

# REUMATO

## MINAS

ISSN 2675-0902  
Ano 5 • N.º 2 • 2023

revisão

### **Pesquisa de cristais no líquido sinovial e implicações clínicas**

Joaquim Vasques  
Ricardo Fuller  
Murillo Dório

atualização

### **Como acertar mais diagnosticando espondiloartrites axiais**

Gustavo Resende







Sociedade Mineira de  
**Reumatologia**

**reumatominas.com.br**

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](http://www.reumatominas.com.br)





**Gerente geral:**  
Marelza Ribeiro

**Diretor:**  
Carlos Alberto Martins

**Administrativo/Financeiro:**  
Kelly Miranda  
Tânia Amaral

**Diretora executiva:**  
Manuela Borges

**Diretora de assuntos médico-científico:**  
Fahyme Costa

**Gerente editorial científico:**  
Marcos Malaquias  
Pedro Monteiro

**Departamento científico:**  
Andressa Pinheiro  
Beatriz da Costa

**Gerente de produção editorial:**  
Mariana Nicolai

**Coordenador de produção:**  
Felipe Yuri

**Diagramação:**  
Giuliano Siqueira  
Victor Mancilha

**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 13567 - ago23

## 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](mailto:cientifico@grupoplanmark.com.br)

## EDITORIAL

Queridos colegas,

A ReumatoMinas lança sua nova edição mantendo seu alto nível científico e agregando a seção “Pergunte ao Especialista” que trará ainda mais informações práticas para os reumatologistas mineiros.

A revista, que já é um sucesso na nossa regional, está cada vez mais completa!

Já os trabalhos na Sociedade Mineira de Reumatologia (SMR) não param. Participamos, no final de junho, da organização da I Jornada Sudeste de Reumatologia que reuniu as quatro regionais do Sudeste, em São Paulo, e foi um momento de grande aprendizado e de confraternização.

Estamos sempre abertos às sugestões e colaborações dos sócios para o crescimento da SMR!

Esperamos que aproveitem a revista!

Um abraço,

**Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães**

Presidenta da SMR



Prezados associados e leitores,

É com enorme prazer que publicamos uma nova edição da ReumatoMinas.

Neste número, destaco o artigo de atualização sobre o diagnóstico clínico, laboratorial e por imagem das espondiloartrites axiais, totalmente baseado em evidências e à luz dos novos conhecimentos a respeito da frequência do HLA-B27 na população brasileira.

Trouxemos também uma revisão completa e didática sobre o uso da microscopia de luz polarizada na avaliação de pacientes com suspeita de artrites microcristalinas.

Além disso, nesta edição inauguramos a seção “Pergunte ao Especialista”, na qual trataremos temas controversos, discutidos de maneira concisa por experts na área.

Desejo a todos uma ótima leitura e espero que aproveitem os textos.

Um abraço a todos,

**Gustavo Balbi**  
Editor da ReumatoMinas



# Sumário

5

Eventos

## I Jornada Sudeste

6

Seção história

## História das espondiloartrites

Henrique Helson Herter Dalmolin

10

Atualização

## Como acertar mais diagnosticando espondiloartrites axiais?

Gustavo Resende

16

## Headlines

Achiles de Almeida Cruz Filho

20

Revisão

## Pesquisa de cristais no líquido sinovial e implicações clínicas

Joaquim Vasques, Ricardo Fuller, Murillo Dório

26

Caso clínico

## Endoftalmite fúngica endógena em paciente com lúpus eritematoso sistêmico

Isabela Penido Matozinhos, Wagner Mendes Moura, Crisellen Delogo Sinete, Carlos Bernardo Moura Dalle, Ana Flávia Madureira de Pádua Dias, Eduardo José do Rosário e Souza

28

Pergunte ao especialista

## Posso usar anticoagulantes orais diretos (DOACs) na síndrome antifosfolípide (SAF)?

Gustavo Guimarães Moreira Balbi

30

Drogas em reumatologia

## Mofetil micofenolato na nefrite lúpica

Débora Cerqueira Calderaro

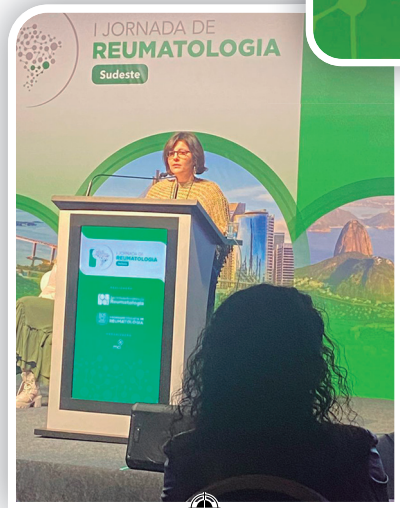
Caso tenha sugestões e comentários, envie para:  
[revista@reumatominas.com.br](mailto:revista@reumatominas.com.br)



Eventos

# I Jornada Sudeste

A I Jornada Sudeste unindo os estados de Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro e Espírito Santo ocorreu em São Paulo entre os dias 29 de junho a 1 de julho de 2023. O evento com alto nível científico, organizado pelas quatro regionais, foi um grande sucesso e contou com a participação de vários reumatologistas mineiros.





# História das espondiloartrites

## Henrique Helson Herter Dalmolin

Médico Especialista em Reumatologia (USP) e em Clínica Médica (UFPR); Doutorado em Andamento pela Faculdade de Medicina da USP (FMUSP); Membro Titular das Sociedades Brasileira e Paulista de Reumatologia

As espondiloartrites (EpAs) são um grupo de doenças reumatológicas crônicas que afetam principalmente as articulações da coluna vertebral, as articulações sacroilíacas, as articulações periféricas e as ênteses. Essas doenças têm uma história rica e seu entendimento evoluiu significativamente ao longo dos anos.



## Os anos 2000 foram marcados pelo aumento do espectro terapêutico graças às diversas moléculas imunobiológicas, processo em desenvolvimento e em crescimento até hoje

A primeira descrição médica da EA na literatura é creditada a Bernard Conner, médico irlandês que descreveu em sua tese as características clínicas da doença em 1691. Ao longo dos anos 1700 e 1800 as descrições partiram do “estágio fóssil”, através de estudos paleontológicos, para descrições clínicas, radiológicas e epidemiológicas, principalmente no início dos anos 1900.

Entretanto, apesar dos avanços na descrição da doença entre os anos 1600 e 1900, ainda se acreditava que todas as artrites faziam parte do espectro da artrite reumatoide. Foi apenas com a descrição do fator reumatoide no final dos anos 1940 e as importantes diferenças radiográficas visualizadas entre o grupo “soropositivo” e “soronegativo” que então as EpAs começavam a aparecer como um grupo distinto.

O próprio nome “EA” demorou para ser o nome dominante. Na literatura até o início dos anos de 1900, era chamado de espondilite reumatoide, EA, espondilite atrófica e espondilite rizomélica. Foi então que, em 1963, a Associação Americana de Reumatismo (atual ACR) classificou

Estudos paleontológicos demonstraram alterações características da espondilite anquilosante (EA) e outras EpAs em espécimes datados de vários milhares de anos atrás. Em Estocolmo, no Museu Nacional de História, há um esqueleto masculino encontrado durante a escavação de ruínas onde foram encontrados achados axiais de calcificações contínuas dos ligamentos e

anquiloses ósseas das articulações intervertebrais, tendo esse homem vivido em algum momento entre 900 e 1300 d.C., e sendo realizadas posteriormente análises moleculares que confirmaram a presença de sequências HLA-B27. Achado semelhante foi encontrado em resquícios ósseos de um homem de cerca de 62 anos de idade que viveu no interior da Suíça entre os séculos 14 e 18 d.C.

