

REUMATO

MINAS

ISSN: 2675-0902
Ano 5 • N.º 1 • 2023

revisão

Esclerose sistêmica e o trato gastrointestinal - O que o reumatologista precisa saber?

Leandro Lima da Silva
Lara Fiuza Soares

atualização

O papel do ecocardiograma na avaliação dos pacientes com esclerose sistêmica

Juan Demolinari Ferreira
Fernando Lima



ASSOCIE-SE



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

www.reumatominas.com.br



Gerente geral:
Marelza Ribeiro

Diretor:
Carlos Alberto Martins

Administrativo/Financeiro:
Kelly Miranda
Tânia Amaral

Diretora executiva:
Manuela Borges

Gerente de novos negócios:
Fabio Leal

Gerente de produção editorial:
Mariana Nicolai

Coordenador de produção:
Felipe Yuri

Diretor de arte:
Victor Melo

Diagramação:
Giuliano Siqueira

Gerente editorial científico:
Marcos Malaquias

Departamento científico:
Andressa Pinheiro
Beatriz da Costa
Pedro Monteiro

Coordenadora de revisão:
Aileen Monteiro

Revisão:
Giulia Carvalho
Natasha Barbosa

Banco de imagens:
Shutterstock

REUMATO MINAS

É uma publicação trimestral da Planmark Editora EIRELI.
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.

©2023 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 13049 - mar23

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

Prezados colegas,

Assumo a presidência da Sociedade Mineira de Reumatologia (SMR) com o grande desafio de manter todos os projetos e conquistas das gestões anteriores e contribuir para que a reumatologia mineira cresça ainda mais. Para isso, montamos um time de peso. Agradeço aos membros da diretoria que toparam esse desafio, além dos sócios que assumiram nossas comissões de mídias e pediatria.

Já iniciamos o ano com um evento oficial da nossa sociedade voltado à preparação dos residentes para a prova de título de especialista que foi um grande sucesso. A SMR está na organização da primeira jornada Sudeste em junho, em São Paulo, junto com as demais regionais. Em agosto, teremos nossa Jornada Mineira. Muitos projetos já estão em andamento!

Nosso número de sócios vem crescendo, o que só fortalece nossa sociedade!

Aqui temos mais uma edição da ReumatoMinas. Desta vez com a coordenação do Dr. Gustavo Balbi que é o novo editor, a quem agradeço por ter aceitado a empreitada. Tenho certeza de que a revista será cada vez melhor!

Um abraço a todos,

Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães
Editora da ReumatoMinas



Prezados leitores,

É com grande honra e alegria que inicio os meus trabalhos como editor da ReumatoMinas. Tenho certeza de que será um período de muitos desafios e, conseqüentemente, de muitos aprendizados! Aproveito para agradecer novamente à Dra. Maria Fernanda pelo convite e pela confiança em mim depositada.

Nesta edição, além das tradicionais seções de artigos comentados, história da reumatologia, casos clínicos e revisão de medicamentos, trouxemos dois textos com enfoque na esclerose sistêmica: um artigo de revisão sobre as manifestações gastrointestinais da doença e um de atualização sobre quais parâmetros ecocardiográficos são úteis na avaliação desses pacientes. Estão imperdíveis!

E, por fim, parablenzo a nova diretoria da SMR (biênio 2023-2024), da qual faço parte como 2.º secretário, e desejo grande sucesso para a Dra. Maria Fernanda na presidência da nossa querida sociedade!

Grande abraço,

Gustavo
Editor da ReumatoMinas



Sumário

5

Conheça os membros da nova Diretoria Executiva da Sociedade Mineira de Reumatologia (biênio 2023-2024)

6

Eventos

Sociedade Mineira de Reumatologia promove o IV curso de revisão para a prova de título de especialista

8

Seção História

Síndrome antifosfolípide: um panorama histórico da descrição da doença

Guilherme Guimarães Moreira Balbi

12

Atualização

O papel do ecocardiograma na avaliação dos pacientes com esclerose sistêmica

Juan Demolinari Ferreira, Fernando Lima

18

Headlines

Achiles de Almeida Cruz Filho

22

Revisão

Esclerose sistêmica e o trato gastrointestinal - que o reumatologista precisa saber?

Leandro Lima da Silva, Lara Fiuza Soares

28

Caso imagem

Acometimento pulmonar da sarcoidose

Fabiola Mafra Meira, Fernanda Rodrigues Silva, Camila Pena Corrêa, Scárllety Karenn Mendes Oliveira, Celio de Barros Barbosa

29

Drogas em reumatologia

Hidroxicloroquina

Filipe Didier



Conheça os membros da nova Diretoria Executiva da Sociedade Mineira de Reumatologia

(biênio 2023-2024)



Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães

Presidente; Membro das Comissões de Osteometabolismo, Doenças Endêmicas e Infecciosas e do Título de Especialista da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR); Membro da Diretoria da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO); Preceptora da Residência de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG)



Ana Flavia Madureira de Pádua Dias

Vice-Presidente; Diretora Científica da Sociedade Mineira de Reumatologia (SMR) 2018-2020; Preceptora da Residência de Reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte



Mariana Peixoto Guimarães Ubirajara e Silva de Souza

Diretora Científica; Presidente da Sociedade Mineira de Reumatologia (SMR) 2021-2022; Membro das Comissões de Artrite Reumatoide e Centro de Terapia Assistida da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR); Preceptora da Residência de Reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte



Viviane Angelina de Souza

Primeira Secretária; Presidente da Sociedade Mineira de Reumatologia (SMR) 2019-2020 e Diretora Científica 2021-2022; Professora de Reumatologia e da Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF); Coordenadora da Comissão de Doenças Endêmicas e Infecciosas da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR)



Gustavo Guimarães Moreira Balbi

Segundo Secretário; Editor da ReumatoMinas; Professor de Reumatologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF); Membro das Comissões de Síndrome Antifosfolípide (SAF) e de Vasculites da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR)



Anna Carolina Faria Moreira Gomes Tavares

Tesoureira; Coordenadora da Comissão de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Mineira de Reumatologia (SMR); Membro da Comissão de Doenças Endêmicas e Infecciosas da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR); Preceptora Residência Médica em Reumatologia no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG)

Sociedade Mineira de Reumatologia promove o IV curso de revisão para a prova de título de especialista

Anualmente, residentes de diferentes serviços de reumatologia em todo o país realizam o exame de suficiência para obtenção do Título de Especialista em Reumatologia (TER), evento que busca identificar o profissional médico apto a exercer a especialidade com competência, ética e responsabilidade. Além disso, o TER fortalece a Sociedade Brasileira de Reumatologia, bem como suas regionais, permite maior proximidade com o meio acadêmico-científico e abre portas para oportunidades profissionais.

Nos dias 25 e 26 de fevereiro, aconteceu, na Associação Médica de Minas Gerais, o IV curso de revisão para a prova de título de especialista, promovido pela Sociedade Mineira de Reumatologia (SMR) sob a organização da Dra. Marcella Mello. O evento, que já se tornou parte do calendário da SMR, foi planejado para que todos os residentes dos serviços de reumatologia do estado tivessem a oportunidade de revisar e treinarem as habilidades cobradas na prova. Estiveram presentes os residentes dos serviços de reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte, do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), do Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP), do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (Ipsemg),

do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Juiz de Fora (HC-UFJF), do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) e também do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM).

Importantes nomes da reumatologia mineira participaram do cronograma teórico-prático do curso. Foram ministradas aulas teóricas com foco na correção de questões, oficinas de treinamento de exame

físico, análise de imagens em reumatologia e discussão de casos clínicos.

Com o retorno dos eventos presenciais, o IV curso de revisão para a prova de título de especialista realizado pela SMR permitiu não somente uma boa oportunidade para revisão de conteúdos, mas também a relevante troca de experiência entre os futuros reumatologistas mineiros e seus preceptores ao longo dos anos de residência médica.





História

Síndrome antifosfolípide:

um panorama histórico da descrição da doença


**Guilherme
Guimarães
Moreira
Balbi**

Doutorando da Disciplina de
Reumatologia da Universidade
de São Paulo (USP)

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela presença de trombozes em vasos de qualquer calibre dos leitos venosos e arteriais, morbidade gestacional e outras manifestações clínicas sistêmicas no contexto da presença persistente de anticorpos antifosfolípides (aPL). Apesar de ser uma entidade clínica cada vez mais reconhecida, a sua história na literatura médica é relativamente recente,

com a primeira descrição por Hughes e Harris na década de 1980. Mas, antes de discutir especificamente sobre a história da doença, é interessante falar sobre os aPL, que foram identificados anos antes do reconhecimento dessa patologia.

O primeiro relato de um ensaio usando um substrato fosfolípídico foi de 1905, em que foi descrito um teste de fixação de complemento com substrato de cardiopina bovina, utilizado



A descrição da síndrome foi feita em 1983 após vários anos de estudos de LES, mielopatia e formas atípicas de doenças do tecido conjuntivo

como teste não treponêmico original para diagnóstico de sífilis. Com o tempo, devido ao problema relacionado à falsa positividade do teste em doenças autoimunes, foi substituído pelo *venereal disease research laboratory* (VDRL) e testes treponêmicos. As preparações de VDRL incluem cardiolipina, fosfatidilcolina e colesterol e, apesar de minimizado, ainda existe o risco de resultados falso-positivos em doenças autoimunes, em especial no lúpus eritematoso sistêmico (LES) e na SAF.

Na década de 1950, Conley descreveu dois casos de pacientes com LES que apresentavam um fator anticoagulante circulante no plasma, levando ao prolongamento do tempo de coagulação e do tempo de protrombina, associado a resultados falso-positivos para testes de sífilis. Esse fato também foi observado por Frick e Weimer em 1955, que também mostraram a transferência deste inibidor da coagulação através da placenta. Inicialmente, por suspeitar ser um inibidor da coagulação, foi denominado por Feinstein e Rappaport como anticoagulante lúpico (LAC). No entanto, posteriormente foi visto por Sanchez-Medal que, paradoxalmente, esse fator estava associado à trombose e não ao sangramento. Outros relatos mostraram que o LAC pode favorecer o surgimento de uma condição pró-trombótica, mesmo na ausência de LES. Dessa forma, é notável que a história dos aPL está intimamente associada à história dos testes para sífilis.

O segundo marco histórico que contribuiu para a descrição da SAF foi a descoberta da natureza do LAC por Rappaport e Thiagarajan, que demonstraram ser uma imunoglobulina M (IgM) ou imunoglobulina G (IgG), que leva a uma reação imunológica específica com fosfolípidios carregados negativamente. Técnicas de purificação mostraram que o anticoagulante circulante age através da inibição da ativação da protrombina pela protrombinase. A hipótese de que esse inibidor estava direcionado contra fosfolípidios foi sustentada pelo fato de que a pré-incubação deles reduzia a atividade do inibidor, enquanto a diluição a aumentava.

Um avanço diagnóstico significativo veio após a suspeita de que os anticorpos responsáveis pelo LAC pudessem se ligar à cardiolipina e a um protótipo de um radioimunoensaio para anticardiolipina (aCL) foi desenvolvido por Gharavi e Nigel no laboratório de Hughes em 1983, que posteriormente foi substituído pelo método ELISA. Com isso, houve uma simplificação da identificação dos aPL em pacientes com LES, culminando, posteriormente, no reconhecimento de uma nova síndrome.

