em indivíduos saudáveis, uma vez que elas são responsáveis por alta taxa de morbimortalidade. Por esse motivo, a prevenção é uma peça-chave no manejo de pacientes reumáticos ou com o sistema imunológico comprometido. A vacinação é o principal mecanismo profilático para muitas doenças infecto-contagiosas, sendo sua aplicação nestes pacientes uma estratégia fundamental, mas que exige cautela.²³

Referências

1. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39-52.
2. Pollard AJ, Bijker EM. Publisher Correction: A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nature Rev Immunol*. 2021;21(2):129-129.
3. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Front Immunol*. 2018;9:1963.
4. Benucci M, Infantino M, Marotto D, Ardizzone S, Manfredi M, Sarzi-Puttini P. Vaccination against SARS-CoV-2 in patients with rheumatic diseases: doubts and perspectives. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(1):196-202.
5. Braun-Moscovici Y, Kaplan M, Braun M, Markovits D, Giryas S, Toledano K, et al. Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis*. 2021;annrheumdis-2021-220503.
6. Ura T, Yamashita A, Mizuki N, Okuda K, Shimada M. New vaccine production platforms used in developing SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Vaccine* 2021;39(2):197-201.
7. World Health Organization [homepage na internet]. COVID-19 - Landscape of novel coronavirus candidate vaccine development worldwide. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>>. Acesso em: mar. 2021.
8. Piccoli L, Park Y-J, Tortorici MA, Czudnochowski N, Walls AC, Beltramello M, et al. Mapping neutralizing and immunodominant sites on the sars-cov-2 spike receptor-binding domain by structure-guided high-resolution serology. *Cell*. 2020;183(4):1024-1042.e21.
9. Forni G, Mantovani A; COVID-19 Commission of Accademia Nazionale dei Lincei, Rome. COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. *Cell Death Differ*. 2021;28(2):626-39.
10. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*. 2020;369(6499):77-81.
11. Mallapaty S. China COVID vaccine reports mixed results - what does that mean for the pandemic? *Nature*. 2021.
12. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, et al. Evaluation of the mrna-1273 vaccine against sars-cov-2 in nonhuman primates. *N Engl J Med*. 2020;383(16):1544-55.
13. Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and immunogenicity of sars-cov-2 mrna-1273 vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2427-38.
14. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mrna-1273 sars-cov-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-16.
15. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the bnt162b2 mrna covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15.
16. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020;586(7830):516-27.
17. Chakraborty S, Mallajosyula V, Tato CM, Tan GS, Wang TT. SARS-CoV-2 vaccines in advanced clinical trials: Where do we stand? *Adv Drug Deliv Rev*. 2021;172:314-38.
18. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, et al. American college of rheumatology guidance for covid-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1093-107.
19. Mehta P, Sanchez E, Moraitis E, Longley N, Lendrem DW, Giles IP, et al. Influenza vaccination and interruption of methotrexate in adult patients in the COVID-19 era: an ongoing dilemma. *The Lancet Rheumatology*. 2021;3(1):e9-10.
20. Primeira atualização das Orientações para Reumatologistas Acerca da Vacinação Contra SARS-CoV-2 Baseada em Cenários, em Pacientes com Doenças Reumáticas Imunomediadas (DRIM)/Sociedade Brasileira de Reumatologia – São Paulo – 24.01.2021.
21. Landewé RB, Machado PM, Kroon F, Bijlsma HW, Burmester GR, Carmona L, et al. EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):851-8.
22. Schulze-Koops H, Specker C, Skapenko A. Vaccination of patients with inflammatory rheumatic diseases against SARS-CoV-2: considerations before widespread availability of the vaccines. *RMD Open*. 2021;7(1):e001553.
23. Luz KR da, Souza DCC de, Ciconelli RM. Vacinação em pacientes imunossuprimidos e com doenças reumatológicas autoimunes. *Rev Bras Reumatol*. 2007;47(2):106-13.

Revisão

Arterite de grandes células

Uma revisão da literatura

Fabricia Fonseca Simil

Mestre pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); Membro da comissão de vasculites da Sociedade Brasileira de Reumatologia

Introdução

A arterite de células gigantes (ACG) é uma vasculite granulomatosa crônica, que acomete grandes e médios vasos, mais comum em pacientes com mais de 50 anos de idade. Causa importante de cefaleia secundária em adultos, pode apresentar também sintomas sistêmicos como febre, fadiga, artralgia. O acometimento vascular pode ser disseminado com estenose e aneurismas na aorta e seus ramos principais. A patogênese não é completamente compreendida; estudos atuais se baseiam na histopatologia e imunopatologia da artéria temporal. Há um processo inflamatório da parede arterial, com predomínio de linfócitos T CD4 e macrófagos, que se organizam para a formação de granulomas. Ocorre uma perda das células do músculo liso vascular e fibras elásticas, que pode levar à formação de aneurismas e a inflamação induz a uma remodelação, com hiperplasia da íntima e oclusão do lúmen, levando às manifestações clínicas. A aorta torácica é mais afetada que a abdominal. É uma doença de duração variável, em alguns com curso de um a dois anos, em outros com caráter mais crônico.¹⁻³