## História das espondiloartrites

a artrite reumatoide, doença de Still, EA, artrite psoriásica e síndrome de Reiter em títulos separados, com o denominador comum de “poliartrite de causa indeterminada”, demonstrando que eram quadros distintos da artrite reumatoide. Pela primeira vez, ainda na década de 1960, que a associação entre EA, artrite psoriásica e síndrome de Reiter foi incluída no mesmo espectro (EpAs soronegativas) graças aos estudos de Wright e Moll, que posteriormente descreveriam, na década de 1970, as manifestações articulares da artrite psoriásica, dado cientificamente válido até hoje. A ideia do nome “EpAs” no plural era chamar a atenção de que o grupo era composto por doenças com manifestações similares entre si, e não uma única doença com manifestações variáveis. A associação do HLA-B27 com as EpAs foi descrita em 1973, sendo um fator relevante para excluir tanto a doença de Behçet e a doença do Whipple do espectro das EpAs e fortalecer o componente genético.

A década de 1980 foi marcada pela descrição da EpA não radiográfica, graças aos estudos de Muhammad Asim Khan e seus colegas, que notaram a presença de familiares de pacientes com EA com HLA-B27 positivo e sintomatologia inflamatória sem alterações radiográficas características (não preenchendo o critério radiográfico de Nova York para EA). Isso então seria entendido como um novo quadro dentro do espectro.

No início da década de 1990, ficou evidente que a pesquisa clínica nas EpAs falhava por falta de

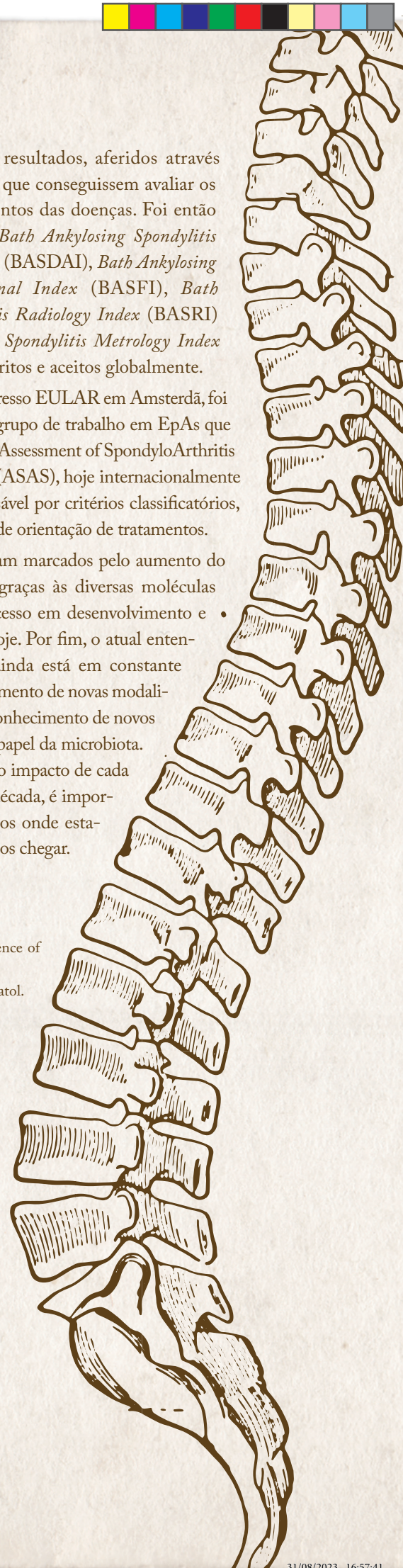
homogeneização de resultados, aferidos através de métricas e índices que conseguissem avaliar os múltiplos acometimentos das doenças. Foi então nessa época que o *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI), *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI), *Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index* (BASRI) e o *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* (BASMI) foram descritos e aceitos globalmente.

Em 1995, no congresso EULAR em Amsterdã, foi convocado e criado o grupo de trabalho em EpAs que ficou conhecido como Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS), hoje internacionalmente reconhecido e responsável por critérios classificatórios, critérios de resposta e de orientação de tratamentos.

Os anos 2000 foram marcados pelo aumento do espectro terapêutico graças às diversas moléculas imunobiológicas, processo em desenvolvimento e em crescimento até hoje. Por fim, o atual entendimento das EpAs ainda está em constante progresso, o desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas, reconhecimento de novos fatores genéticos e do papel da microbiota. Conhecer a história e o impacto de cada descoberta, década a década, é importante para entendermos onde estamos e até onde podemos chegar.

## Referências

1. Haak W, Gruber P, Rühli FJ, Böni T, Ulrich-Bochsler S, Frauendorf E, et al. Molecular evidence of HLA-B27 in a historical case of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3318-9.
2. Zeidler H, Calin A, Amor B. A historical perspective of the spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(4):327-33.



olumiant<sup>®</sup>  
(baricitinibe) comprimidos

Proporciona aos pacientes

# — alívio — rápido da dor

Redução rápida da dor vs. ADA já na semana 2<sup>1</sup>

apresentando uma eficácia superior a adalimumabe com resposta sustentada em longo prazo<sup>1-4</sup>

sustentado por 52 semanas<sup>1</sup>



A eficácia em **redução de dor** verificada nos ensaios clínicos de Olumiant<sup>®</sup> é reforçada com evidências semelhantes da prática clínica de vida real.<sup>1-8</sup>

#### Referências

1. Taylor PC, et al. N Engl J Med 2017;376:652–62 (E SUPLEMENTO). | 2. Caporali R, et al. Poster apresentado na EULAR 2022, POS0701. | 3. Olumiant, Resumo das Características do Medicamento, junho de 2022. | 4. Taylor PC, et al. Ann Rheum Dis 2022;81:335–43 (E SUPLEMENTO). | 5. Alten R, et al. Rheumatol Ther 2022;1–21. doi: 10.1007/s40744-022-00500-6. Online antes da impressão. | 6. Alten R, et al. Pôster apresentado na EULAR 2022. Pôster POS0666. | 7. Guidelli GM, et al. Clin Exp Rheumatol 2021;39:868–73. | 8. Hernández-Cruz B, et al. Rheumatol Ther 2022;9:589–608.

#### Abreviaturas

ADA, adalimumabe.