Diversos pacientes com altos títulos de aCL não atendiam aos critérios de classificação de LES, o que, no início dos anos de 1980, acabou recebendo o nome de síndrome aCL, sendo alterada posteriormente para SAF para incluir outros aPL observados no soro dos pacientes.

A descrição da síndrome foi feita em 1983 após vários anos de estudos de LES, mielopatia e formas atípicas de doenças do tecido conjuntivo. Hughes retornou a Londres para criar o primeiro centro de LES no Hammersmith Hospital com um particular interesse na associação de LAC com trombozes venosas e arteriais, positividade de aCL e resultados falso-positivos para sífilis. Em 1984, Hughes organizou o primeiro evento internacional sobre a SAF, o que, mais tarde, levou à confecção dos critérios de classificação, sendo descrito entre 1983 e 1987 um grupo de pacientes com SAF que não tinham diagnóstico de LES identificável.

Outro grande avanço ocorreu na década de 1990, quando três grupos relataram, de forma independente, que o aCL exigia um cofator para ligação à cardiolipina. Esse cofator foi identificado como beta2-glicoproteína I (β 2-GPI), que é um polipeptídeo de cadeia simples de aminoácidos pertencente à superfamília de proteínas de controle do complemento. Com isso, os aPL ligam-se primariamente a β 2-GPI e, somente através dela, são direcionadas contra os fosfolípidios. Outros cofatores foram descritos posteriormente, como a protrombina.

Em 1999, foi organizado um *workshop* em Sapporo, no Japão, onde foram criados os critérios para classificação de SAF. Esses critérios incluíam trombozes venosas e arteriais, perdas gestacionais e presença de LAC e/ou aCL. Em 2006, houve uma classificação mais precisa criada em Sydney, na Austrália, com a inclusão dos anticorpos anti β 2-GPI. Esses critérios ainda são aceitos até o momento, mas, pelo fato de ser uma doença relativamente recente, o conhecimento está em constante construção. Assim sendo, novos critérios estão sendo propostos a partir do conhecimento acumulado ao longo dos anos a respeito das manifestações não trombóticas da doença, que não eram contemplados anteriormente.

Referências

1. Nour-Eldine W, Noureldine HA, Haydar BA, Eldine MN, Noureldine MHA, Uthman I. A glimpse into the history of description of the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2020;29(12):1493-502.
2. Staub LS, Staub LP. A brief history of antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome. *Sci Med*. 2018;28(3):ID31097.
3. Jayakody Arachchilage D, Greaves M. The chequered history of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2014;165(5):609-17.

NA REUMATOLOGIA CONTE COM  HUMIRA^{AC} PARA:
adalimumabe
destination you

Artrite Reumatoide (AR)

EFICÁCIA: Mais que o dobro de redução da dor e melhora da capacidade funcional, comparado com MTX.²

RESPOSTA SUSTENTADA: 75,6% dos pacientes tratados atingem remissão em 10 anos.³

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)

RESPOSTA RÁPIDA: 62% dos pacientes atingiram ACR Pedi 30 já na semana 2.^{*4}

RESPOSTA SUSTENTADA: A resposta clínica foi mantida em 6 anos.⁴

* Na análise observada | Referências: 1. Bula do produto HUMIRA^{AC} (adalimumabe); AbbVie. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fitas_bula/index.asp 2. Elaborado a partir de: Keystone EC et al., Radiographic, Clinical, and Functional Outcomes of Treatment With Adalimumab (a Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody) in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Receiving Concomitant Methotrexate Therapy. A Randomized, Placebo-Controlled, 52-Week Trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400-11. 3. Adaptado a partir de Keystone EC et al., Longterm Effect of Delaying Combination Therapy with Tumor Necrosis Factor Inhibitor in Patients with Aggressive Early Rheumatoid Arthritis: 10-year Efficacy and Safety of Adalimumab from the Randomized Controlled PREMIER Trial with Open-label Extension. *The Journal of Rheumatology* 2014; 41:5-14. 4. Lovell DJ, Brunner HI, Reiff AO, et al. Long-term outcomes in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis receiving adalimumab with or without methotrexate. *RMD Open*. 2020;6(2):e001208. doi:10.1136/rmdopen-2020-001208.

Contraindicações/Interações medicamentosas: Assim como observado com outros antagonistas de TNF, foram relatados casos de tuberculose associados ao HUMIRA^{AC} (adalimumabe). A administração concomitante de antagonistas de TNF e abatacepte tem sido associada a aumento do risco de infecções, incluindo infecções sérias, quando comparada a antagonistas de TNF isolado.

Material destinado exclusivamente a profissionais prescritores da área da saúde. Todos os Direitos reservados. Este material é protegido por D. Autorais e por outras Leis de proteção de propriedade intelectual. Qualquer reprodução total ou parcial, alteração, compartilhamento ou uso impróprio deste conteúdo sem autorização prévia da empresa é expressamente proibido. Esta página é parte integrante do material BR-HUM-220047 não devendo ser interpretada/utilizada de forma isolada. Material aprovado e disponibilizado em Agosto/2022. BR-HUM-220047.



AbbVie Line
Central de Atendimento
0800 022 2843
www.abbvie.com.br

Escaneie o QR Code para acessar a mini bula do produto Humira^{AC} (adalimumabe):



abbvie

Em breve, doenças “invisíveis” não terão mais lugar para se esconder.

A Janssen possui hoje, no Brasil, um amplo portfólio de terapias e moléculas grandes em Imunologia. Oferecemos quatro medicamentos que combinam indicações para mais de seis doenças, com três mecanismos de ação e duas vias de administração diferentes - atendendo a diversas necessidades médicas e diferentes perfis de pacientes.



Atualização

O papel do ecocardiograma na avaliação dos pacientes com esclerose sistêmica

Juan Demolinari Ferreira

Clínica Médica e Cardiologia pelo Hospital Therezinha de Jesus; Ecocardiografia pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF); Preceptor das Residências de Clínica Médica, Cardiologia e Ecocardiografia da UFJF

Fernando Lima

Clínica Médica pela Universidade Federal de Viçosa (UFV); Cardiologia pela Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora; Residente de Ecocardiografia da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Introdução

A esclerose sistêmica (ES) tem o potencial de determinar anormalidades cardiovasculares por diferentes mecanismos. No envolvimento primário, pode-se verificar doença arterial coronariana microvascular, fibrose miocárdica, disfunção sistólica e/ou diastólica do ventrículo esquerdo (VE), pericardiopatias e distúrbios no ritmo cardíaco.^{1,2} Já o acometimento secundário se deve, principalmente, à presença de hipertensão pulmonar com potencial comprometimento da função do ventrículo direito (VD).¹

Posto isso, a avaliação cardiovascular seriada nos pacientes acometidos com a ES torna-se um aspecto fundamental em seu acompanhamento, e o ecocardiograma, devido à alta disponibilidade e custo-efetividade, constitui a ferramenta mais utilizada para esse fim.

A avaliação cardiovascular seriada nos pacientes acometidos com a esclerose sistêmica torna-se um aspecto fundamental em seu acompanhamento, e o ecocardiograma, devido à alta disponibilidade e custo-efetividade, constitui a ferramenta mais utilizada para esse fim

Diante desse cenário, este artigo tem como objetivo elucidar as ferramentas ecocardiográficas às quais o reumatologista deve estar atento na avaliação rotineira para detecção das alterações cardiovasculares presentes em pacientes acometidos pela ES.

Acometimento primário do coração

Análise da função sistólica do VE

A análise da função sistólica do VE é expressa classicamente no ecocardiograma através da medida da fração de ejeção. Essa medida pode ser realizada sob metodologias diversas, sendo as duas mais consagradas o método de Teichholz e o método de Simpson. O primeiro método utiliza uma fórmula que considera apenas a medida do diâmetro diastólico e do diâmetro sistólico do VE. Como vantagem, o método de Teichholz goza de simplicidade técnica

e maior reprodutibilidade. Como desvantagem, por analisar apenas a movimentação de dois segmentos, o método ignora o papel das alterações segmentares da contratilidade.

Já o método de Simpson avalia o produto das duas áreas perpendiculares (janela apical quatro câmaras e apical duas câmaras), ou seja, o volume do ventrículo em diástole e em sístole. Sendo assim, é um método menos suscetível aos erros gerados pelas alterações segmentares de contratilidade, porém é mais complexo e demanda maior tempo de execução. Os valores para a fração de ejeção do VE são considerados alterados quando $< 52\%$ nas mulheres e 54% nos homens.³

Diante de uma redução de fração de ejeção na ES (compatível com disfunção sistólica do VE), as hipóteses de doença microvascular coronariana e fibrose miocárdica devem ser aventadas.

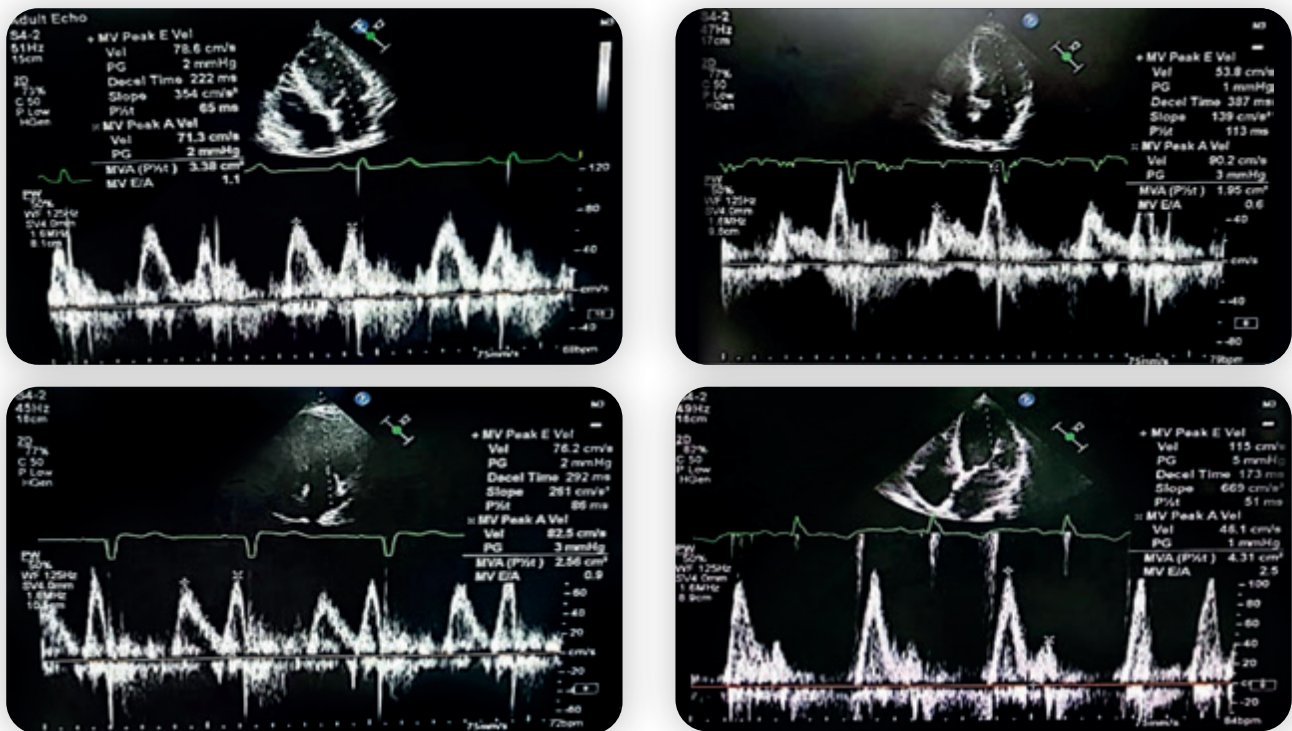
Análise da função diastólica do VE

A análise da função diastólica do VE é bastante complexa e tema de grandes debates. Como forma de simplificarmos sua abordagem, iremos subdividir seus aspectos fundamentais em quatro subtópicos: a relação E/A, a análise do *doppler* tecidual, o volume do átrio esquerdo e a velocidade do jato da regurgitação tricúspide.