Epidemiologia

A incidência anual estimada de ACG varia geograficamente, mas com média de 1,6-32,8 casos/100.000 pacientes acima de 50 anos. A incidência é maior em países escandinavos. Estudos epidemiológicos baseiam-se nos sintomas cranianos, principalmente devido aos critérios classificatórios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) de 1990. Porém, o espectro clínico de pacientes com ACG inclui a forma craniana isolada, mas também pacientes com acometimento de grandes vasos. Por isso a incidência pode estar subestimada.¹

Classificação e nomenclatura

Estudos recentes mostram uma tendência de se classificar a ACG em forma craniana isolada, forma craniana e de grandes vasos e forma grandes vasos isolada.¹ Esta última tem envolvimento da aorta (aortite) e seus ramos principais (arterite), vistos principalmente em exames de imagem (Tabela 1).

Sinais de envolvimento vascular	Exame de imagem
Espessamento circunferencial > 2 ou 3 mm aorta	AngioTC, AngioRM
Captação contraste	AngioTC, AngioRM
Captação de gadolínio na parede vascular	AngioRM
Hipermetabolismo homogêneo da parede vascular	FDG-PET
Estenose/oclusão/dilatação/aneurisma	AngioTC, AngioRM, arteriografia
Sinal halo (espessamento circunferencial hipoeicoico, escuro em parede)	Ultrassom com doppler
Edema de parede	AngioRM

AngioRM, angiorressonância magnética; AngioTC, angiotomografia; FDG-PET, tomografia com emissão de pósitrons.

Sinais e sintomas

O início dos sintomas da ACG tende a ser subagudo, embora apresentações súbitas possam ocorrer.

Sintomas constitucionais: sintomas sistêmicos como febre, fadiga e perda de peso são comuns. Febre pode ocorrer em mais de metade dos pacientes e é, geralmente, baixa. Em pacientes idosos, febris e com sintomas constitucionais, após se excluir infecção e neoplasia, deve-se considerar o diagnóstico de ACG.³

Cefaleia: cefaleia é um sintoma comum, podendo ocorrer em 2/3 dos pacientes. A cefaleia não tem característica bem definida, podendo ser frontal, occipital, unilateral ou generalizada. Alguns pacientes podem se queixar de dor na região das têmporas ao toque.³

Claudicação de mandíbula: metade dos pacientes queixa-se de claudicação mandibular, principalmente durante a mastigação.³

Perda visual transitória (amaurose fulgaz): perda visual transitória unilateral ou bilateral pode ser uma manifestação precoce da ACG. Deve ser tratada como uma urgência, evitando a perda visual permanente, complicação mais temida da ACG. Uma vez estabelecida a perda visual, raramente há reversão do quadro. Não há fatores de risco associados à amaurose fugaz até o momento.⁴

ACG forma grandes vasos

Estudos sugerem que a forma grandes vasos tem maior incidência em mulheres mais jovens e com diagnóstico mais tardio.¹ Os sintomas incluem claudicação de membros, sopro em topografia arterial, diferença de pulsos e pressão entre membros. As provas inflamatórias nem sempre se mostram elevadas.¹

A tabela 2 apresenta um resumo dos sinais e sintomas da doença.

Sinais e sintomas ACG	Grandes vasos - ACG	Craniana - ACG	PMR
Cefaleia	+/-	++	-
Dor/edema artéria temporal	+/-	+	-
Claudicação mandíbula/dor em língua	-	++	-
Sopro arterial extracraniana	++	-	-
Sintomas visuais	-	++	-
Febre, perda de peso	++	-	++
Claudicação de membro/PA divergente em membros	++	-	-
Sintomas polimialgia	++	+	++
Reagentes fase aguda	+	++	+
Artrite/RS3PE	+/-	+/-	+

PA, pressão arterial; PMR, polimialgia reumática; RS3PE, sinovite simétrica soronegativa com *pitting* edema.

++: sintomas muito comuns; + sintomas comuns; - sintoma pouco comum +/-: sintoma pode estar presente.

Diagnóstico

O ACR propôs em 1990 critérios diagnósticos para ACG, que ainda são utilizados em estudos.⁵

São eles (presença de pelo menos três ou mais critérios tem sensibilidade de 93,5% e especificidade de 91,2%):

1. Idade de início maior que 50 anos de idade;
2. Nova cefaleia;
3. Dor à palpação em território de artérias temporais, ou redução de pulso, não associado à aterosclerose de vasos cervicais;
4. Elevação de VHS;
5. Alteração histopatológica arterial, caracterizada por infiltrado celular mononuclear ou inflamação granulomatosa, usualmente com células gigantes multinucleadas.