#### CD57/SET21

#### OLUMIANT<sup>®</sup> (baricitinibe)

**Indicações:** OOLUMIANT em monoterapia ou em combinação com metotrexato (MTX) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatóide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs não biológicos e biológicos). OOLUMIANT é indicado para o tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave, que são candidatos à terapia sistêmica. OOLUMIANT é indicado para o tratamento da COVID-19 em pacientes adultos hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva. **Contraindicações:** OOLUMIANT é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao produto ou a qualquer um de seus componentes da fórmula e em mulheres grávidas. **Advertências e Precauções:** o tratamento com OOLUMIANT é associado com um aumento da taxa de infecções, como infecções do trato respiratório superior. OOLUMIANT deve ser usado com cautela em pacientes com infecção ativa, recorrente ou crônica clinicamente importante. OOLUMIANT não deve ser administrado a pacientes com tuberculose ativa. Evitar o início ou interromper o tratamento com OOLUMIANT em pacientes com CAN < 1.000 células/mm<sup>3</sup> e/ou CAL < 500 células/mm<sup>3</sup>. Caso o paciente desenvolva herpes zoster, o tratamento com OOLUMIANT deve ser interrompido até que o episódio se resolva. Antes de iniciar o tratamento com OOLUMIANT, os pacientes devem ser examinados para detectar hepatite viral. O uso de OOLUMIANT com vacinas atenuadas não é recomendado. Evitar o uso de OOLUMIANT em pacientes com hemoglobina < 8 g/dL. Aumentos nos parâmetros de lipídeos foram reportados em pacientes tratados com OOLUMIANT. Avaliar os parâmetros lipídicos aproximadamente 12 semanas após o início da terapia com OOLUMIANT. Se o aumento na ALT ou AST for observado, e houver suspeita de lesão hepática induzida pelo medicamento, OOLUMIANT deve ser interrompido até que o diagnóstico seja excluído. OOLUMIANT deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de risco para eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE). Foram reportados eventos de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) em pacientes que receberam OOLUMIANT. OOLUMIANT deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco para TVP/EP. Em pacientes com COVID-19 a profilaxia para tromboembolismo venoso é recomendada a menos que contraindicada. Há informações limitadas sobre o uso de OOLUMIANT em pacientes com COVID-19 e quaisquer dos seguintes achados clínicos: infecções graves ativas concomitantes; CAN < 1.000 células/mm<sup>3</sup>; CAL < 200 células/mm<sup>3</sup>; Hemoglobina < 8 g/dL. OOLUMIANT deve ser usado com cautela em pacientes que possam ter o risco aumentado para perfuração gastrointestinal. Linfoma e outras malignidades foram reportadas em pacientes tratados com OOLUMIANT. Devem ser considerados os benefícios e os riscos para cada paciente antes de iniciar ou continuar a terapia com OOLUMIANT. Com base no mecanismo de ação e nos achados em animais, OOLUMIANT pode causar dano fetal. Mulheres em idade fértil devem tomar as precauções apropriadas para evitar engravidar durante o tratamento com OOLUMIANT e por, no mínimo, uma semana depois do final do tratamento. É desconhecido se baricitinibe está presente no leite humano. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com OOLUMIANT. A segurança e a eficácia de OOLUMIANT em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Não foram observadas diferenças globais de segurança ou eficácia entre indivíduos com 65 anos de idade ou mais e indivíduos mais jovens. Outra experiência clínica relatada não identificou diferenças nas respostas entre idosos e pacientes mais jovens, porém uma maior sensibilidade em alguns indivíduos mais velhos não pode ser descartada. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado. OOLUMIANT não é recomendado em pacientes com comprometimento hepático grave. Foi determinado que a função renal afeta significativamente a exposição ao baricitinibe. **Interações medicamentosas:** baricitinibe, in vitro, não inibiu nem induziu significativamente a atividade das enzimas do citocromo P450, não inibiu as glicoproteínas-P transportadoras ou polipeptídios de transporte aniônico orgânico 1B1, o transportador aniônico orgânico 1, OAT2, OAT3, transportador catiônico orgânico 1, OCT 2, OATP1B3, proteína de resistência ao câncer de mama e proteína de extrusão tóxica e multidroga 1 e MATE2-K. Mas alterações clinicamente significativas para as drogas que são substratos para estes transportadores não são improváveis. A coadministração de baricitinibe com flucanazol ou rifampicina não resultou em efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de baricitinibe. A coadministração de baricitinibe com ciclosporina ou MTX não resultou em efeitos clinicamente significativos na exposição ao baricitinibe. Nenhum estudo foi conduzido para investigar possível interação entre OOLUMIANT e plantas medicinais, álcool, nicotina e a realização de exames laboratoriais e não laboratoriais. Na artrite reumatóide, a associação com DMARDs biológicos ou outros inibidores da JAK não foi estudada e não é recomendada. A utilização de OOLUMIANT com medicamentos imunossupressores potentes, como azatioprina, tacrolimus ou ciclosporina foi limitada nos estudos clínicos de baricitinibe, não sendo possível excluir o risco de um efeito aditivo de imunossupressão. Na dermatite atópica, a associação com imunomoduladores biológicos, outros inibidores da JAK, ciclosporina ou outros imunossupressores potentes não foi estudada e não é recomendada. **Posologia:** Artrite reumatóide: a dose recomendada de OOLUMIANT é de 4 mg uma vez ao dia. Para alguns pacientes, a dose de 2 mg uma vez ao dia pode ser aceitável. OOLUMIANT pode ser usado como monoterapia ou em combinação com MTX. Dermatite atópica: a dose recomendada de OOLUMIANT é de 4 mg uma vez ao dia. Para alguns pacientes, a dose de 2 mg uma vez ao dia pode ser aceitável. OOLUMIANT pode ser usado como monoterapia ou em combinação com corticosteróides tópicos. Inibidores tópicos de calcineurina também podem ser usados. COVID-19: a dose recomendada de OOLUMIANT é de 4 mg uma vez ao dia durante 14 dias ou até a alta hospitalar, o que ocorrer primeiro. OOLUMIANT pode ser usado com ou sem remdesivir. A profilaxia para tromboembolismo venoso é recomendada a menos que contraindicada. Ajuste de dose: a dose recomendada de OOLUMIANT em pacientes com taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) entre 30 e 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> é de 2 mg uma vez ao dia. Não é necessário ajuste de dose de OOLUMIANT em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. O uso não é recomendado em pacientes com eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e com insuficiência hepática grave. A dose recomendada de OOLUMIANT para pacientes que tomam inibidores de ânion orgânico 3 com forte potencial de inibição é de 2 mg uma vez ao dia. A dose inicial recomendada para pacientes > 75 anos para as indicações artrite reumatóide e dermatite atópica é de 2 mg, enquanto para a indicação COVID-19 não é necessário ajuste de dose. **Reações adversas:** Artrite reumatóide e dermatite atópica: muito comum (> 10%); infecções do trato respiratório superior, colesterol LDL > 130 mg/dL (> 3,36 mmol/L); comum (> 1% e < 10%); náusea, dor abdominal, gastroenterite, infecções do trato urinário, herpes simples, herpes zoster, dor de cabeça, ALT > 3 x LSN e trombocitose > 600.000 células/mm<sup>3</sup>. Dados espontâneos: comum (> 1% e < 10%); erupção cutânea (rash). COVID-19: muito comum (> 10%); ALT > 3 x LSN, AST > 3 x LSN; comum (> 1% e < 10%); infecções do trato urinário, embolia pulmonar, trombose venosa profunda, creatina fosfoquinase > 5 x LSN, neutropenia < 1.000 células/mm<sup>3</sup> e trombocitose > 600.000 células/mm<sup>3</sup>. Venda sob prescrição médica ou uso sob prescrição médica. Registro MS-11260.0198. Documentação científica e/ou informações adicionais à classe médica sobre o produto mediante solicitação. Para mais informações, consulte a bula completa do produto ou o Serviço de Atendimento ao Cliente Lilly SAC 0800 701 0444, e-mail: sac\_brasil@lilly.com.br/19/10/2021.