Relação E/A

Essa relação é aferida através da análise pelo *doppler* pulsado do fluxo transvalvar mitral. Didaticamente, podemos entender que duas fases da diástole são as principais responsáveis pela condução do sangue dos átrios para os ventrículos: a onda E (enchimento rápido) e a onda A (contração atrial). Em uma diástole normal, a tendência é que a fase de enchimento rápido seja predominante ou que, pelo menos, ela corresponda a 80% da onda A. Sendo assim, o esperado é que a relação E/A seja de pelo menos 0,8.^{3,4} No outro extremo, caso essa relação seja desproporcionalmente alta ($> 2,0$), com a onda A embotada, poderemos constatar um padrão restritivo da diástole. A figura 1 exemplifica como a relação entre a onda E e a onda A podem demonstrar padrões da função diastólica.

Os pacientes com ES podem evoluir com cardiopatias restritivas devido ao processo de fibrose miocárdica e manifestarem o padrão restritivo da diástole, com relação E/A > 2 .



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 1. Análise do *doppler* transvalvar mitral demonstrando piora progressiva da disfunção diastólica do VE.

A análise da relação E/A, apesar de útil, deve ser acompanhada de outros parâmetros para que a disfunção diastólica do VE seja confirmada.

Doppler tecidual

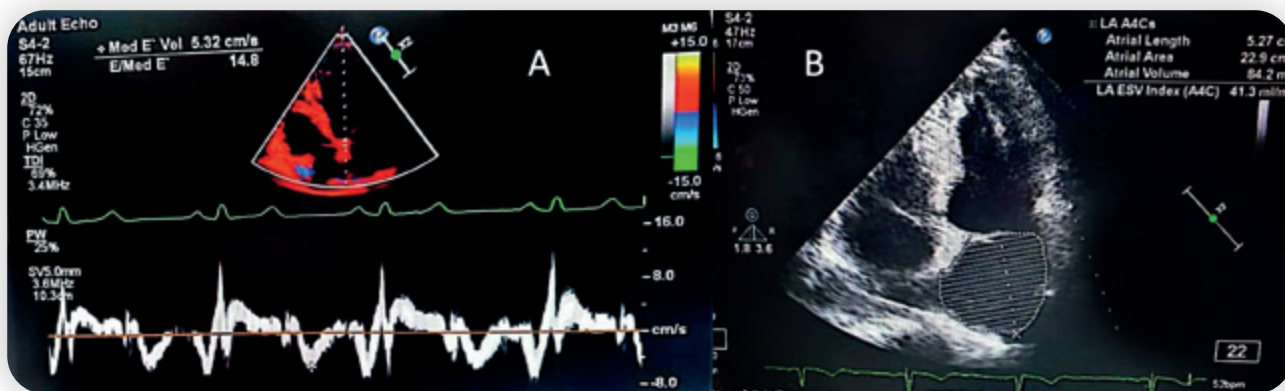
A metodologia de uso do *doppler* tecidual consiste na aferição do efeito *doppler* no tecido miocárdico (Figura 2A). Ao tratarmos da função diastólica, o ponto de interesse consiste em analisar o efeito *doppler* no tecido circunjacente ao anel valvar mitral. O raciocínio que deve nos envolver nesse sentido é o de que um coração normal, portanto complacente, ao receber o fluxo de sangue pela valva mitral, movimenta o tecido do anel mitral no sentido contrário ao fluxo, a fim de acomodar o volume que agora ocupará o VE. Sendo assim, as curvas representadas no *doppler* tecidual do anel mitral devem ter grande amplitude para que uma boa complacência seja constatada. Como o movimento do anel mitral segue em sentido oposto ao do fluxo, a onda E do fluxo transvalvar mitral gera uma onda E' no *doppler* tecidual, ao passo que a onda A gera uma onda A'. Com a finalidade de análise da função diastólica, convencionou-se utilizar os valores da onda E', que no anel mitral medial deve ser > 7 cm/s e no anel mitral lateral > 10 cm/s.^{3,4} Em caso de

cardiopatia restritiva na ES, espera-se a redução dos valores das ondas E', pela redução na complacência.

Além do valor absoluto da onda E', outro ponto fundamental a ser interpretado é a relação E/E'. A ideia por trás dessa relação é a de que há uma proporcionalidade entre o volume de fluxo que passa do átrio para o ventrículo e a movimentação do tecido ao redor do anel mitral. Quanto maior a relação E/E', menor será a movimentação do anel, portanto, pior será a complacência do ventrículo. Sendo assim, a relação E/E' é considerada normal < 8 e alterada > 14. Valores entre 8 e 14 são inconclusivos.^{3,4} Caso o ecocardiograma de pacientes com ES evidencie uma relação E/E' > 14, deve-se suspeitar de cardiopatia restritiva.

Volume do átrio esquerdo

O átrio esquerdo é a câmara cardíaca que mais sofre influência do aumento das pressões de enchimento do VE, devido à disfunção diastólica. Sendo assim, a medida de seu volume deve ser levada em consideração na análise da função diastólica do VE (Figura 2B). É considerado normal um volume indexado do átrio esquerdo de até 34 mL/m².^{3,4} Esse parâmetro tende a se alterar precocemente em qualquer forma de acometimento cardíaco pela ES.



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 2. Medidas da função diastólica do VE. **A)** Doppler tecidual; **B)** estimativa do volume atrial esquerdo.

Velocidade do jato de regurgitação tricúspide

Quando há disfunção diastólica do VE, uma consequência evidente é a sobrecarga venocapilar pulmonar, com posterior hipertensão pulmonar. A hipertensão pulmonar faz com que a pressão no VD se eleve e aumente o gradiente entre o VD e o átrio direito quando a valva tricúspide estiver fechada. Sendo assim, caso haja uma regurgitação tricúspide, a velocidade do jato regurgitante será tão maior quanto a pressão sistólica na artéria pulmonar (Figura 3). É considerado um valor alterado e, portanto, sugestivo de disfunção diastólica na ES, um jato de regurgitação tricúspide com velocidade $> 2,8$ m/s.^{3,4}

Diante de tantos parâmetros, a análise da função diastólica do VE nunca será determinada por apenas um componente, devendo-se associar os métodos para maior acurácia diagnóstica.^{3,4}

Acometimento secundário do coração (hipertensão pulmonar)

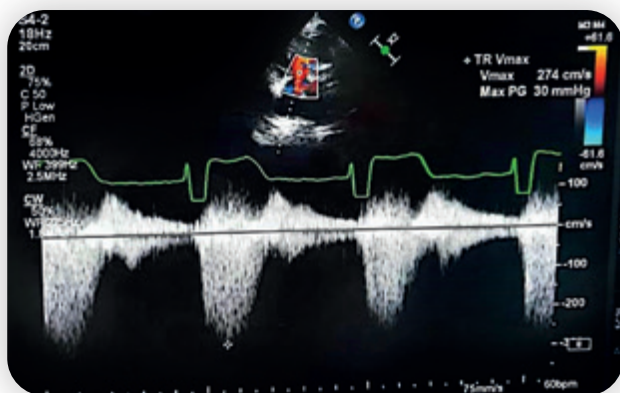
O ecocardiograma é também uma importante ferramenta de triagem na avaliação de pacientes com

suspeita de hipertensão pulmonar.⁵ Através dele, poderemos estimar as pressões da artéria pulmonar.

Estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar

Durante a sístole, a artéria pulmonar encontra-se aberta. Sendo assim, pela teoria dos vasos comunicantes, podemos estabelecer que a pressão na artéria pulmonar é a mesma pressão do VD. Quando há uma regurgitação tricúspide, o jato regurgitante migra do VD para o átrio direito, por haver um gradiente de pressão entre essas câmaras. A partir do gradiente da regurgitação tricúspide (calculado utilizando a equação de Bernoulli modificada), obtemos a estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar através da adição da pressão do átrio direito, que por sua vez é estimada através da medida pelo diâmetro e variabilidade da veia cava inferior.⁵

Quando há suspeita de hipertensão pulmonar na ES, espera-se que a estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) ao ecocardiograma encontre-se elevada (geralmente acima de 45 mmHg - figura 3). Nesse ponto, a análise da função sistólica e diastólica do VE podem nos auxiliar na interpretação final deste achado:



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 3. Avaliação do jato de regurgitação tricúspide e estimativa da PSAP.

Além da quantificação da cavidade, a função do VD pode ser mensurada através de quatro parâmetros principais: excursão do plano anular tricúspide, onda S', variação fracional da área e strain de VD

caso exista disfunção sistólica ou diastólica significativa do VE, podemos estar diante de uma hipertensão pulmonar pós-capilar (grupo 2), causada pela insuficiência ventricular esquerda, do contrário, o diagnóstico mais plausível é de hipertensão arterial pulmonar (grupo 1).

Além disso, esse aumento na PSAP pode ser transmitido retrogradamente para o VD, que pode evoluir com falência. A análise da função sistólica do VD será discutida a seguir.