Biópsia de artéria temporal

A biópsia de artéria temporal era uma antiga recomendação para o diagnóstico de ACG. Porém, estudos têm mostrado que os exames de imagem, quando realizados por profissionais treinados e com técnica adequada, proporcionam um valor diagnóstico similar ao da biópsia. A biópsia da artéria temporal, se realizada, deve ter pelo menos 1 cm de comprimento (0,7 cm após a fixação). A biópsia contralateral não aumenta a chance de diagnóstico. Biópsia guiada por ultrassom (US) também não aumenta as chances de sucesso.³

Exames de imagem na ACG

Uma vez que haja suspeita da doença, um exame de imagem deve ser realizado, para conclusão do diagnóstico, embora não deva retardar o início do tratamento. O exame de imagem escolhido depende dos sintomas do paciente, preferencialmente realizado em até uma semana após o início do tratamento. O corticoide pode reduzir a sensibilidade das imagens.^{6,7}

Nos pacientes com forma craniana, US de artérias temporais e axilares deve ser realizado. A presença do halo não compressível sugere muito o diagnóstico. O sinal do halo foi definido pelo OMERACT como espessamento hipoecoico, homogêneo, visto no plano transversal e longitudinal, concêntrico transversalmente. Tem uma sensibilidade de 77% e especificidade de 97%.^{6,7}

A presença do edema hipoecoico, independente da compressão arterial, é uma variante do sinal do halo com sensibilidade de 77%-79% e especificidade de

quase 100%. Resultados falsos-positivos podem surgir em outras formas de vasculite (ANCA positivos), doenças infecciosas e arteriosclerose grave. A avaliação da artéria axilar é importante naqueles pacientes em que o US da artéria temporal foi inconclusivo ou negativo.

A ressonância magnética (RM) de artérias coronárias pode ser usada se o US não está disponível, foi inconclusivo ou se não há profissional capacitado para realizá-lo. Um estudo comparativo entre os dois métodos demonstrou sensibilidade da RM de 69% vs. 67% do US e especificidade de 91% para as duas modalidades de imagem.^{6,7}

Tomografia com emissão de pósitrons (PET-TC) e angiogramografia (angioTc) não devem ser utilizadas para avaliação de artérias cranianas.

Para a forma grandes vasos, a RM, angioTC e US e PET-TC podem ser utilizados para avaliação de acometimento vascular. A vantagem do PET para essa forma de doença é a possibilidade de avaliação de outras patologias, como por exemplo, neoplasia. Os estudos com PET são pequenos, o que pode comprometer os resultados (sensibilidade 67%-77% e especificidade de 66%-100%).^{8,9}

A RM não expõe o paciente à radiação. O edema de parede vascular e a captação de contraste podem sugerir atividade.^{8,9}

A angioTC também avalia a lesão estrutural de vasos, tem tempo curto de realização e a presença de edema, captação de contraste e sinal do halo podem sugerir atividade.^{8,9}

Nos pacientes em que haja suspeita de reativação, os exames de imagem podem ajudar, principalmente quando os exames clínico e laboratorial são inconclusivos. Não há definição na literatura de quais achados são definidores de atividade.

Os exames de imagem devem ser utilizados também para monitorar danos estruturais. A frequência de realização é definida de acordo com cada caso.

Avaliação de atividade de doença

A Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR), em 2018, propôs critérios clínicos para avaliação de atividade das vasculites de grandes vasos (Tabela 3).³

Tratamento

Corticoides

Os corticoides ainda configuram o principal tratamento da ACG. Eles diminuem os sintomas rapidamente e reduzem o risco de lesão vascular

Tabela 3. Definição de atividade de doença - EULAR 2018

Atividade	Definição EULAR
Doença ativa	Cefaleia nova, sintomas constitucionais, claudicação de mandíbula, amaurose fugaz, diplopia, claudicação de membros, sinais de polimialgia. Dor em topografia de artéria temporal, sopro novo, diferença de pressão ou pulso entre membros.
Reativação grave	Sinais de isquemia (perda visual, claudicação de membros ou de mandíbula). Evidência de acometimento de vasos em imagem ou progressão de lesão preexistente.
Reativação leve	Não preenche critérios de gravidade.
Doença refrataria	Não chega à remissão mesmo após otimização de tratamento adequado.
Remissão	Ausência de sinais e sintomas clínicos atribuídos à ACG, normalização de provas inflamatórias, sem novas alterações em exames de imagem.

grave, como perda visual. A dose normalmente utilizada para remissão de sintomas é de prednisona 40-60 mg/dia. Pacientes com sintomas visuais, com risco de amaurose, geralmente recebem pulsoterapia com metilprednisolona 1 g ao dia por três dias, pois altas doses apresentam efeito genômico e rápida ação não genômica.^{1,3} A pulsoterapia não deve retardar o tratamento e se não for possível realizá-la, o corticoide oral deve ser iniciado.^{2,3}