**Contraindicações:** OOLUMIANT é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao produto ou a qualquer um de seus componentes da fórmula e em mulheres grávidas. **Interações medicamentosas:** baricitinibe, in vitro, não inibiu nem induziu significativamente a atividade das enzimas do citocromo P450, não inibiu as glicoproteínas-P transportadoras ou polipeptídios de transporte aniônico orgânico 1B1, o transportador aniônico orgânico 1, OAT2, OAT3, transportador catiônico orgânico 1, OCT 2, OATP1B3, proteína de resistência ao câncer de mama e proteína de extrusão tóxica e multidroga 1 e MATE2-K.

Lilly

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos. PP-BA-BR-0799 | Julho de 2023.

Atualização

# Como acertar mais diagnosticando espondiloartrites axiais?

**Gustavo Resende**

Médico Reumatologista no  
Hospital das Clínicas da UFMG

Um dos atos médicos mais importantes, pelo impacto que causa na vida dos pacientes e nos sistemas de saúde em geral, é o de diagnosticar. Tratando-se de espondiloartrites axiais (EpA axial), é aí também que estão as maiores possibilidades de se errar.

Houve uma época, na virada do século XX-XXI, em que se buscou incessantemente maneiras de se fazer um diagnóstico mais precoce (pré-radiográfico). A finalidade dessa busca é oferecer tratamento eficaz dentro de uma “janela de oportunidade” aberta e, com isso, se prevenir, ou pelo menos se reduzir as sequelas e preservar a mobilidade e a função dos pacientes. O atraso diagnóstico em EpA axial gira em torno de sete a oito anos, segundo revisão sistemática recentes com 64 estudos incluídos.<sup>1</sup> No Brasil, um estudo feito no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) reportou uma redução nesse atraso (de 8,1 anos para 6,9 anos em média) entre a primeira e segunda década dos anos 2000.<sup>2</sup>



Contudo, nos últimos dez anos, cresceu a preocupação com os diagnósticos errados, o outro extremo no espectro, estão mais prejudicial que o diagnóstico tardio, pois expõe o paciente aos riscos, e a sociedade aos custos desnecessários do *overtreatment*. As principais causas por trás desse fenômeno não estão rigorosamente definidas, mas, na opinião de muitos experts, o uso equivocado dos critérios de classificação ASAS de 2009, como critérios diagnósticos,<sup>3</sup> a baixa confiabilidade da interpretação das radiografias (RX) de sacroilíacas<sup>4</sup> e a supervalorização do edema ósseo nas imagens por ressonâncias magnéticas (IRM) de sacroilíacas<sup>5</sup> são ótimos candidatos a ocupar os primeiros ranques de culpados. Os critérios ASAS são validados para serem aplicados em quem já tem o diagnóstico de EpA axial e só servem para selecionar pacientes mais homogêneos para estudos clínicos.

O atraso diagnóstico em espondiloartrite axial gira em torno de sete a oito anos, segundo revisão sistemática recentes com 64 estudos incluídos

## Mas por que diagnosticar EpA axial é tão difícil?

Primeiro porque não existem biomarcadores suficientemente acurados para serem aplicados em populações ou cenários de baixa prevalência de EpA axial como ferramenta diagnóstica ou de rastreamento. Segundo, porque os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes podem, em muitos casos, serem confundidos com os de outras condições. Isso vale especialmente para os sintomas axiais, em que o exame clínico (anamnese e exame físico) é essencial, mas, novamente, sem especificidade nem sensibilidade satisfatórias.

Sobre o valor dos biomarcadores atualmente disponíveis, vale a pena debruçarmo-nos sobre as principais e mais recentes evidências dos valores preditivos da IRM de sacroilíacas e da pesquisa do HLA-B27.

**IRM de sacroilíacas:** desde os anos de 1990, mais especialmente a partir dos anos de 2010, o uso das IRMs de sacroilíacas se expandiu, tornando-se rotina na investigação de casos suspeitos de EpA axial, nos quais a RX simples não foi suficiente para a definição diagnóstica. Sobre o RX de sacroilíacas, uma série de estudos já mostraram uma inaceitável confiabilidade interobservador, especialmente quando se analisa os graus mais baixos de sacroilite (1 e 2).<sup>4,6,7</sup> Portanto, há sem dúvida alguma, uma indicação muito precisa de se pesquisar sacroilite por IRM naqueles pacientes com RX normal ou duvidoso. Com o uso ampliado do método, observou-se com mais frequência, situações não inflamatórias em que o edema ósseo, que foi a lesão elementar escolhida para garantir sacroilite em atividade pela IRM, também está presente. São condições conhecidas como mimicos que devem ser afastadas antes, para o diagnóstico de EpA axial ser confirmado. Entre elas, podemos citar alguns exemplos como mulheres no puerpério (até 60% com lesões que preenchem os critérios ASAS de sacroilite ativa,<sup>8-10</sup>) praticantes de atividade física, como corredores recreacionais (até 40% com IRM “positiva”<sup>8,11</sup>) e recrutas (23% antes e 36% após seis semanas de serviço militar<sup>12</sup>). Mesmo em pessoas com mais de 30 anos de idade, saudáveis e sem nenhuma das situações antes citadas, a presença de edema ósseo em IRM de sacroilíacas pôde ser observada em 17%.<sup>13</sup>

Diante disso, é discutido sobre revisar os critérios que definem sacroilite por IRM e, mesmo sem ainda termos um consenso entre os especialistas, propostas como aumentar o número mínimo de lesões de edema e incluir a necessidade de lesões crônicas

como metaplasia gordurosa ou erosões são plausíveis para aprimorar o uso da IRM aumentando sua especificidade.<sup>14-16</sup>

**HLA-B27:** outro biomarcador usado rotineiramente na investigação de EpA axial é a pesquisa (por PCR) do alelo B27 do qual os primeiros estudos de sua associação com a espondilite anquilosante (EA) completam 50 anos em 2023.<sup>17,18</sup> O HLA-B27 pertence a uma família de receptores de superfície celular com mais de 160 subtipos conhecidos. Tem prevalência heterogênea em diversas populações (entre 0,1% e 15% nos indivíduos saudáveis e entre 50% e > 90% em pacientes com EA).<sup>19</sup>

Na nossa população, a frequência média de HLA-B27 em pacientes com EA é de cerca de 73%. Essa é uma plausível estimativa da sensibilidade para esse diagnóstico, já que trata-se da proporção de positivos entre doentes. Já em pessoas saudáveis, a frequência de 4,35% foi publicada recentemente, com base em dados de mais de 5 milhões de doadores de medula óssea cadastrados no REDOME. Da mesma forma, podemos estimar de forma razoável a especificidade do HLA-B27 para o diagnóstico de EA no Brasil em cerca de 95,65%, pois trata-se da proporção de negativos entre não doentes.<sup>20</sup>

Ao se conhecer esses novos dados passa a ser possível calcular os valores preditivos (probabilidade pós-teste) da pesquisa do HLA-B27 para o diagnóstico de EA, o que depende, além da sensibilidade e especificidade (inerentes ao teste), da prevalência (probabilidade pré-teste) em uma determinada população ou cenário. Por exemplo, se feita na população geral (prevalência de EA estimada em 0,2%<sup>21</sup>), a pesquisa do HLA-B27 pouco ou quase nada ajuda no diagnóstico, pois o valor preditivo positivo (VPP) é de apenas 3,3%. Se por outro lado, solicitarmos o exame em todos os casos de lombalgia crônica (prevalência de EA estimada em 5%<sup>22</sup>), ainda assim teremos um VPP muito baixo (48%). Agora, se usarmos o teste em pacientes com lombalgia inflamatória iniciada antes dos 45 anos de idade ou em pacientes com uveíte associada à lombalgia inflamatória (prevalência de EA estimada em 40%<sup>23,24</sup>) o VPP do teste chega a 92%. Em contrapartida, nos três cenários hipotéticos descritos acima, os respectivos valores preditivos negativos (VPN) são 99,8%, 99% e 60%.