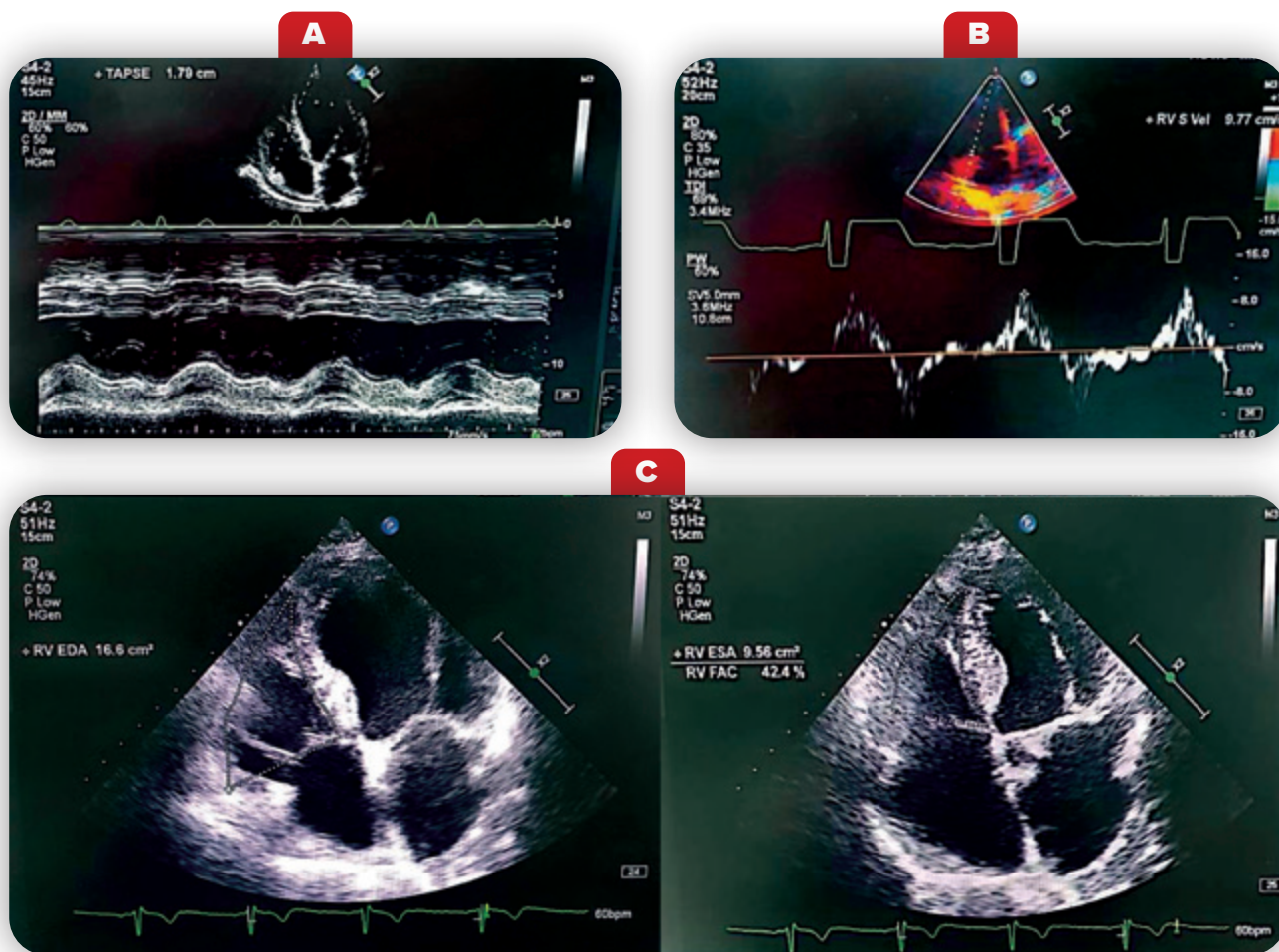
Análise do VD

A principal repercussão da hipertensão pulmonar no coração é a dilatação com posterior disfunção do VD. Sendo assim, o primeiro parâmetro a se alterar deve ser o tamanho da cavidade do VD. Quando sua dimensão supera a do VE, já há um sinal evidente de sobrecarga. Essa sobrecarga pode se manifestar também pelo rechaço do septo interventricular em direção ao VE. A descrição de sobrecarga do VD em um paciente com ES eleva a suspeita de hipertensão pulmonar.

Além da quantificação da cavidade, a função do VD pode ser mensurada através de quatro parâmetros principais: excursão do plano anular tricúspide (TAPSE, do inglês *tricuspid annular plane systolic excursion*), onda S', variação fracional da área (FAC, do inglês *fractional area change*) e *strain* de VD. As figuras 4 e 5 exemplificam esses parâmetros. Quando esses parâmetros se encontram rebaixados, a interpretação é de que existe uma redução da força contrátil da musculatura do VD, indicando disfunção sistólica.

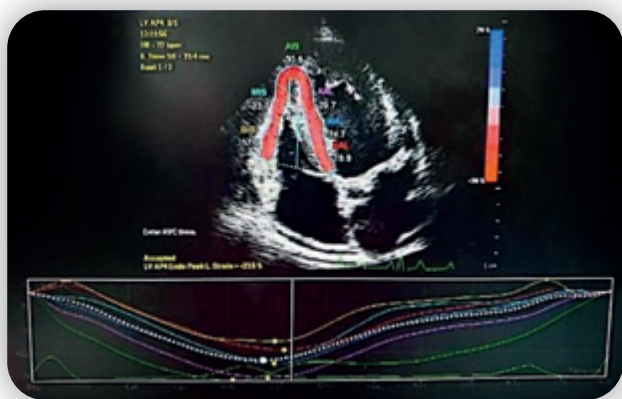
TAPSE

A TAPSE é a medida da movimentação do anel tricúspide lateral. Quando a função do VD está preservada, é provável que o anel tricúspide lateral mantenha uma boa movimentação. A TAPSE é medida através do modo M, registrando a maior variação do anel tricúspide lateral no ciclo cardíaco. O valor considerado normal é > 17 mm.^{3,5}



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 4. Avaliação da função sistólica do VD. **A)** TAPSE; **B)** onda s'; **C)** FAC do VD.



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 5. Avaliação do *strain* do VD.

Onda S´

O raciocínio que envolve a aferição da onda S´ é o mesmo da TAPSE, com a diferença de que se usa o *doppler* tecidual para medir a movimentação sistólica do anel tricúspide lateral. O valor considerado normal para essa medida é $> 9,5$ cm/s.^{3,5}

FAC

A FAC é o termo utilizado para aferirmos a mudança fracional da área do VD entre a sístole e a diástole. Para sua execução, na janela apical quatro câmaras, a área do VD é medida na diástole e na sístole, sendo considerado um valor normal quando $> 35\%$.³ A vantagem da FAC sobre os outros dois métodos citados anteriormente consistem em não utilizar apenas uma região do VD (anel tricúspide lateral) para estimar toda a sua função.

Deformidade do VD - *strain* da parede livre do VD

A medida da deformidade miocárdica pode ser aferida pela técnica *speckle tracking*, que nos fornece um valor para o *strain* da parede livre do VD. Essa medida traduz uma característica da célula miocárdica saudável, que é a sua capacidade de

deformação. Quanto mais negativo o valor do *strain*, mais deformável é a célula. Consideram-se como normais valores um *strain* da parede livre do VD $< -20\%$.

Conclusão

O diagnóstico precoce é a chave da condução das afecções cardíacas na ES.¹ O ecocardiograma é uma ferramenta extremamente útil e disponível, fornecendo diversos dados relevantes acerca do diagnóstico e acompanhamento dos pacientes portadores da ES. Diante de achados como disfunção sistólica e/ou diastólica do VE, a hipótese de acometimento primário do miocárdio deve ser aventada. Quando houver sinais de sobrecarga do VD, disfunção do VD e/ou hipertensão pulmonar, a probabilidade de acometimento secundário torna-se mais factível. Ao médico assistente cabe reconhecer os parâmetros que devem ser avaliados, uma vez que o exame é examinador dependente e carece de treinamento e atualização frequentes.

Referências

1. Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World J Cardiol.* 2014;6(9):993-1005.
2. Dinser R, Frerix M, Meier FM, Klingel K, Rolf A. Endocardial and myocardial involvement in systemic sclerosis--is there a relevant inflammatory component? *Joint Bone Spine.* 2013;80(3):320-3.
3. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14.
4. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314.
5. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Bida M, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618-731.

HEADLINES

Achiles de Almeida Cruz Filho

Doutor e Livre-Docente em Reumatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FMUFMG)

GOUT AND EXCESS RISK OF SEVERE SARS-COV-2 INFECTION AMONG VACCINATED INDIVIDUALS: A GENERAL POPULATION STUDY

Arthritis Rheumatol. 2022.

Grupo internacional estuda relação entre gota e *coronavirus disease 2019* (covid-19), baseado em registro britânico, durante dois anos. Estimados *rate difference* (RD) e *hazard ratio* (HR) em indivíduos com covid-19 e desfechos graves, em grupos com gota versus indivíduos sem gota. Constatou-se que, entre pessoas vacinadas, ocorreram 1.955 casos de covid-19 (4,68 por 1.000) com gota e 52.468 casos (3,76 por 1.000) sem gota. A HR foi de 1,24. Diagnóstico de gota também foi associada a maior índice de hospitalização e morte, com HR de 1,36. Mulheres tinham índice ainda maior, de 1,55 para hospitalização e morte. Autores informam, ainda,

que associações similares ocorreram entre pessoas não vacinadas.

Comentários: é curiosa essa informação, que certamente é a 1.^a na literatura a respeito de gota e covid-19. Para nós da reumatologia, interessa, na medida em que a infecção, embora superada em sua fase mais grave, continua a ocorrer e a levar ao êxito letal. Conclusão prática é que se deveria insistir na necessidade da vacinação para pacientes gotosos, argumentando que eles portam maior risco, especialmente as mulheres.

ONE-THIRD OF EUROPEAN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS REACH PAIN REMISSION WITH ROUTINE CARE TUMOR NECROSIS FACTOR INHIBITOR TREATMENT

J Rheumatol. 2022.

Grupo europeu avalia índice de casos de espondiloartrite axial (EpA-ax) que chega à remissão, com tratamentos pelos antifatores de necrose tumoral alfa (anti-TNF α), comparando pacientes com casos de espondiloartrite axial não radiográfica (EpA-ax-nr) e baseados em 15 registros europeus, totalizando 19.498 pacientes. Foram registrados os escores de *patient related outcomes* (PROs) para dor, fadiga e avaliação global do paciente, além de índice de atividade da espondilite anquilosante de Bath (BASDAI, do inglês *Bath ankylosing spondylitis disease activity index*) e *Bath ankylosing spondylitis functional index* (BASFI), calculados nos meses 6, 12 e 24. Resultados mostraram que, seis meses após início do tratamento, a dor havia se reduzido em 60% nos pacientes sob tratamento. Dados similares ocorreram com fadiga, BASDAI, BASFI e Health Assessment Questionnaire (HAQ). Melhores PROs foram constatados após o 1.^o anti-TNF α , comparados com o 2.^o e o 3.^o. Pacientes com espondilite anquilosante (EA) (n = 3.281) tiveram resultados melhores do que com axSpA/EpA-ax-nr (n = 993). Índice de eficácia de Lund em seis meses para fadiga, BASDAI, BASFI e HAQ

foram de 39%, 34%, 35% e 48%. Conclui-se que pacientes com EpA-ax, iniciando tratamento com anti-TNF α , evoluíram com claro índice de remissão PRO, que foi mais pronunciado após o 1.^o tratamento e naqueles casos que preenchem critérios de NY.

Comentários: com enorme casuística estudada, presente trabalho mostra que remissão em casos de EpA-ax, usando anti-TNF α , é de cerca de 1/3 dos pacientes, embora número bem superior refira melhora. Mostra, ainda, dado prático importante: a melhora é mais pronunciada após o 1.^o tratamento. Em outras palavras, não devemos esperar que a 2.^a ou 3.^a droga venha a propiciar resultados melhores. Isso já sabemos ser verdadeiro também para artrite reumatoide (AR): ficar trocando de biológicos nem sempre significa sucesso. Outro dado relevante é que a remissão só é alcançada em cerca de 1/3 dos casos, no que coincide também a AR. Mas não nos esqueçamos que, embora a remissão seja o objetivo maior, chegar à doença de baixa atividade também é meta válida.

EFFECTS OF BEDTIME VERY LOW DOSE CYCLOBENZAPRINE ON SYMPTOMS AND SLEEP PHYSIOLOGY IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA SYNDROME

J Rheumatol. 2011;38:2653-63.