Após remissão, a dose do corticoide é lentamente reduzida, chegando a 15-20 mg em dois a três meses e o equivalente a 5 mg de prednisona após um ano. A redução rápida mostrou maiores chances de recidiva de doença, podendo ocorrer em até 34%-75% dos pacientes.^{1,11,12} Embora não haja estudos evidenciando o tempo ideal de redução, o tempo médio para que o corticoide possa ser suspenso é de dois anos.^{3,11} Cada recidiva requer reintrodução ou aumento de dose do glicocorticoide, aumentando a dose acumulada e os seus efeitos colaterais. Dados os riscos do uso prolongado de corticosteroides, drogas modificadoras de doenças e imunobiológicos têm sido utilizados como poupadores dessa medicação, possibilitando a redução mais rápida.

Terapia adjuvante

Embora o risco de recidiva seja alto, a maioria dos pacientes tolera a redução lenta dos glicocorticoides, chegando à dose de 5 mg/dia em até um ano. Assim, a recomendação para uso de terapia adjuvante deve ser avaliada nos pacientes de maior risco aos efeitos colaterais de glicocorticoides. Pacientes com risco cardiovascular alto, diabetes, glaucoma, osteoporose, recidiva após redução de corticoterapia e doença muito grave são candidatos à terapia adjuvante.³

Metotrexato

Três ensaios clínicos controlados e randomizados (RCT) foram conduzidos em pacientes com ACG¹²⁻¹⁴ utilizando o metotrexato como poupador de corticoide. O primeiro apresentou redução significativa das recidivas, o que não foi corroborado pelos dois últimos. Diferença no desenho dos estudos e doses usadas de metotrexato podem ter interferido na diferença de resultados. Uma metanálise de boa qualidade, usando esses estudos, demonstrou uma redução na primeira recidiva (HR 0,65, IC 95% 0,44 a 0,98, $p = 0,04$), na segunda recidiva (HR 0,49, IC 95% 0,27 a 0,89, $p = 0,02$), a alta probabilidade de suspender os glicocorticoides em ≥ 24 semanas (HR 2,84, IC 95% 1,52 a 5,28, $p < 0,001$). Os pacientes em uso de metotrexato tiveram menor dose acumulada de GC (842 mg) na semana 42 versus controles.¹⁵

Anti-IL-6

A IL-6 é uma citocina multifuncional com efeitos pleiotrópicos em vários tipos celulares. Ela promove a diferenciação de linfócitos T CD4+ *naïves* em células Th17 e inibe a produção de TGF beta nas células Treg que, na presença de IL-6, pode se tornar pró-inflamatória e produzir IL-17. O desequilíbrio Treg vs. Th-17 é a principal contribuição da IL-6 na imunopatologia das doenças inflamatórias. Além disso, a IL-6 promove a diferenciação de células B em células produtoras de anticorpos. A IL-6 está presente nas lesões e soro de pacientes com arterite ativa e em recidiva.¹²

Um RCT com 251 pacientes foi conduzido, utilizando-se tocilizumabe subcutâneo semanalmente ou semana sim semana não e reduzindo-se corticoide gradualmente até 26 e 52 semanas. Na semana 52, 56% dos pacientes do braço semanal e 53% dos pacientes do braço semana sim semana não obtiveram remissão sustentada, contra 14% dos pacientes

que receberam placebo e redução de corticoide por 26 semanas contra 18% daqueles com placebo e redução de corticoide com 52 semanas. Portanto, a droga foi efetiva em induzir remissão e permitir redução de corticoterapia.^{3,12} Um estudo fase 3 com siricumabe e outro com sarilumabe estão sendo conduzidos.

CTLA-4

O CTLA-4 inibe a ativação de células T CD28 mediadas, impedindo a ligação com CD80/86 das células apresentadoras de antígenos. Um RCT avaliou 49 pacientes que receberam abatacepte vs. placebo. Ao final de 12 meses, 48% dos pacientes com abatacepte mantiveram remissão contra 31% do grupo placebo ($p < 0,049$).¹

Th-1 e Th-17

As células T CD4+ se diferenciam de acordo com a exposição a citocinas. A diferenciação a Th1 é mediada por IL-12 e IL-18 produzidas pelas células dendríticas, enquanto a diferenciação a TH-17 é promovida por uma combinação de citocinas como IL-1-beta, IL-6 e TGF-beta. As citocinas IL-23 e IL-21 promovem a expansão e manutenção do fenótipo Th17. Nos pacientes com ACG ativas, células TH1 e TH-17 são encontradas no soro.