Embora não haja, até o momento, a mesma massa de dados sobre EpA axiais não radiográficas, com base nas melhores evidências disponíveis até o momento, a frequência de positividade para o

HLA-B27 é bem similar à da EA.<sup>25</sup> Portanto, se assumirmos prevalências parecidas, os VPP e VPN também serão.

Sobre o valor do exame clínico para o diagnóstico de EpA axial destaque duas principais ferramentas do clínico que investiga essas doenças: a caracterização do ritmo da dor e o exame físico das articulações sacroilíacas.

**Caracterização do ritmo da dor:** há diversos critérios publicados que se propõem a definir a dor lombar como inflamatória ou não (Tabela 1). A presença do ritmo inflamatório no quadro clínico eleva a probabilidade do diagnóstico. Um estudo europeu já estimou o valor desse dado para o diagnóstico. Com uma razão de verossimilhança positiva (*positive likelihood ratio*) entre 3-4, seu achado elevou a probabilidade do diagnóstico em 50%-60%.<sup>26</sup> Da mesma forma, em uma população latino-americana, a experiência argentina com o *Reuma-Check* nos mostrou

que a presença dessa característica se associou a uma maior chance de diagnóstico feito pelo reumatologista com uma razão de chances (*odds ratio*) de 6,6.<sup>24</sup>

**Exame físico das sacroilíacas:** o valor do exame físico para detectar sacroilíte foi analisado em um estudo que avaliou a performance dos testes provocativos (Tabela 2) em 58 pacientes com dor lombar crônica e idade entre 18-45 anos. A combinação de testes (3 ou 5) foi mais eficaz. O achado de pelo menos dois testes positivos quando três foram realizados (2 em 3) obteve os melhores valores preditivos, com área sob a curva (AUC) próximo de 0,70 e concordância com os achados de ressonância magnética acima de 70%.<sup>27</sup> Outro estudo revelou uma reprodutibilidade moderada desses testes quando examinadores diferentes os realizaram nos mesmos pacientes, no mesmo dia.<sup>28</sup> Porém outro estudo (maior) encontrou associação entre testes positivos e sacroilíte somente em homens, o que demonstra limitação para seu uso isoladamente.<sup>29</sup>

**Tabela 1.** Critérios de definição de lombalgia inflamatória

Calin, 1977	Rudwaleit, 2006	Grupo ASAS
1. Idade de início < 40 anos	1. Rigidez matinal > 30 min	1. Idade de início < 40 anos
2. Duração da dor > 3 meses	2. Melhora com exercício, não com repouso	2. Início insidioso
3. Início insidioso	3. Despertar na 2.ª metade da noite devido a dor	3. Melhora com exercício
4. Rigidez matinal	4. Dor alternante em nádega	4. Sem melhora com repouso
5. Melhora com exercício		5. Dor noturna (com melhora ao levantar-se)
Dor inflamatória se 4/5 presentes	Dor inflamatória se 2/4 presentes	Dor inflamatória se 4/5 presentes

Modificado a partir de Calin et al., 1977;<sup>30</sup> Rudwaleit et al., 2006<sup>31</sup> e Sieper et al., 2009.<sup>32</sup>

**Tabela 2.** Testes provocativos para sacroilíacas

Nome	Descrição
Teste de distração	O examinador aplica pressão cruzada nas espinhas ilíacas anterossuperiores do paciente que está em posição supino
Teste de compressão	O examinador aplica pressão para baixo (com as duas mãos) sobre a região anterior da crista ilíaca, com o paciente em decúbito lateral, de costas para a borda da mesa, com quadris fletidos 45° e joelhos fletidos 90°
Teste de Gaenslen (torção pélvica)	O paciente em decúbito dorsal flexiona um dos joelhos em direção ao tórax enquanto o examinador fixa a perna contralateral (para fora da mesa) e aplica uma leve pressão na coxa ipsilateral causando hiperextensão do quadril
Teste de Patrick (Fabere)	Com o paciente em decúbito dorsal, um dos joelhos é fletido com rotação externa e abdução da coxa ipsilateral até que o maléolo lateral desse membro seja colocado sobre o joelho contralateral. O examinador fixa a espinha ilíaca anterossuperior contralateral, aplicando leve pressão sobre ela e o joelho fletido
Teste de Mennel	O examinador coloca uma mão sobre a região glútea e a crista ilíaca ipsilateral, a outra mão segura o joelho ipsilateral semiflexionado e força levemente a perna em extensão. O paciente deve ficar em decúbito ventral ou lateral
Impulsão na coxa	O examinador flexiona o quadril a 90°, o joelho permanece relaxado e uma pressão de força graduada é aplicada através do eixo do fêmur
Impulsão sacral	O examinador aplica pressão pósterio-anterior ao sacro com as duas mãos

Modificado a partir de Ozgocmen et al., 2008.<sup>27</sup>



O diagnóstico de EpA axial é desafiador e deve ser baseado no reconhecimento do “padrão apropriado”. Não existem biomarcadores suficientemente acurados para serem aplicados em populações ou cenários de baixa prevalência de EpA axial como ferramenta diagnóstica ou de rastreio

**Resumindo:** o diagnóstico de EpA axial é desafiador e deve ser baseado no reconhecimento do “padrão apropriado”. A maioria dos pacientes com quadro clínico ou imagem “muito atípicos” não tem nem, nunca desenvolverá, EpA axial. Se os critérios de classificação forem erradamente “marcados” como *checklist* para o diagnóstico desses casos, o *overdiagnosis* é provável em 50% deles. Esses pacientes, em sua maioria, não devem ser tratados como se tivessem EpA axial.

O edema ósseo em sacroilíacas não é patognômico ou específico para EpA axial. Até 20%-50% das pessoas saudáveis têm edema ósseo que, se não for visto com olhar crítico, preencheria os critérios *two spots/two slices* para sacroilite ativa, sem significar que essas pessoas tenham sacroilite. A sobrecarga mecânica durante a gravidez, prática de exercícios e excesso de peso ou insuficiência muscular, só para citar alguns exemplos, podem causar o

seu aparecimento. A imagem precisa ser altamente sugestiva de espondiloartrite para embasar o diagnóstico! O achado de lesões estruturais aumenta a especificidade para EpA axial.

O HLA-B27 tem sensibilidade próxima de 73% e especificidade próxima de 96% nos brasileiros. Os valores preditivos para o diagnóstico de EpA axial dependem da prevalência da condição em cada subpopulação.

Aumentar a probabilidade pré-teste (prevalência) selecionando pacientes de mais alto risco, com uma adequada caracterização do ritmo da dor, um exame físico cuidadoso (tanto para suspeitar de sacroilite, quanto para procurar artrites periféricas, entesites e dactilites) e a pesquisa sistemática das manifestações extra-articulares (uveíte, doença inflamatória intestinal e psoríase) é a melhor maneira de aumentar a probabilidade pós-teste (valor preditivo) de qualquer dos testes diagnósticos disponíveis.