Grupo canadense revisita um antigo tratamento de fibromialgia (FM), com ciclobenzaprina, reavaliando efeitos da droga em doses bem baixas sobre alterações e fisiologia do

sono, assim como o sono não reparador, escala hospitalar de ansiedade e depressão (HAD) das anomalias eletroencefalográficas do sono alfa não REM. Selecionados 36 pacientes

com FM, que foram estudados por oito semanas com controle de placebo e a droga, na dose de 1-4 mg administrados à noite. Avaliados sintomas como dor, fadiga, nível de humor e alterações do eletroencefalograma (EEG) do sono no período basal em 2, 4 e 8 semanas. Constatou-se ao final do período, no grupo que usou a droga, redução da dor, do dolorimento difuso, do escore HAD de depressão e da fadiga, tanto subjetiva, quanto objetiva. No grupo placebo

(n = 18), não houve alteração desses parâmetros. Conclui-se que dose bem baixa de ciclobenzaprina melhorou sintomas da FM de níveis de humor.

Comentário: resultado deveras interessante, mostrando que doses baixas da ciclobenzaprina, inferior àquelas que habitualmente usamos, são de valia no tratamento de FM. Droga de baixo custo e fácil acesso pode ser mais valorizada, agora com doses menores do que aquelas até então usadas.

RISK FACTORS FOR DEMENTIA IN PATIENTS WITH INCIDENT RHEUMATOID ARTHRITIS: A POPULATION-BASED COHORT STUDY

J Rheumatol. 2023;50:48-55.

Autores norte-americanos avaliam risco de demência em pacientes com artrite reumatoide (AR), em que foram avaliados moradores de mais de 50 anos de idade em oito condados de Minnesota, entre 1980 e 2014. Não foram incluídos pacientes que já mostrassem sintomas de demência antes da inclusão no estudo. Avaliados 886 casos com AR, com média de 65,1 anos de idade. Ajustados dados para idade, sexo, data de início da AR, idade avançada no início da AR, nódulos reumatoides, hipertensão arterial, inchaço de grandes articulações, patologia cardiovascular (CV), acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), ansiedade e depressão, todos se mostraram como fator de risco para demência. Concluem autores que, à parte de idade, hipertensão, depressão e ansiedade, reconhecidos como fatores de risco para demência, a AR clinicamente ativa e presença de doença CV foram associados com elevado risco de demência entre portadores de AR.

Comentários: com aumento da vida média das pessoas, a demência tem se tornado um problema socioeconômico-familiar cada vez mais grave. Independente dos fatores de risco clássicos, presente estudo mostra que AR ativa foi associada com alto risco de demência. Mais uma razão para todo esforço no sentido de controlar a doença. Estudo anterior (Sangha S, et al. Cureus. 2020;12[4]:e7855) avalia que a inflamação da AR e os medicamentos usados elevam o risco de demência, mas que os antifatores de necrose tumoral alfa (anti-TNF α) podem reduzir esse risco. Outro trabalho (Desai RJ, et al. JAMA. 2022;5[4]:e226567) levanta hipótese de que bloqueadores de citocina, como anti-TNF α ou inibidores de janus quinase (JAK) atenuariam risco de demência. Seria, assim, mais um efeito favorável dessas drogas anticitocinas que passaram a ser usadas em nosso cotidiano da AR.

NA REUMATOLOGIA CONTE COM  HUMIRA^{AC} PARA:
 adalimumabe
 destination you

Espondilite Anquilosante (EA)

RESPOSTA RÁPIDA: 58,2% dos pacientes alcançaram ASAS 20 em 12 semanas.²

RESPOSTA SUSTENTADA: 89% atingiram ASAS 20 após 5 anos.³

Artrite Psoriásica (APS)

EFICÁCIA: Redução de **40%** da dor pelo EVA em apenas 4 semanas.

Redução rápida e sustentada da dor ao longo de 9 anos em estudo de vida real.⁴

RESPOSTA RÁPIDA NO SCORE ACR: 58% de resposta ACR20 na semana 12 de tratamento.⁵

* Na análise observada | **Referências:** 1. Bula do produto HUMIRA^{AC} (adalimumabe): AbbVie. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/afilia_bula/index.asp 2. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2006;54(7):2136-46. 3. Sieper J, Van der Heijde D, Dougados M, et al. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis Ann Rheum Dis. 2012;71:700-6. 4. Chiricozzi A, Zangrilli A, Bavetta M, Bianchi L, Chimentì S, Saraceno R. Real-life 9-year experience with adalimumab in psoriasis and psoriatic arthritis: results of a single-centre, retrospective study. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2017;31(2):304-311. 5. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2005;52(10):3279-3289.

Contraindicações/Interações medicamentosas: Assim como observado com outros antagonistas de TNF, foram relatados casos de tuberculose associados ao HUMIRA^{AC} (adalimumabe). A administração concomitante de antagonistas de TNF e abatacepte tem sido associada a aumento do risco de infecções, incluindo infecções sérias, quando comparada a antagonistas de TNF isolado.

Material destinado exclusivamente a profissionais prescritores da área da saúde. Todos os Direitos reservados. Este material é protegido por D. Autorais e por outras Leis de proteção de propriedade intelectual. Qualquer reprodução total ou parcial, alteração, compartilhamento ou uso impróprio deste conteúdo sem autorização prévia da empresa é expressamente proibido. Esta página é parte integrante do material BR-HUM-220047 não devendo ser interpretada/utilizada de forma isolada. Material aprovado e disponibilizado em Agosto/2022. BR-HUM-220047.

Escaneie o QR Code para acessar a mini bula do produto Humira^{AC} (adalimumabe):



abbvie



AbbVie Line
Central de Atendimento
0800 022 2843
www.abbvie.com.br

CAN PATIENTS WITH CONTROLLED RHEUMATOID ARTHRITIS TAPER METHOTREXATE FROM TARGETED THERAPY AND SUSTAIN REMISSION? A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

J Rheumatol. 2023;50:36-47.

Grupo americano avalia, em revisão da literatura, possibilidade da redução da dose de metotrexato (MTX), mantendo-se caso em remissão. Selecionados dez trabalhos, que estudaram 2 mil casos de artrite reumatoide (AR), tratados com MTX associados a antifator de necrose tumoral alfa (anti-TNF α), tocilizumabe (TOCI), abatacepte (ABA) e tofacitinibe (TOFA). *Follow-up* foi de 3 a 18 meses, chegando até a três anos em um estudo. Resultados mostraram

que casos que reduziram dose de MTX tinham 10% menos chances em manter remissão sustentada.

Comentário: em casos de AR que entraram em remissão com uso de MTX + imunobiológicos, diversos autores têm preferido reduzir o biológico pelo alto custo e efeitos colaterais eventualmente mais sérios. Neste presente estudo, foi avaliada redução do MTX, mantendo-se a remissão na grande maioria dos casos. Nos casos em que remissão se sustente, seria possível tentar redução cuidadosa das duas drogas.

MANAGEMENT OF PERIPHERAL ARTHRITIS IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS: AN UPDATED LITERATURE REVIEW INFORMING THE 2021 GRAPPA TREATMENT RECOMMENDATIONS

J Rheumatol. 2023;50:119-30.

Grupo internacional, que inclui nossa Cláudia Goldenstein-Schainberg, estuda revisão, evidência e segurança de terapêuticas para a artrite periférica da artrite psoriásica (APs), para as recomendações revisadas do Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) de 2021. Revisitos 69 estudos randomizados controlados (RCTs), que gerou as seguintes conclusões. Para casos *naïve*, são fortemente recomendadas as drogas modificadoras da doença sintéticas convencionais (csDMARDs) (metotrexato [MTX], sulfassalazina [SSZ] e leflunomida [LEF]), enfatizando necessidade de avaliação regular e escalonamento de doses precoces, para se conseguir objetivo terapêutico. Também são fortemente recomendadas drogas biológicas modificadoras da doença (bDMARDs) (antifator de necrose tumoral alfa

[anti-TNF α], anti-interleucina [anti-IL] 17,12/23 e 23 e inibidores de janus quinase [JAK]). As bDMARDs são fortemente recomendados para casos refratários às csDMARDs. Para casos que já usaram biológicos, recomenda-se um 2.^o anti-TNF α ou inibidores de IL ou JAK. Evidência de suporte não farmacológico é baixa, mas é recomendada atividade física, cessar tabagismo e dieta para controle ponderal.

Comentário: essas recomendações do GRAPPA, embora válidos para 2021, só foram publicados no J. Rheumatol. em janeiro de 2023. Na realidade, não são muito diferentes do que aplicamos em nossa rotina. Enfatizar que, para casos *naïve*, as csDMARDs são a 1.^a opção. De qualquer maneira, conhecer as recomendações do GRAPPA nos dá mais segurança em nossa conduta diária.

RISK OF MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR AND VENOUS THROMBOEMBOLISM EVENTS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS EXPOSED TO JAK INHIBITORS VERSUS ADALIMUMAB: A NATIONWIDE COHORT STUDY

Ann Rheum Dis. 2023;82(2):182-8.

Pesquisadores franceses estudam risco de eventos cardiovasculares (CV) e de tromboembolismo em pacientes com artrite reumatoide (AR) expostos a inibidores de janus quinase (JAK), comparados com usuários de adalimumabe (ADA), em estudo que se baseou no registro nacional francês. Estudados 15.385 pacientes registrados entre julho de 2017 e maio de 2021, sendo 8.481 expostos ao tratamento. Durante *follow-up*, constatados 54 e 35 casos de *major*

adverse cardiovascular events (MACEs) nos grupos expostos e não expostos e de 75 e 32 *venous thromboembolism* (VTEs), respectivamente. Resultados foram consistentes apenas para pacientes com ≥ 65 anos de idade, com pelo menos um fator de risco CV. Autores concluem que ocorre risco aumentado de MACEs e VTEs em pacientes iniciando inibidores de JAK versus ADA, incluindo pacientes com risco CV alto.

VENOUS THROMBOEMBOLISM WITH JAK INHIBITORS AND OTHER IMMUNE-MODULATORY DRUGS: A SWEDISH COMPARATIVE SAFETY STUDY AMONG PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Annals of the Rheumatic Diseases. 2023;82:189-97.

Autores suecos do Instituto Karolinska avaliaram incidência de *venous thromboembolism* (VTEs) em pacientes com artrite reumatoide (AR) tratados com inibidor de

janus quinase (JAKi) ou outras drogas biológicas, também baseados no registro nacional sueco, entre 2010 e 2021. No período, foram iniciados 32.737 tratamentos. A meta era

avaliar 1.º VTE durante *follow-up*, assim como tromboembolismo pulmonar (TEP) e tromboembolia venosa profunda (TVP). Constatados 559 episódios de VTE. Incidência foi de 5,15 por 1.000 pessoas-ano para usuários do inibidor do fator de necrose tumoral (TNFi), de 5,86 para usuários de JAKi e de 3,28 para população em geral. O *hazard ratio* (HR) ajustado de VTEs para usuários de JAKi versus TNFi foi de 1,73. Autores concluem que pacientes com AR tratados com JAKi mostram risco aumentado de VTEs comparados com casos que usaram outras drogas biológicas modificadoras da doença (bDMARDs).