Ustequinumabe é um anticorpo monoclonal humano contra P40, uma subunidade em comum das citocinas IL-12 e IL-23. Alguns estudos abertos e pequenos usando ustequinumabe mostraram benefícios na ACG, mas RCT seria necessário para resultados mais concretos.^{17,8}

Inibidores JAK

Alguns estudos mostram inibição da via inata e adaptativa da imunidade na parede dos vasos. Um estudo com tofacitinibe reduziu para menos de 10% a proliferação de células T na parede vascular. Houve uma redução da produção de citocinas IFN-

gama, IL-17 e IL-2, redução da angiogênese, e redução de células CD4 e CD13 positivas de memória na parede vascular. Estudos em fase 3 com upadacitinibe, um outro inibidor de JAK, estão em andamento (NCT03725202).

Recidivas

Não há estudos específicos para o tratamento da recidiva na ACG. Estudos de coorte sobre recidivas não fornecem dados suficientes sobre dose de glicocorticoides, taxa de redução ou uso de terapia adjuvante. Recidivas mais graves podem lesar órgãos devido ao quadro isquêmico ou progressão de um processo inflamatório. Devem ser tratadas como primodiagnóstico com 40-60 mg/dia de GC ou pulsoterapia, a depender do caso. Em recidivas consideradas leves, a recomendação é voltar com a dose de glicocorticoide usada previamente pelo paciente e que o deixava em remissão. As recidivas nem sempre são acompanhadas de elevação de provas inflamatórias; por isso, o VHS e PCR elevados na ausência de sintomas clínicos não devem ser inicialmente considerados como recidiva. Se as provas inflamatórias mantiverem-se altas, excluídos processos infecciosos, exame de imagem deve ser realizado e comparado com exame prévio, se houver. Uma vez confirmada a recidiva, a medicação poupadora de corticoide deve ser iniciada, ou se já em uso, substituída.³

Antiplaquetários

Não devem ser utilizados rotineiramente, a não ser por outras indicações, como doença coronariana ou acidente vascular cerebral.³

Conclusão

A ACG apresenta-se como duas formas distintas, crâniana e de grandes vasos. A forma grandes vasos tem sido cada vez mais comum e pode ser um desafio diagnóstico, visto que pode apresentar-se com quadro sistêmico, como febre, fadiga e perda de peso. O tratamento precoce deve ser instituído para evitar sequelas, como perda visual, aneurismas em vasos nobres e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Os exames de imagem cada vez mais auxiliam no diagnóstico, principalmente quando realizados com técnica adequada e por profissional habilitado. No entanto, a propedêutica não deve retardar o início do tratamento. O corticoide ainda é a principal droga usada para início de tratamento da ACG. Porém, novos estudos já estão mostrando a eficácia de outras drogas como poupadores de corticoides, evitando os seus efeitos colaterais. O acompanhamento de atividade de doença ainda é desafiador, visto que não há consenso entre os diversos estudos sobre a acurácia dos métodos de imagem.

O tratamento precoce deve ser instituído para evitar sequelas, como perda visual, aneurismas em vasos nobres e melhorar a qualidade de vida dos pacientes

Referências

1. Cid MC, Ríos-Garcés R, Terrades-García N, Espígol-Frigolé G. Treatment of giant-cell arteritis: from broad spectrum immunosuppressive agents to targeted therapies. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 3):iii17-iii27.
2. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):19-30.
3. Gonzalez-Gay MA, Barros S, Lopez-Díaz MJ, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Llorca J. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:269.
4. Salvarani C, Cimino L, Macchioni P, Consonni D, Cantini F, Bajocchi G, et al. Risk factors for visual loss in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2005;53:293.
5. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1122-8.
6. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2018;77:636-43.
7. Duftner C, Dejaco C, Sepriano A, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, et al. Imaging in diagnosis, monitoring and outcome prediction of large vessel vasculitis: a systematic literature review and meta-analysis informing the EULAR recommendations. *BMJ*. 2017;4(1).
8. Larivière D, Benali K, Coustet B, Pasi N, Hyafil F, Klein I, et al. Positron emission tomography and computed tomography angiography for the diagnosis of giant cell arteritis: A real-life prospective study. *Medicine*. 2016;95:e4146.
9. Blockmans D, Stroobants S, Maes A, Mortelmans L. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med*. 2000;108:246-9.
10. Kyle V, Hazleman BL. Treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. I. Steroid regimens in the first two months. *Ann Rheum Dis*. 1989;48:658-61.
11. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377:317-28.
12. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillevin L, Stone JH, Schousboe J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;46:1309-18.
13. Spiera RF, Mitnick HJ, Kupersmith M, Richmond M, Spiera H, Peterson MG, et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:495-501.
14. Jover JA, Hernández-García C, Morado IC, Vargas E, Bañares A, Fernández-Gutiérrez B. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;134:106-14.
15. Leon L, Rodriguez-Rodriguez L, Freites D, et al. Long-term continuation of methotrexate therapy in giant cell arteritis patients in clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 103:165-70.