## Referências

1. Zhao SS, Pittam B, Harrison NL, Ahmed AE, Goodson NJ, Hughes DM. Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(4):1620-8.
2. Resende GG, Lage RC, Malheiro OB, Guimarães DL, Bomtempo CAS, Carvalho MAP. Diagnostic delay in spondyloarthritis: how can we do better? Eleventh International Congress on Spondyloarthritis; Gent, Belgium: Clinical and Experimental Rheumatology; 2018. Vol.36:4. p. 714.
3. Poddubnyy D. Classification vs diagnostic criteria: the challenge of diagnosing axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl4):iv6-iv17.
4. Christiansen AA, Hendricks O, Kuettel D, Hørslev-Petersen K, Jurik AG, Nielsen S, et al. Limited Reliability of Radiographic Assessment of Sacroiliac Joints in Patients with Suspected Early Spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2017;44(1):70-7.
5. Østergaard M. MRI of the sacroiliac joints: what is and what is not sacroiliitis? *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(4):357-64.
6. van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Schulpen G, Landewé R, Wijers R, van der Heijde D, et al. Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: does training improve quality? *Ann Rheum Dis*. 2003;62(6):519-25.
7. van den Berg R, Lenczner G, Feydy A, van der Heijde D, Reijniere M, Saraux A, et al. Agreement between clinical practice and trained central reading in reading of sacroiliac joints on plain pelvic radiographs. Results from the DESIR cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2403-11.
8. de Winter J, de Hooge M, van de Sande M, de Jong H, van Hoeven L, de Koning A, et al. Magnetic Resonance Imaging of the Sacroiliac Joints Indicating Sacroiliitis According to the Assessment of SpondyloArthritis international Society Definition in Healthy Individuals, Runners, and Women with Postpartum Back Pain. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(7):1042-8.
9. Agten CA, Zubler V, Zanetti M, Binkert CA, Kolokythas O, Prentl E, et al. Postpartum Bone Marrow Edema at the Sacroiliac Joints May Mimic Sacroiliitis of Axial Spondyloarthritis on MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;211(6):1306-12.
10. Renson T, Depicker A, De Craemer AS, Deroo L, Varkas G, de Hooge M, et al. High prevalence of spondyloarthritis-like MRI lesions in postpartum women: a prospective analysis in relation







- to maternal, child and birth characteristics. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(7):929-34.
- Weber U, Jurik AG, Zejden A, Larsen E, Jørgensen SH, Rufibach K, et al. Frequency and Anatomic Distribution of Magnetic Resonance Imaging Features in the Sacroiliac Joints of Young Athletes: Exploring “Background Noise” Toward a Data-Driven Definition of Sacroiliitis in Early Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(5):736-45.
  - Varkas G, de Hooge M, Renson T, De Mits S, Carron P, Jacques P, et al. Effect of mechanical stress on magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints: assessment of military recruits by magnetic resonance imaging study. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(3):508-13.
  - Renson T, de Hooge M, De Craemer AS, Deroo L, Lukasik Z, Carron P, et al. Progressive Increase in Sacroiliac Joint and Spinal Lesions Detected on Magnetic Resonance Imaging in Healthy Individuals in Relation to Age. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(9):1506-14.
  - Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D, Weber U, Rudwaleit M, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(11):1958-63.
  - Maksymowych WP, Lambert RG, Baraliakos X, Weber U, Machado PM, Pedersen SJ, et al. Data-driven definitions for active and structural MRI lesions in the sacroiliac joint in spondyloarthritis and their predictive utility. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(10):4778-89.
  - Maksymowych WP, Lambert RG, Østergaard M, Pedersen SJ, Machado PM, Weber U, et al. MRI lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: an update of definitions and validation by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):1550-8.
  - Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet.* 1973;1(7809):904-7.
  - Schlossstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 1973;288(14):704-6.
  - Khan MA. An Update on the Genetic Polymorphism of HLA-B\*27 With 213 Alleles Encompassing 160 Subtypes (and Still Counting). *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(2):9.
  - Resende GG, Saad CGS, de Oliveira DCM, de Sousa Bueno Filho JS, Sampaio-Barros PD, de Medeiros Pinheiro M. HLA-B27 positivity in a large miscegenated population of 5,389,143 healthy blood marrow donors in Brazil. *Adv Rheumatol.* 2023;63(1):16.
  - Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(4):650-7.
  - Underwood MR, Dawes P. Inflammatory back pain in primary care. *Br J Rheumatol.* 1995;34(11):1074-7.
  - Poddubnyy D, Proft F, Spiller L, Protopopov M, Rios Rodriguez V, Muche B, et al. Diagnosing axial spondyloarthritis: estimation of the disease probability in patients with a priori different likelihoods of the diagnosis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(11):5098-104.
  - García Salinas R, Ruta S, Chichande JT, Prado ES, Ruta A, Salvatori F, et al. “Reuma-Check”: Performance of a Comprehensive Fast-Track Program for the Diagnosis of Axial Spondyloarthritis in South America. *J Clin Rheumatol.* 2021;27(5):175-81.
  - López-Medina C, Ramiro S, van der Heijde D, Sieper J, Dougados M, Molto A. Characteristics and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial Spondyloarthritis: a comparison by systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open.* 2019;5(2):e001108.
  - Feldtkeller E, Rudwaleit M, Zeidler H. Easy probability estimation of the diagnosis of early axial spondyloarthritis by summing up scores. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(9):1648-50.
  - Ozgoçmen S, Bozgeyik Z, Kalcik M, Yildirim A. The value of sacroiliac pain provocation tests in early active sacroiliitis. *Clin Rheumatol.* 2008;27(10):1275-82.
  - Robinson HS, Brox JI, Robinson R, Bjelland E, Solem S, Telje T. The reliability of selected motion- and pain provocation tests for the sacroiliac joint. *Man Ther.* 2007;12(1):72-9.
  - Arnbak B, Jurik AG, Jensen RK, Schiøttz-Christensen B, van der Wurff P, Jensen TS. The diagnostic value of three sacroiliac joint pain provocation tests for sacroiliitis identified by magnetic resonance imaging. *Scand J Rheumatol.* 2017;46(2):130-7.
  - Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA.* 1977;237(24):2613-4.
  - Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):569-78.
  - Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):784-8.



# HEADLINES

com Abstracts do EULAR 2023

## Achiles de Almeida Cruz Filho

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

### OP0147 COMPARED TO PEOPLE WHO NEVER SMOKED, CURRENT SMOKERS BUT NOT FORMER SMOKERS HAVE WORSE KNEE OSTEOARTHRITIS SYMPTOMS AND STRUCTURAL DEFECTS: INDIVIDUAL PARTICIPANT DATA META-ANALYSES OF MULTICOHORT DATA

Z. Salis,<sup>1</sup> A. Sainsbury-Salis.<sup>2</sup>

Grupo australiano estuda em metanálise influência do tabagismo na artrose do joelho, partindo do princípio de que tabagismo está implicado na inflamação e que a inflamação está envolvida na artrose dos joelhos. Examinados três coortes independentes de estudo de artrose do joelho, o Osteoarthritis Initiative (OAI), Multicenter Osteoarthritis Study (MOST) e o Cohort for Hip and Cohort for Knee (CHICK). Investigados 14.470 joelhos de 7.304 participantes com sintomas iniciais da artrose e 12.337 joelhos de 6.455 com artrose estabelecida, visando defeitos estruturais. Comparados com não fumantes, os fumantes mostram maiores escores para dor, incapacidade e rigidez maiores. Mas no estudo de alterações estruturais, análises cruzadas não mostrou diferença entre fumantes e não fumantes. Especificamente, os fumantes mostravam mais tendência a pinçamento de espaço, em especial no compartimento medial dos joelhos, ao longo de quatro a cinco anos. Conclui-se que tabagismo atual pode ter efeitos negativos e

que abandono do tabagismo pode ser importante em prevenir ou retardar alterações estruturais em pacientes com artrose de joelho ou em risco de desenvolvê-la.