Comentário (para os dois últimos resumos): dois trabalhos europeus, francês e sueco, baseados em seus registros nacionais, mostraram aumento de VTEs em pacientes com AR que foram tratados com JAKi. Esse aumento foi maior para casos com pacientes em idade \geq 65 anos e com pelo menos um risco cardiovascular (CV). Em princípio, não são dados novos. Resultados confirmam estudos anteriores que mostram aumento do risco CV de JAKi. Desta maneira, a prescrição de um bDMARD ou JAKi no tratamento da AR, esse efeito colateral deverá ser considerado, especialmente se o paciente for portador de algum fator de risco CV.

BELIMUMAB USE DURING PREGNANCY: A SUMMARY OF BIRTH DEFECTS AND PREGNANCY LOSS FROM BELIMUMAB CLINICAL TRIALS, A PREGNANCY REGISTRY AND POSTMARKETING REPORTS

Ann Rheum Dis. 2023;82(2):217-25.

Grupo internacional, com a participação de nosso Roger Levy (pela GSK), avalia uso do belimumabe (BEL) durante gravidez, abordando: má-formações, perda fetal, registros da gravidez e relatos *postmarketing*, com base nos *trials* clínicos com BEL e no *belimumab pregnancy registry* (BPR) até março de 2020. Estudadas 319 gestações com evolução conhecida (descartadas terminações eletivas), constatou-se que 223 casos chegaram a parto com feto vivo, onde foram detectados 4/72 (5,6%) defeitos fetais em mulheres que usaram BEL durante gestação e 0/9 em gestações expostas a placebo em 18 *trials* clínicos, assim como 10/46 gestações expostas ao BEL no BPR. Não se constatou um padrão consistente de defeitos fetais. Perda fetal (excluindo-se terminações eletivas da gravidez) foi constatada em

31,8% dos casos expostos ao BEL e em 43,8% do grupo placebo. Autores concluem que a limitação dos dados publicados sobre uso do BEL em mulheres grávidas, do pequeno número de gestações expostas à droga e presença de fatores de confusão impedem recomendações relativas a má-formações e perda fetal com uso de BEL durante gestação.

Comentário: vê-se pelos resultados acima que ainda não se pode ter segurança do uso de BEL na gravidez, por isso surge a necessidade de se discutir tema com pacientes lúpicas, em uso da medicação, que desejarem conceber. Perda fetal maior no grupo controle poderia sugerir ação do BEL no controle da doença, porém aumento do número de má-formações impõe toda prudência.

TREATMENT WITH BIOLOGICAL THERAPY IS ASSOCIATED WITH FASTER RECOVERY AND LOWER FREQUENCY OF TREATMENT SWITCH AMONG RHEUMATIC PATIENTS WITH CHIKUNGUNYA FEVER

Adv Rheumatol. 2022;62(1):44.

Pesquisadores brasileiros estudam relação entre imunobiológicos e evolução dos casos de Chikungunya, baseados em 105 pacientes que usavam drogas modificadoras da doença (DMARDs) (84 com artrite reumatoide [AR], 7 com espondilite anquilosante [EA] e 4 com artrite psoriásica [APs]). Em pacientes que usavam DMARDs sintéticas convencionais (csDMARDs), seropositividade para Chikungunya foi de 57,4% e com drogas biológicas modificadoras da doença (bDMARDs) foi de 47,6%. Casos que usavam exclusivamente csDMARDs mostraram maior frequência de sintomas articulares acima de três meses e tiveram que migrar de tratamento com mais frequência do que casos que usavam bDMARDs. Autores concluem que entre

pacientes com Chikungunya, os que usavam bDMARDs tinham sintomas articulares por menos tempo e necessitaram menos vezes de mudar para outro tratamento.

Comentário: esse trabalho brasileiro, “com cores locais”, mostra que pacientes que usavam bDMARDs para patologia reumática tiveram formas mais leves da virose. Sabemos que a artrite pode se cronificar, acima de três meses, em um percentual significativo de pacientes com o Chikungunya. Presente estudo, com 105 casos, evidência o efeito benéfico que os bDMARDs podem mostrar. Essa virose continua a ser prevalente em certas áreas do Brasil e merece uma atenção especial também do reumatologista.

Esclerose sistêmica e o trato gastrointestinal -

O que o reumatologista precisa saber?



Leandro Lima da Silva

Médico Formado pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF); Especialista em Clínica Médica e Gastroenterologia pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) e Endoscopia Digestiva pelo Hospital Universitário da UFJF (HU-UFJF); Preceptor do serviço de Medicina Interna do HU-UFJF

Lara Fiuza Soares

Médica formada pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio); Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Universitário da UFJF (HU-UFJF)

Introdução

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune rara, com prevalência estimada na população brasileira de 105,6 casos/milhões de habitantes¹ e multisistêmica, com envolvimento cutâneo, cardiopulmonar, renal e do trato gastrointestinal (TGI).² O TGI responde pelo sítio mais prevalente de acometimento interno.²⁻⁴

As complicações do TGI, além da grande morbidade, estão diretamente relacionadas a 6% a 12% dos óbitos, e o tratamento atual é incapaz de interromper a natureza progressiva da doença.^{4,5}

A abordagem multidisciplinar das manifestações do TGI da ES é fundamental, integrando a reumatologia, gastroenterologia, nutrição, fisioterapia e odontologia.⁶

O objetivo desta revisão é elucidar as principais complicações da ES no TGI, com ênfase em aspectos da fisiopatologia, sintomatologia e manejo clínico.

Fisiopatologia

A ES caracteriza-se por aumento de deposição de matriz extracelular na pele e órgãos internos, associada a distúrbio da angiogênese e vasculopatia generalizada.

Uma das hipóteses do envolvimento do TGI inclui a sequência de eventos a seguir: disfunção neuronal, deflagrada por deposição de colágeno com compressão de nervos e lesões fibroproliferativas em pequenas artérias e arteríolas da *vasa nervorum*, disfunção e atrofia da musculatura lisa, estágio em que a maioria dos pacientes é sintomática e, por fim, fibrose, marcada pela refratariedade terapêutica.^{1,3}

Outros mecanismos potencialmente implicados incluem: (A) alterações da via de sinalização do fator de transformação do crescimento beta (TGF- β), capaz de induzir fibrose na parede intestinal e dismotilidade



em modelos murínicos;² depleção da atividade imunomodulatória das adiponectinas na mucosa gástrica;⁷ e ação inibitória do autoanticorpo anti-receptor muscarínico 3 (M3-R).^{3,4,6}

Apresentação clínica, propedêutica e terapêutica

Boca

A fibrose perioral induz a redução da distância interincisal, característica da microstomia. A xerostomia, presente em até 68%, deve-se à síndrome *sicca* e predispõe à doença periodontal. A retração de partes moles da face promove disfunção temporomandibular, reabsorção dos processos alveolares da maxila e necrose de mandíbula.^{3,5} A microstomia e xerostomia devem ser abordadas com hidratação oral, cuidados odontológicos e emprego de saliva artificial. A reabilitação orofacial mostrou-se de ganho limitado no médio prazo, não devendo ser indicada rotineiramente.^{3,6}

Esôfago

A esofagopatia, presente em até 90% dos casos, apresenta-se com disfagia, pirose, regurgitação ácida e alimentar. Deve-se à hipoperistalse nos 2/3 inferiores do órgão e redução do tônus do esfíncter esofágico inferior (EEI), propiciando a esofagite erosiva em 66% dos pacientes.^{2,3,6} A progressão do quadro gera encurtamento do órgão e formação de hérnias hiatais.

As complicações da esofagopatia incluem estenose esofágica, presente em até 29% dos pacientes e esôfago de Barrett, com frequência entre 12,7% e 37%. O adenocarcinoma esofágico é considerado raro na ES. Ambas podem ser tratadas endoscopicamente com sessões de dilatações e terapias ablativas, respectivamente.⁸

Entre as complicações extraesofágicas, destaca-se o papel da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) na progressão de doença intersticial pulmonar, a partir de microaspirações recorrentes.^{3,5,9}

A endoscopia digestiva alta (EDA) é o exame da escolha para afastar diagnósticos diferenciais e

O envolvimento do TGI na ES tem alta prevalência e pode acarretar complicações graves, além de impactar significativamente na qualidade de vida dos pacientes

complicações.^{2,3} A manometria de alta resolução é o padrão-ouro para avaliação da peristalse e tônus do EEI.^{3,9,10} A pHmetria tem seu principal papel na avaliação da eficácia dos inibidores da bomba de prótons (IBPs) no manejo da DRGE.

As orientações dietéticas-comportamentais para a esofagopatia da ES são semelhantes às destinadas à DRGE.

Os IBPs devem ser empregados para tratamento da DRGE e suas complicações, sendo frequente a refratariedade terapêutica, com necessidade de dose dobrada, associação com antagonistas H₂, sucralfato e procinéticos.^{4,6} O vonoprazan, inibidor da ATPase de H⁺/K⁺, apresenta intensa capacidade de supressão ácida e potencial terapêutico em casos de ES com DRGE refratária.¹¹

Estômago

A gastroparesia, caracterizada por náuseas, vômitos, plenitude pós-prandial, saciedade precoce, distensão e dor abdominal, tende a apresentar evolução.^{2,3}

A EDA é uma ferramenta de primeira linha e tem por objetivo principal a exclusão de obstrução da via de saída gástrica. Recomenda-se, antes da introdução de procinéticos, a cintilografia de esvaziamento gástrico para confirmação diagnóstica.^{2,3,6}

O manejo da gastroparesia inclui dieta fracionada, pobre em gorduras e resíduos. A metoclopramida é recomendada em dose máxima de 15 mg até três vezes ao dia. Outros procinéticos, como a domperidona e bromoprida, são considerados *off-label*. Vias alternativas de alimentação, como gastrostomia e jejunostomia, podem ser considerados em casos refratários.²

A ectasia vascular do antro gástrico (GAVE, do inglês *gastric antral vascular ectasia*), com aspecto típico de “estômago em melancia”, é causa frequente de anemia ferropênica, embora possa ser causa de hemorragia digestiva alta.

A GAVE guarda correlação com crises renais esclerodérmicas, presença de anticorpos anti-RNA polimerase III e ausência de anticorpos antitopoisomerase I.^{6,10} O tratamento da GAVE é endoscópico, obtendo-se eficácia com a coagulação com plasma de argônio.^{2,3}

Intestino delgado

O envolvimento do intestino delgado na ES pode ser sintetizado em duas síndromes principais:^{3,6,10} supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO, do inglês *small intestinal bacterial overgrowth*) e pseudo-obstrução intestinal crônica (CIPO, do inglês *chronic intestinal pseudo-obstruction*).

O SIBO acomete até 50% dos pacientes com ES. O aumento da população bacteriana se deve à inibição da secreção gástrica e a hipomotilidade do delgado. Os sintomas incluem diarreia mal-absortiva, hipovitaminose B12 e a deficiência de vitaminas lipossolúveis.