Caso clínico

Granulomatose eosinofílica com poliangiite e acometimento cardiovascular: Relato de caso

Larissa Maria Oliveira Gonzaga

Serviço de Reumatologia – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) / Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH)

Leandro Augusto Tanure

Serviço de Reumatologia – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) / Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH)

Anna Carolina Faria Moreira Gomes Tavares

Preceptora da Residência Médica em Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG); Membro da Comissão de Doenças Endêmicas e Infecciosas da Sociedade Brasileira de Reumatologia

Gilda Aparecida Ferreira

Serviço de Reumatologia – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) / Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH); Professora Associada de Reumatologia da Faculdade de Medicina da UFMG

Introdução

A granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEP) é uma vasculite necrosante sistêmica de pequenos e médios vasos caracterizada por eosinofilia e infiltrado tecidual por eosinófilos. Entre as vasculites associadas ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) é a menos frequente, porém a mais associada a acometimento cardiovascular, o qual pode envolver o pericárdio, o miocárdio, as valvas cardíacas e as artérias coronárias, sendo a miocardiopatia a condição predominante.¹ Como grande parte dos pacientes pode ser assintomática, o acometimento cardíaco é subdiagnosticado, embora seja o principal preditor de prognóstico desfavorável da doença.²

Relato de caso

Paciente do sexo feminino, 68 anos de idade, com diagnóstico de GEPA (asma de difícil controle, sinusopatia crônica e mononeurite múltipla) aos 50 anos, ANCA negativo. Submetida à pulsoterapia com ciclofosfamida em duas ocasiões para tratamento de mononeurite múltipla, atualmente em uso de metotrexato 20 mg/semana e prednisona 10 mg/dia. Na história pregressa, apresentava tabagismo ativo e de longa data, hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito, além de uma insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida (FE 37%) de etiologia indefinida, documentada inicialmente em ecocardiograma transtorácico (ECOTT) em fevereiro de 2020, com cateterismo cardíaco (CATE) realizado há oito anos sem alterações.

A paciente foi internada em fevereiro de 2021, apresentando dor torácica atípica, epigastria, fadiga e piora da dispneia basal. Realizado novo ECOTT, que evidenciou redução expressiva de fração de ejeção (FE 21%) e aumento do déficit segmentar. Optado por ressonância magnética (RM) cardíaca, que confirmou achados do ECOTT, com FE de 17%, múltiplas áreas de acinesia e fibrose, com realce tardio transmural pelo contraste, acometimento não típico de aterosclerose, sem sinais de miocardite ativa, além de troponina negativa e novo CATE sem alterações.

Dessa forma, consideramos progressão de cardiopatia por provável atividade cardíaca assintomática de GEPA ao longo dos anos, no momento sem demais indícios de atividade de doença: ausência de eosinofilia, provas inflamatórias negativas, sedimento urinário sem alterações, ausência de infiltrados pulmonares ou novos sintomas neurológicos, assim como artrites ou lesões cutâneas associadas à doença.

Discussão

Embora haja maior risco cardiovascular pela intensa inflamação na parede dos vasos e aterosclerose prematura, o principal mecanismo da lesão

cardíaca na GEPA é a infiltração eosinofílica com liberação de enzimas intracelulares que causam dano tecidual. Vasculite coronária é raramente vista, diferente dos demais órgãos acometidos pela doença.¹

Estudos mostraram que em caso de lesão miocárdica relacionada a eosinófilos, há progressão do estágio de necrose aguda para o estado fibrótico/cicatricial e qualquer atraso no tratamento pode implicar em dano miocárdico irreversível.³

A propedêutica inicial consiste em eletrocardiograma com alterações inespecíficas e ECOTT. A RM é importante, principalmente, para os pacientes assintomáticos. Já a PET-scan tem sua utilidade em caso de realce tardio à RM, ajudando na distinção entre inflamação e fibrose. O padrão-ouro é a biópsia miocárdica, que evidencia o infiltrado celular inflamatório.¹

O tratamento consiste em imunossupressão com corticoterapia em altas doses e ciclofosfamida ou rituximabe. Em raras ocasiões, o transplante cardíaco é indicado.⁴

O envolvimento cardíaco é o principal preditor de mortalidade na GEPA (50%). Em geral, esses pacientes cursam com recaídas frequentes, ANCA negativo e eosinofilia. A prevalência em pacientes em remissão sustentada de doença é alta, mesmo com eletrocardiograma normal e assintomáticos, o que muitas vezes dificulta o diagnóstico precoce e em tempo hábil de tratamento.²

Referências

1. Silveira LH. Cardiovascular manifestations of systemic vasculitides. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(10):72.
2. Zekić T. Cardiac involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology International.* 2018;38:705-6.
3. Nakayama T, Murai S, Ohte N. Dilated cardiomyopathy with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in which active myocardial inflammation was only detected by endomyocardial biopsy. *Intern Med.* 2020;57(18):2675-9.
4. Adami G, Caminati M, Senna G et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and cardiac involvement: a case report. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28(4):285-6.