**Comentários:** tabagismo tem sido um fator bem estudado em doenças reumáticas inflamatórias, mas não nas degenerativas. Presente *paper* investiga se cigarro poderia ter influência em artrose dos joelhos, comparando grande número de casos com artrose inicial e estabelecida, ao longo de quatro a cinco anos. Estudo evidenciou, em comparação com não fumantes, que os tabagistas mostraram maiores escores para dor, incapacidade e rigidez, porém não em alterações estruturais. Constatou-se, ainda, que o abandono do tabagismo foi positivo em prevenir alterações, como pinçamento de espaço articular. Fica, pois, mais esse argumento para convencer nossos pacientes fumantes e com artrose de joelho a abandonarem o vício.

### OP0161 24 MONTH RESULTS ON EFFECTIVENESS AND SAFETY OF A COMPARATIVE STUDY OF TOCILIZUMAB VERSUS TUMOUR NECROSIS FACTOR INHIBITION IN POLYARTICULAR JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

G. Horneff,<sup>1,2</sup> A. Zimmer,<sup>3</sup> T. Hospach<sup>4</sup> (mais nove coautores alemães).

Grupo alemão estuda em 24 meses efeitos do TCZ versus TNFi no tratamento da AIJ, analisando preditores de remissão ou *minimal disease activity* (MDA). Estudados 342 casos (TCZ 171, TNFi 171, sendo ETC, ADA ou GOL) em estudo multicêntrico alemão entre 2015 e 2020. Em 24 meses, remissão foi obtida em 84,6% e 76,9% com TCZ/TNFi respectivamente. MDA foi conseguido em 100/87,9%. Melhores resultados foram obtidos quando se usou TNFi como 1.ª linha. Efeitos adversos se mostraram mais frequentes com TCZ. Conclui-se que objetivos de tratamento puderam ser

alcançados em 24 meses com TCZ ou TNFi em AIJ, quando se usou TNFi como 1.ª linha.

**Comentário:** em AIJ, opções de biológicos são menores que em AR do adulto, por esse motivo é um importante estudo comparativo entre eles. No presente estudo alemão, TNFi se mostrou mais eficaz quando usado em 1.ª linha e evidenciou que índice de remissão ou MDA em 24 meses é considerável. TNFi na presente série, quando usado como 1.ª opção, se mostrou algo mais eficaz.

## OPO174 CHEST RADIOGRAPHS PRE-IMMUNOSUPPRESSION HELP TO IDENTIFY NON TUBERCULOUS INFECTIONS AND INTERSTITIAL LUNG DISEASES, BUT ADD LITTLE TO LATENT TUBERCULOSIS SCREENING

R. Harrington,<sup>1</sup> I. Khan,<sup>1</sup> M. Ramakrishnan,<sup>2</sup> F. Fitzpatrick<sup>3</sup> (mais um coautor irlandês).

Trabalho irlandês investiga valor da radiografia do tórax, no *screening* para tuberculose latente (LTB) em candidatos a uso de biológicos, considerando-se que testes de PPD ou IGRA são os mais indicados nesse sentido. Estudados 814 pacientes, submetidos à radiografia do tórax e ao IGRA. Esse exame foi positivo em 5% dos casos e indeterminado em 2,5%. Nos casos positivos para IGRA, 45% apresentavam alguma alteração à radiografia do tórax, mas nenhum sugestivo de Tbc. Concluem que o papel da radiografia de tórax nesse *screening* não está bem claro. Acessoriamente sugerem que imagens da doença pulmonar intersticial ou infecções pulmonares podem ser de valia ao se considerar imunossupressão.

**Comentário:** tem-se preconizado de rotina radiografia do tórax, como *screening* para uso de bDMARDs, para detecção de LTB, especialmente após dificuldade para se realizar o PPD por falta de reagente em nosso meio. Autores irlandeses, com base em 814 pacientes estudados, demonstram nesse estudo que papel da radiografia não está bem claro. Radiografia foi mais importante para evidenciar alguma fibrose pulmonar ou outras infecções, que não são a Tbc. Essa tem sido minha impressão também. Ressalte-se que a Tbc na Irlanda é uma doença pouco prevalente.

## OPO177-HPR HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE PROFILES OF ADULTS WITH ARTHRITIS

E. Knight,<sup>1</sup> K. Carluzzo,<sup>1</sup> B. Reeve<sup>2</sup> (mais sete coautores americanos).

Partindo da ideia de que pacientes adultos com quadros reumáticos apresentam mais baixa qualidade de vida (HRQOL) em relação à população geral, mostrando mais ansiedade, depressão, dor e fadiga, estudou-se grupo de 23.305 pacientes adultos, usando o *patient related outcomes* (PRO) do NIH com quadros reumáticos: osteoartrite, artrite inflamatória, fibromialgia). O *profile* 1 (8% do total) mostrava o melhor HRQOL com atividade física e social e poucos sintomas físicos ou alterações emocionais. *Profiles* 3 (37%) e 4 (10%) se apresentavam de maneira equivalente. No *profile* 5 (20%), o grupo pior mostrava-se dois graus abaixo da média da população americana. Conclui-se que exceto aqueles do *profile* 1, os 92% restantes apresentavam, a avaliação do HRQOL queda da capacidade física e interferência de dor, além de elevado índice ansiedade e depressão em relação à média da população americana. Suporte emocional e

atividade física são fatores mutáveis nesse complexo e devem ser incluídos no programa de tratamento.

**Comentário:** presente estudo americano avalia queda da qualidade de vida (QOL) em 23.305 pacientes reumáticos adultos, dividindo-os em cinco níveis. Só o nível 1 com 8% dos casos, mostrava QOL melhor, os demais 92% demonstravam queda significativa de sua QOL. No grupo 5, a queda foi de dois níveis abaixo da população americana. Fatores que mais pesaram foram dor, queda da capacidade física, ansiedade, depressão. Esses dados já são bem conhecidos do reumatologista. Esse trabalho foi trazido aqui para enfatizar a importância do suporte emocional e da recomendação da atividade física regular, além de todo o tratamento e paciência para ouvir o paciente, como maneira de poder ajudá-lo.

## OPO182-HPR EFFICACY OF NON-PHARMACOLOGICAL INTERVENTIONS: A SYSTEMATIC REVIEW INFORMING THE 2023 EULAR RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF FATIGUE IN PEOPLE WITH INFLAMMATORY RHEUMATIC AND MUSCULOSKELETAL DISEASES

E. Santos,<sup>1</sup> B. Farisogullari,<sup>2</sup> E. Dures,<sup>3,4</sup> P. Machado<sup>5,6,7</sup> (Londres).

Algumas recomendações do EULAR no manuseio de pacientes com doenças reumáticas específicas enfatizaram intervenções não farmacológicas no caso de pacientes com fadiga. Grupo investiga em revisão a melhor evidência para tratamento da fadiga. Selecionados 55 estudos com RCT para metanálise. Constatou-se que atividade física foi eficaz para reduzir a fadiga em AR, LES e SpA. A redução da fadiga foi também constatada na SS e na sScl, mas sem significância estatística. Fatores psicoemocionais também se mostraram eficazes em reduzir fadiga em AR. Concluem que intervenções não farmacológicas são eficazes e seguras no manuseio da fadiga em pacientes com doenças reumáticas inflamatórias.