O padrão-ouro para o diagnóstico é a cultura do aspirado jejunal, mas na prática clínica, a preferência é pelos testes respiratórios, com sensibilidade de 60% e especificidade de 80%. Os testes são baseados na oferta de glicose ou lactose para a fermentação bacteriana, com monitorização seriada do hidrogênio e/ou metano exalados, subprodutos do metabolismo bacteriano. Na ausência de acesso aos recursos propedêuticos, a terapia antimicrobiana de prova é razoável,³ com duração de 14 a 21 dias, tendo-se como principais opções terapêuticas a rifaximina, fluoroquinolonas, metronidazol, tetraciclina, doxiciclina e amoxicilina-clavulanato e rifaximina.^{2,3,6} A suplementação com probióticos pode aliviar sintomas, porém carece de evidências robustas.^{2,6}

A CIPO, presente em até 25% dos pacientes com ES, caracteriza-se por dilatação acentuada de alças do intestino delgado na ausência de fator mecânico em exame seccional de imagem.² Marca mau prognóstico, com mortalidade de 50% e 8,5 anos,^{3,6} demandando hospitalizações para repouso intestinal e alimentação parenteral.³ Procinéticos como metoclopramida e eritromicina, em combinação ao octreotida, podem ser utilizados.^{2,4,6}

Cólon, reto e ânus

O envolvimento colônico está presente em até 50% dos pacientes com ES e o anorretal em até 70%. As manifestações predominantes são constipação intestinal, secundária à dismotilidade colônica e embotamento do reflexo gastrocólico e incontinência fecal. Entretanto, podem estar presentes prolapso retal, tenesmo, dor evacuatória e hemorragia

digestiva baixa. As complicações incluem diverticulose, megacólon, volvo, pseudo-obstrução, impactação fecal e ulceração estercoral.¹²

O manejo da constipação intestinal pauta-se nas medidas dietéticas-comportamentais, mas esbarra na limitação à ingestão de resíduos pela gastroparesia. O emprego de laxativos osmóticos pode ser necessário, com preferência para o polietilenoglicol em detrimento da lactulose, pelo potencial de agravamento da distensão abdominal. A prucaloprida, um agonista do receptor 5-hidroxitriptamina 4 (5-HT₄), é considerada promissora no manejo dos sintomas do TGI relacionados a ES, em especial a constipação intestinal, refluxo e *bloating*.¹³

O envolvimento anorretal gera grande morbidade e redução da qualidade de vida.^{2,3,12} O toque retal digital, combinado com a manobra de Valsalva, permite a avaliação do tônus basal do esfíncter anal e a elucidação de assinergia anorretal. A manometria anorretal de alta resolução, por sua vez, é o exame de escolha, sendo ainda disponível a defecografia por ressonância.¹²

A incontinência fecal não é motivo para subtratamento da constipação intestinal. O treinamento anorretal fisioterápico, empregando *biofeedback*, é a modalidade mais estudada. A estimulação sacral pode ser utilizada em casos graves ou refratários.^{2,4,10}

Fígado e vias biliares

A manifestação hepática mais frequente da ES é a colangite biliar primária (CBP), com prevalência entre 2% e 22%. A condição é suspeita especialmente em mulheres, a partir da 4.^a década de vida, com prurido, fadiga ou colestase bioquímica, com aumento da fosfatase alcalina > 1,5 vez o limite superior da normalidade e aumento da imunoglobulina M (IgM).

O principal marcador sorológico é o anticorpo anti-mitocôndria M3 (MIT3). Anticorpos antinucleares são

encontrados na maioria dos pacientes, sendo que dois padrões são considerados específicos: padrão pontilhado nuclear, com alvo no antígeno Sp100 e padrão de envelope nuclear, com alvo no antígeno gp210.

A progressão da CBP para hepatopatia terminal na vigência de ES tende a ser mais lenta e de melhor prognóstico do que nos casos de CBP não sobrepostos a ES.^{3,10}

A CBP, assim como na etiologia primária, deve ser tratada com ácido ursodesoxicólico, na dose de 13 a 15 mg/kg/dia, em dois a quatro tomadas diárias.^{3,10}

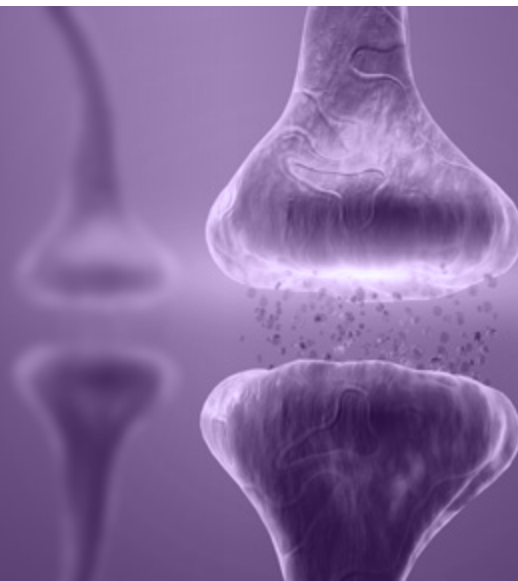
Tratamento específico

O impacto do uso de imunossupressores (metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetila e ciclosporina) na evolução das manifestações do TGI é incerta. Estudo multicêntrico conduzido por Richard et al. em 2021, com seguimento de 10 a 12 anos, alocou 762 pacientes com ES nos três primeiros anos da doença. A frequência de eventos do TGI considerados graves, como mal-absorção, pseudo-obstrução e/ou desnutrição, não foi impactada de forma significativa, porém mais estudos são necessários.¹⁴

Conclusão

O envolvimento do TGI na ES tem alta prevalência e pode acarretar complicações graves, além de impactar significativamente na qualidade de vida dos pacientes com ES.^{2,3,5,8} A fisiopatologia ainda não é completamente esclarecida e o entendimento dos mecanismos pode contribuir para o desenvolvimento de terapias mais eficientes, uma vez que atualmente o tratamento se baseia predominantemente em sintomáticos e controle de complicações.^{1,3,8-10,12} A abordagem multidisciplinar desses pacientes pode contribuir para o reconhecimento precoce, prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com ES.^{1,4,8}

A abordagem multidisciplinar das manifestações do trato gastrointestinal da esclerose sistêmica é fundamental, integrando a reumatologia, gastroenterologia, nutrição, fisioterapia e odontologia



Referências

1. Sjogren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1994;37(9):1265.
2. Nassar M, Ghernautan V, Nso N, et al. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: An updated review. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(45):e31780.
3. Tracy M, Frech, Diane Mar. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018; 44(1):15-28.
4. Bering J, Griffing WL, Crowell M, Umar SB. Progression of gastrointestinal symptoms over time in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2021;41(7):1281-7.
5. Savarino E, Furnari M, de Bortoli N, Martinucci I, Bodini G, Ghio M, et al. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2014;43(10 Pt 2):e279-91.
6. Gyger G, Baron M. Systemic Sclerosis: Gastrointestinal Disease and Its Management. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(3):459-73.
7. Neumann E, Lepper N, Vasile M, Riccieri V, Peters M, Meier F, et al. Adipokine expression in systemic sclerosis lung and gastrointestinal organ involvement. *Cytokine.* 2019;117:41-9.
8. Harimoto, AMC et al. Incidence and prevalence os systemic sclerosis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57(2):107-114. ISSN 0482-5004.
9. Schutyser W, Cruyt L, Vulsteke J-B, et al. The role of high-resolution manometry in the assessment of upper gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2020;39:149-57.
10. Kumar S, Singh J, Rattan S, DiMarino AJ, Cohen S, Jimenez SA. (2017), Review article: pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 45:883-98.
11. Shirai Y, Kawami N, Iwakiri K, Kuwana M. Use of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, for the treatment of proton pump inhibitor-refractory reflux esophagitis in patients with systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2022;7(1):57-61.
12. Sattar B, Chokshi RV. Colonic and Anorectal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(7):33.
13. Vigone B, Caronni M, Severino A, et al. Preliminary safety and efficacy profile of prucalopride in the treatment of systemic sclerosis (SSc)-related intestinal involvement: results from the open label cross-over PROGASS study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):145.
14. Richard N, Gyger G, Hoa S, et al. Immunosuppression does not prevent severe gastrointestinal tract involvement in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39Suppl131(4):142-8.
15. Ferreira, Pedro L, et al. "Creation and Validation of a Portuguese Version of the UCLA Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract Instrument." *International journal of environmental research and public health* vol. 20,2 1553. 14 Jan. 2023.
16. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2011;70:1363-8.
17. Serena Vettori, Salvatore Tolone, Domenico Capocotta, Rossella Chieffo, Veronica Giacco, Gabriele Valentini, et al. "Esophageal high-resolution impedance manometry alterations in asymptomatic patients with systemic sclerosis: prevalence, associations with disease features, and prognostic value." *Clinical rheumatology* vol. 37,5(2018):1239-47.
18. Marighela TF, Arismendi MI, Marville V, Brunialti MKC, Salomão R, Kayser C. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and immune parameters in systemic sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(11):1985-90.



REMISSÃO SUSTENTADA¹⁻³

No estudo SELECT COMPARE, o tratamento dos pacientes com artrite reumatoide com RINVOQ® (upadacitinibe) + MTX resultou em **benefício contínuo e sustentado ao longo de 3 anos de tratamento, incluindo remissão clínica.**^{1-4*}

*Remissão clínica avaliada por DAS28 - PCR < 2,6 e CDAI < 2,8

Contraindicação/Interações medicamentosas: RINVOQ® (upadacitinibe) não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática grave. A exposição ao medicamento é aumentada quando coadministrado com inibidores potentes da CYP3A4 e é reduzida quando coadministrado com indutores potentes de CYP3A4.

Referências: 1. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatology* 2019; 71(11): 1788–1800. DOI 10.1002/art.41032. 2. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1454–1462. 3. Fleischmann R, Song IH, Enejosa J et al. LONG-TERM SAFETY AND EFFECTIVENESS OF UPADACITINIB OR ADALIMUMAB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS AT 72 WEEKS FROM THE SELECT-COMPARE STUDY. *Ann Rheum Dis* 2020; 79 (suppl 1): 319. Abstract THU0201. Poster apresentado no EULAR 2020 e-congress. 4. Fleischmann R, Mysler E, Bessette L, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Upadacitinib or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis: Results at 3 Years From the SELECT-COMPARE Study. *Ann Rheum Dis* 2021; 80 (Suppl 1): 251; Abstract POS008. Poster apresentado no EULAR 2021 e-congress.



Envie seus casos clínicos e faça parte da nossa revista!

A cada edição da ReumatoMinas serão selecionados um caso de destaque e uma imagem que demonstrem os desafios enfrentados pelos reumatologistas em sua prática clínica. Participe e ajude na divulgação do conhecimento sobre casos complexos em reumatologia.