Drogas em reumatologia

BISFOSFONATOS

na era dos biológicos, o tradicional sobrevive

Thiago Henrique Xavier Guimarães

Reumatologista do Corpo Clínico da Santa Casa de Montes Claros; Professor da disciplina de Doenças Inflamatórias e Preceptor do ambulatório de Reumatologia do Instituto de Ciências da Saúde de Montes Claros

Historicamente, os bisfosfonatos são conhecidos pelos químicos desde meados do século XIX, quando erroneamente eram chamados de difosfonatos, e foram sintetizados pela primeira vez em 1865, na Alemanha. Seu uso era industrial (principalmente em indústrias têxteis, de fertilizantes e de petróleo) e, devido à propriedade do bisfosfonato de inibir a precipitação do carbonato de cálcio, era utilizado como químico anticálcario e anticorrosivo.^{1,2}

O conhecimento das características biológicas dos bisfosfonatos data dos últimos 50 anos, sendo que o primeiro relatório em que o bisfosfonato foi apresentado como inibidor de reabsorção óssea é datado de 1968, publicado por William Neuman e Herbert Fleish. Foi observado, em laboratório, que plasma e urina continham compostos que inibiam a precipitação do fosfato de cálcio (*in vitro*) e verificou-se que parte

dessa atividade foi devido ao pirofosfato inorgânico, uma substância que não havia sido descrita anteriormente nesses fluidos. Descobriu-se então que o pirofosfato também inibia a dissolução do fosfato de cálcio. *In vivo*, esse composto evitou a calcificação ectópica, mas não teve efeito na mineralização normal e na reabsorção óssea, possivelmente porque foi destruído localmente pelas fosfatases. Isso levou à procura por análogos de pirofosfato que não foram destruídos enzimaticamente. Percebeu-se então que os bisfosfonatos preenchem essas condições.^{1,2}

A partir das descobertas de Neuman e Fleish, iniciaram-se então as pesquisas por novos compostos. Foram desenvolvidos os bisfosfonatos de primeira geração, não nitrogenados (etidronato, clodronato e tiludronato), que se assemelham ao pirofosfato, com ação citotóxica na adenosina trifosfato (ATP).

Nos anos 1970, foram realizados ensaios clínicos que demonstravam a eficácia do etidronato no tratamento da doença de Paget, além de descobrirem a sua utilidade para detecção de tumores ósseos, quando combinado com o tecnécio-99. Nos anos 1980 e 1990, várias companhias da indústria farmacêutica já sintetizavam bisfosfonatos de segunda e terceira geração, nitrogenados, para uso clínico no tratamento de doenças relacionadas à perda de massa óssea, como a osteoporose, são eles: alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato e ácido zoledrônico.^{2,3}

Os bisfosfonatos são compostos carbonados, análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico, nos quais dois grupos fosfonatos estão ligados ao mesmo átomo de carbono (PO₃-C-PO₃), com alta afinidade pela hidroxiapatita óssea.²

O mecanismo de ação dos bisfosfonatos nitrogenados difere dos de primeira geração devido a mudanças químicas estruturais da molécula (presença de azoto no grupo R2 da molécula), que lhes confere uma capacidade de inibição da reabsorção óssea muito superior aos não nitrogenados. Atuam inibindo a via do mevalonato responsável pela produção de colesterol e de lipídeos isoprenoides como isopentenil difosfato, farnesil difosfato e geranylgeranyl pirofosfato, necessários na modificação pós-translacional (prenilação) de GTPases como a Ras, Rho, Rac e Rab. Estas enzimas são fundamentais para diversos processos celulares que participam do adequado funcionamento, ativação e desempenho dos osteoclastos, incluindo morfologia celular, estrutura do citoesqueleto e rearranjo da membrana celular. Então, estas deficiências enzimáticas provocadas pelos bisfosfonatos levam, em última análise, à inibição e apoptose dos osteoclastos. São então considerados bisfosfonatos fortes, com grande potencial para bloquear a reabsorção óssea.^{4,5}

Os bisfosfonatos são medicamentos aprovados e amplamente utilizados para o tratamento da osteoporose, doença de Paget óssea, hipercalcemia induzida por tumor, mieloma múltiplo, osteogênese imperfeita, e para pacientes com metástases ósseas de tumores sólidos. Alendronato, risedronato, ibandronato ou ácido zoledrônico são o tratamento antirreabsortivo de escolha na osteoporose, não sendo utilizados como primeira linha terapêutica somente quando há contraindicação ao seu uso, como na insuficiência renal grave, gestação e lactação. Outra situação especial é quando existe risco iminente de fratura (ou muito alto risco), quando então é dada preferência ao uso dos medicamentos anabólicos como

Os bisfosfonatos são medicamentos aprovados e amplamente utilizados para o tratamento da osteoporose, doença de Paget óssea, hipercalcemia induzida por tumor, mieloma múltiplo, osteogênese imperfeita, e para pacientes com metástases ósseas de tumores sólidos

os análogos do paratormônio (teriparatida e abaloparatida) ou, mais recentemente, o romosozumabe.

Estudos específicos para cada bisfosfonato mostram um poder de redução da atividade osteoclástica na ordem de 30% a 40% para o risedronato, 60% a 80% para o alendronato e 90% para o ácido zoledrônico. Apesar dessas diferenças, os estudos clínicos controlados mostram que o ganho de massa óssea e a redução no risco de fraturas entre eles é muito semelhante. Lembrando que, dos bisfosfonatos nitrogenados, somente o pamidronato não tem indicação formal para tratamento de osteoporose, sendo utilizado para metástases ósseas, mieloma múltiplo, hipercalcemia induzida por tumor e doença de Paget óssea.⁶

O alendronato é um bisfosfonato nitrogenado que mostrou ser eficaz contra fraturas vertebrais e não vertebrais nos estudos Fracture International Trial I e II. Utilizado nas doses de 70 mg uma vez por semana, apresenta bom perfil de segurança e tolerabilidade.⁷

O risedronato é um bisfosfonato piridinilolizado de rápida ação sobre a remodelação óssea, com redução na incidência de fraturas vertebrais clínicas já nos primeiros seis meses de uso, sendo eficaz também na redução de fraturas não vertebrais, como demonstrado pelo estudo Hip International Program (HIP). Disponível nas doses de 35 mg semanal ou 150 mg mensal e apresenta bom perfil de segurança e tolerabilidade.⁸⁻¹⁰

Em relação ao ibandronato, estudos iniciais não demonstraram eficácia na prevenção de fraturas não

vertebrais quando comparado aos demais bisfosfonatos; apesar disso, foi demonstrada eficácia em prevenir fraturas vertebrais.¹¹

O ácido zoledrônico é um bisfosfonato utilizado em doses endovenosas anuais com bom perfil de segurança, boa tolerabilidade, baixo índice de efeitos adversos e com eficácia comprovada na prevenção de fraturas vertebrais e não vertebrais. Outra observação importante é a evidência de maior adesão ao tratamento, impactando em maior benefício no quesito de uso a longo prazo, tendo em vista que uma das principais causas de falha terapêutica aos bisfosfonatos orais é a má adesão ao tratamento.

Os bisfosfonatos endovenosos vieram ainda permitir uma melhor biodisponibilidade do medicamento na corrente sanguínea e eliminar os efeitos secundários gastrointestinais normalmente presentes nos bisfosfonatos orais. Lyles KW et al. demonstraram que o zoledronato reduz risco de fratura e mortalidade quando administrado logo após a primeira fratura de quadril.^{12,13}

Com a evolução no tratamento das doenças reumáticas, muitos medicamentos com modernas tecnologias são lançados e passam a ser alvo dos holofotes nas mesas de discussões em ambientes científicos. Com a osteoporose não foi diferente. A evolução no tratamento da doença com o desenvolvimento de novos medicamentos, com os mais diversos mecanismos de ação, incluindo medicamentos biológicos alvo-específicos, veio para suprir um arsenal terapêutico que necessitava de mais opções. Denosumabe, romosozumabe, teriparatida, abaloparatida, formam as mais modernas opções desse arsenal terapêutico, que tende a se tornar cada vez mais robusto nas próximas décadas. Mas, mesmo com essa tendência, acredita-se que sempre haverá espaço para os medicamentos tradicionalmente utilizados nas doenças reumáticas e, assim como acontece com o metotrexato na artrite reumatoide, a colchicina na gota e o anti-inflamatório nas espondiloartrites, os bisfosfonatos continuarão tendo lugar de destaque no tratamento da osteoporose.

Referências

1. Fleish H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res.* 2001;4:30-34.
2. Abdou WM, Shaddy A. The development of bisphosphonates for therapeutic uses, and bisphosphonate structure-activity consideration. *Arkivoc Journal.* 2009(ix):143-82.
3. Williams KR. The bisphosphonate story: from detergents to bone disease. *Journal of Chemical Education.* 2004;81(12):1819.
4. Russel GG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics.* 2007;119 Suppl 2:S150-62.
5. Russel RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int.* 2008;19(6):733-59.
6. Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, Lewiecki EM, Miler PD, Neer RM, et al. Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2272-82.
7. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture International Trial. *JAMA.* 1998;280(24):2077-82.
8. Harris ST, Watts NB, Genant HK. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in woman with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy with risedronate therapy (VERT) Study Group.* *JAMA.* 1999;282(14):1344-52.
9. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Roux C, Brandi ML, Lund B, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Vertebral Efficacy with risedronate therapy (VERT) Study Group.* *Osteoporos Int.* 2000;11(1):83-91.
10. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med.* 2001;344:333-40.
11. Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1249-9.
12. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1809-22.
13. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *New Engl J Med.* 2007;357:1799-809.



Sociedade Mineira de
Reumatologia

reumatominas.com.br