Caso imagem

Acometimento pulmonar da sarcoidose

Fabíola Mafía Meira

Fernanda Rodrigues Silva

Camila Pena Corrêa

Scárllety Karenn Mendes Oliveira

Celio de Barros Barbosa

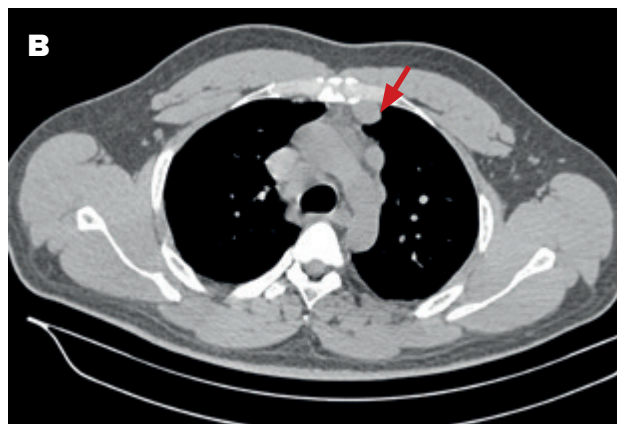
Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF)

Paciente do sexo masculino, 44 anos de idade, compareceu à consulta no ambulatório de pneumologia do Hospital Universitário Federal de Juiz de Fora (HC-UFJF) para investigação de alterações identificadas em tomografia de tórax durante avaliação diagnóstica de mielite transversa (Figura 1).

Na ocasião o paciente apresentava tosse seca de longa data, com predominância noturna. Tomografia de tórax revelou presença de múltiplos nódulos não calcificados, com distribuição predominantemente subpleural e perilinfática, esparsos por ambos os pulmões, mais numerosos nos lobos inferiores, associado a múltiplas linfonodomegalias mediastinais, hilares e pré-vascular supra-aórtico. O conjunto de alterações são sugestivas de sarcoidose. A sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistêmica, geralmente afeta adultos jovens e se manifesta como adenopatia hilar, mediastinal e micronódulos pulmonares em uma distribuição perilinfática são aspectos característicos.

Referência

1. Ganeshan D, Menias CO, Lubner MG, et al. Sarcoidosis from Head to Toe: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics* 2018; 38:1180.



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 1. Tomografia demonstrando micronódulos de distribuição peribroncovascular e perilinfática. B) Presença de linfonodomegalias pré-aórtica.



Drogas em reumatologia

Hidroxicloroquina

Filipe Didier Maciel

Reumatologista Adulto e Pediátrico;
Preceptor da Santa Casa de Belo Horizonte

Histórico

Quase tão importante quanto seu papel na medicina moderna, a história da hidroxicloroquina, desde suas origens, no século XIX, se mistura com a própria história humana. Em 1820, extraída da casca de uma planta chamada Chinchona (ou Cinchona), da família Rubiaceae, a quinina foi isolada não para o controle das doenças reumáticas que, eventualmente, assolassem os europeus que exploravam a América do Sul, mas para o controle dos acessos febris causados pela malária. Ainda no século XVII os espanhóis observaram que a população do Peru que, costumeiramente, utilizava da planta tinha efetivo controle da doença. A Chinchona foi levada, então, para a Europa que, após ser isolada pelos franceses no início do século XIX, pôde ser administrada em cápsulas e utilizada amplamente para o controle das febres periódicas causadas pelo ciclo do *plasmodium*. Nessa mesma época, foi observado que pacientes que apresentavam lesões cutâneas do lúpus tinham melhora quando utilizavam a substância e, paralelamente ao uso no combate à malária, sua aplicação em outras áreas também começou a ser estudada. Assim, a disseminação do uso de Chinchona trouxe à tona alguns dos efeitos colaterais já conhecidos: alterações visuais, distúrbios gastrointestinais e toxicidade hepática e, durante a primeira grande guerra, quando os alemães enfrentavam epidemias de malária no *front*, a empresa farmacêutica Bayer direcionou seus esforços para encontrar um

substituto para a droga, que permitisse a ação militar em áreas tropicais sem o prejuízo dos combatentes. A partir de então inúmeros compostos sintéticos surgiram, tendo sempre como objetivo principal o controle da malária, em sua maior parte com um triste pano de fundo que envolveu colonização, conflitos armados, nazismo e a segunda grande guerra. A cloroquina, em sua fórmula até hoje conhecida, surgiu somente em 1945, por pesquisadores norte-americanos e, no ano seguinte, buscando um composto mais puro e menos tóxico, a hidroxicloroquina, tal qual a conhecemos e utilizamos em nossas doenças reumáticas.

Mecanismo de ação e farmacocinética

Já foram descritos diversos mecanismos de ação do fármaco, entre eles a estabilização de membranas lisossomais, inibição de enzimas lisossômicas e da quimiotaxia e fagocitose de polimorfonucleares, interferência na liberação de prostaglandinas, interleucina (IL) IL-1B, IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF), inibição da interação antígeno-anticorpo e formação de imunocomplexos, entre outros. Em geral são bem absorvidos pelo tubo digestivo e eliminados pelos rins e, em menor proporção, pelas fezes. Cerca de 40% são metabolizados no fígado. As concentrações teciduais são maiores nas áreas mais ricas em melanina, mas pode ser encontrada também no fígado, baço, sistema

nervoso, tecido gorduroso e, em menor proporção, ossos, tendões e músculos.

A dose recomendada é de 5 mg/kg ao dia (máxima 400 mg), é esperada uma resposta terapêutica após um período de 8 a 12 semanas e não há necessidade de ajuste para renais crônicos.

Efeitos adversos

Em geral a hidroxicloroquina, assim como os demais antimaláricos, são consideradas medicações seguras, mas não isentas de efeitos adversos. Precocemente, podem ocorrer manifestações cutâneas, como erupções de aspecto urticariforme ou maculopapular, ou alteração da pigmentação tanto da pele quanto do cabelo. Em uma fase mais tardia a tonalidade cutânea pode se apresentar com uma coloração cinza-violácea, decorrente do acúmulo tecidual do antimalárico, algumas vezes cursando com fotossensibilização. Raramente pode haver neuromiotoxicidade, manifestando-se como fraqueza muscular proximal, sendo um diagnóstico diferencial importante dentro das miopatias inflamatórias.

O efeito adverso mais periclitante da hidroxicloroquina, embora infrequente (< 5%), é a complicação ocular. A maculopatia, também conhecida como retinopatia cloroquinica, que pode levar à perda visual definitiva, é dose dependente e assintomática nas fases iniciais, sendo imprescindível a avaliação oftalmológica rotineira, idealmente antes de iniciar o tratamento, e anual após cinco anos de uso, com tomografia de coerência óptica (OCT) e campimetria computadorizada. Nos pacientes com fatores de risco para outras doenças retinianas, como os diabéticos, a avaliação anual é recomendada desde o início.

Apesar de não ser possível descartar o risco de teratogenicidade durante a gravidez, as evidências têm sugerido segurança durante a gestação e lactação, sendo uma ferramenta importante na manutenção do controle do lúpus nesse período que, sabidamente, tem maior incidência de *flares*. Para aqueles com algum grau de insuficiência renal, ou até mesmo dialíticos, a medicação pode ser utilizada sem ajuste de dose. É importante lembrar da interação com a digoxina e betabloqueadores, pois a hidroxicloroquina pode aumentar a biodisponibilidade dessas medicações.

Os estudos mostram que a utilização da hidroxicloroquina está relacionada à redução da atividade de doença e do número de recidivas do lúpus, sendo o principal pilar no seu arsenal terapêutico, seguido dos corticoides e imunossupressores

Uso e indicações

Diversos são os papéis da hidroxicloroquina na reumatologia, mas particularmente no lúpus eritematoso sua indicação é bastante estabelecida. Conforme situado no contexto histórico, inicialmente foi utilizada como tratamento das lesões cutâneas, mas posteriormente sua ação se consolidou como droga âncora na doença sistêmica. Os estudos mostram que a utilização da hidroxicloroquina está relacionada à redução da atividade de doença e do número de recidivas, sendo o principal pilar no arsenal terapêutico do lúpus, seguido dos corticoides e imunossupressores. Além do efeito direto no mecanismo fisiopatogênico da doença, as evidências mostraram também que seu uso está relacionado a melhor prognóstico, com melhora do perfil lipídico e conseqüente redução do risco cardiovascular, além da redução da mortalidade e de eventos tromboembólicos.

Na artrite reumatoide, com a disponibilidade do metotrexato e o advento dos imunobiológicos, seu papel como medicação modificadora do curso de doença (MMCD) acabou sendo reservado para casos mais leves, como monoterapia, sobretudo naqueles com baixo grau de atividade de doença, ou em associação a outro MMCD, tal como o metotrexato ou a leflunomida, por exemplo.

Referências

1. SLATER, Leo. War and Disease: Biomedical Research on Malaria in the Twentieth Century. Piscataway, NJ: Rutgers University Press. 2009.
2. MASTERSON, Karen. The Malaria Project: the U.S. Government's Secret Mission to find a Miracle Cure. New York: Penguin Group. 2014.
3. CARVALHO, Marco Antônio P. Reumatologia – Diagnóstico e Tratamento. 4 ed – São Paulo: AC Farmacêutica. 2014.

AMGEVITA[®] É ÚNICO

Em um mundo de biossimilares,
AMGEVITA se destaca.



#1 **BIOSSIMILAR DE ADALIMUMABE
MAIS PRESCRITO
NO BRASIL E NA EUROPA¹**

**+205 MIL
PACIENTES
TRATADOS COM
OS BIOSSIMILARES
AMGEN³**

14 **INDICAÇÕES
APROVADAS
EM BULA⁴**

**FORMULAÇÃO
SEM CITRATO
PODE PERMITIR UMA APLICAÇÃO
MENOS DOLOROSA⁵**

**+3
ANOS
TRATANDO
PACIENTES²**

**ÚNICO BIOSSIMILAR NO BRASIL COM
INDICAÇÃO PEDIÁTRICA
PARA COLITE/RETOCOLITE ULCERATIVA^{4,6}**

ACESSE A BULA DE



*Dado Global.

REFERÊNCIAS: **1.** IQVIA. Adalimumab Sales Report. Acessado em: 31/01/2022. **2.** Sindusfarma. Empresas em Foco. Disponível em: <https://sindusfarma.org.br/noticias/empresas-foco/exibir/8042-anvisa-aprova-amgevita-adalimumabe-o-biossimilar-da-amgen-usado-no-tratamento-de-doencas-inflamatorias>. Acessado em: 21/02/2022. **3.** Amgen Biossimilares. Amgen Oncology Biossimilares. Disponível em: <https://www.amgenoncologybiossimilares.com/>. Acessado em: 10/03/2022. **4.** AMGEVITA[®] (adalimumabe). Bula aprovada pela ANVISA em 05/01/2022. **5.** Laursen T, Hansen B, Fisker S. Pain perception after subcutaneous injections of media containing different buffers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006 Feb;98(2):218-21. **6.** Consulta de Produtos ANVISA. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=20272&situacaoRegistro=V>. Acessado em: 10/03/2022.

Material promocional aprovado de acordo com as regulamentações locais, destinado apenas aos profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos. A AMGEN recomenda o uso de seus medicamentos, de acordo com a aprovação regulatória local. Todas as referências citadas neste material estão disponíveis mediante solicitação dos profissionais da saúde ao SIC (Serviço de Informações Científicas), por meio do número gratuito 0800 742 0800 e/ou e-mail sicbrasil@amgen.com. PR-AMV-BRA-000014-03-2022 - Aprovado em setembro de 2022.



SERVÍCIO DE INFORMAÇÕES
CIENTÍFICAS
SIC
0800 742 0800
sicbrasil@amgen.com

0800 264 0800
SAC
sacbrasil@amgen.com

bemperto
do seu bem-estar
0800 264 0002



Sociedade Mineira de
Reumatologia

reumatominas.com.br