**Comentário:** este *paper* complementa o trabalho anterior, quanto à abordagem da fadiga, sintoma tão frequente em nossos consultórios. Revisão da literatura mostrou que é possível, com abordagem psicoemocional e exercícios, minorar esse sintoma tão limitante. Curioso que dados mostraram que a atividade física foi útil em fadiga relacionada com AR, LES e SpA, mas dados não foram conclusivos para SS e sScl, o que é de se lamentar, uma vez que fadiga é tão frequente em SS. De qualquer maneira, recomendação de exercícios deve ser básica no esquema de tratamento reumatológico.

## OPO196 ANTI-TNF TREATMENT MODIFIES PAIN MODULATION DESCENDING PATHWAYS. A PROSPECTIVE, 6 MONTHS STUDY IN ACTIVE CHRONIC INFLAMMATORY RHEUMATISM PATIENTS' NAÏVE OF BDMARD

A. P. Trouvin,<sup>1,2,3</sup> A. Simunek,<sup>1</sup> J. Coste<sup>1</sup> (mais seis coautores franceses).

**Background:** na AR e SpA podem ocorrer alguns casos com dor persistente, desafiadora, apesar do tratamento. Na doença ativa, controles inibitórios difusos são reduzidos e pouco se conhece sobre efeitos dos bDMARDs. Presente estudo parisiense visa avaliar modulação da dor descendente, em pacientes com AR ou SpA, após introdução de um bDMARD. Estudados 50 casos de AR e 50 de SpA *naïve* de bDMARDs. Iniciaram o estudo 87 pacientes e concluíram 74 casos, avaliados com modulação da dor condicionada (CPM), que vieram a usar um TNFi. Após iniciação deste TNFi, controles inibitórios difusos melhoraram de maneira significativa, pelo que se conclui que o TNFi tem uma ação no SNC e sobre modulação da dor, além do efeito articular. Em pacientes com dor

persistente, apesar do bDMARD, o controle inibitório difuso não é tão eficiente, quanto nos pacientes sem dor residual.

**Comentário:** muito interessante essa demonstração por autores parisienses de mecanismo de controle da dor em AR e SpA pelos bDMARDs, independente da ação anti-inflamatória. Já se demonstrara que dor crônica é associada com desregulação na modulação da dor descendente (Curr Opin Support Palliat Care. 2014;8(2):143-51) Presente estudo mostra que bDMARDs podem influenciar esses mecanismos de dor descendente em AR e SpA, o que é de valia para o paciente e nos ajuda a entender melhor o efeito analgésico dessas drogas. Aguardemos novos dados a respeito.

## POS0368 PERSISTENT PREMATURE MORTALITY IN GOUT: NATIONWIDE PROSPECTIVE COHORT STUDY

Mccormick,<sup>1,2,3</sup> C. Yokose,<sup>1,2</sup> K. Lin.<sup>4</sup>

**Background:** recente estudo relatou maior índice de morte por motivo CV após episódios de gota. Outros estudos já referiam morte prematura em gota, mas não identificaram subgrupos então comprometidos. Presente estudo avalia a associação de gota e morte por todas as causas e por alterações CV. Baseados em dados do National Health Survey, autores americanos avaliam relação entre gota e mortalidade, comparando coortes mais antigas (1988-1994) e atuais (2007-2016). O HR agregado, comparando todas as mortes por todas as causas de adultos com ou sem gota, chegou-se ao valor de 1,19, sendo esse dado equivalente nas duas coortes. O HR era maior entre indivíduos com > 60 anos de idade (1,62), entre mulheres (1,33) e entre afrodescendentes (1,40). HR para morte por razão CV foi de 1,39. Esses valores permaneceram

idênticos nas duas coortes, mesmo quando ajustando para níveis de uricemia. Conclusão: presente estudo ilustra morte prematura em caso de gota a nível nacional, mesmo quando ajustado para níveis da uricemia. Esses dados ocorreram mesmo em indivíduos mais jovens e foram mais significativos em mulheres e negros.

**Comentário:** informação de morte prematura em gotosos é antiga. Presente estudo mostra que quadro não mudou em mais de três décadas, que isso não se relaciona com nível da uricemia e que se associa ao sexo feminino, negros, idade > 60 anos e fatores CV, os quais mostraram um HR de 1,39. Ou seja, fatores CV aumentam e quase 40% de chances de morte em pacientes gotosos, dado que impõe uma atenção especial no tratamento da gota no tocante a esse ponto.

## POS0369 TREATMENT RELATED COST SAVINGS DUE TO EARLY IDENTIFICATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS

E. Van Mulligen,<sup>1,2</sup> A. Van der Helm – van Mil.

**Guidelines** do EULAR advogam que detecção e tratamento precoce da AR leva a uma evolução mais leve e previne doença erosiva, preservando capacidade funcional. Mas nunca foi estudado custo relacionado com tratamento precoce. No presente trabalho, pesquisadores na Universidade de Leiden, na Holanda estudam se detecção/tratamento precoces reduzem custos relacionados com a doença. Cento e noventa e seis (196) pacientes anti-CCP positivos da Early Arthritis Clinic (EAC) da Universidade de Leiden, foram estudados e comparados com 235 anti-CCP negativos, todos com menos de dois anos de doença. Considerou-se tratamento precoce, quando ele se iniciou até 12 semanas após início dos sintomas. Custos foram avaliados relativos aos anos de 2012 e 2022. Após cinco anos, 6% dos CCP negativos e 20% dos CCP positivos tinham usado pelo menos um biológico. Número de biológicos foi de 1,4 no grupo negativo e 2,0 nos CCP positivos. Custos de tratamento em cinco anos foram de 11.250 euros

no grupo positivo e de 3.526 para grupo sem CCP. Comparando grupo de tratamento precoce em casos de tratamento mais tardio: 2.877 euros vs. 4.213 no grupo CCP negativo. Conclui-se que custos relacionados com tratamento de AR anti-CCP positivos são maiores do que anti-CCP negativos. Mas que o maior impacto na redução nos custos ocorre com detecção/tratamento precoces.

**Comentário:** artrite precoce tem sido um tema cada vez mais estudado, tratamento de início precoce tem se mostrado mais eficaz a longo prazo. Autores holandeses da prestigiada Universidade de Leiden se detiveram na vantagem de custos, com tratamento precoce, além de comparar casos com anti-CCP positivo ou negativo. Constataram que com tratamento precoce os custos são menores, o que acontece também com casos anti-CCP negativos em relação aos positivos. Dados que nos estimulam a iniciar tratamentos para AR cada vez mais cedo e com atenção especial para os anti-CCP positivos.

## POS0376 DOES A MANDATORY SWITCH FROM ORIGINATOR ADALIMUMAB TO BIOSIMILAR GP2017 OR SB5 LEAD TO INCREASED HOSPITAL COSTS? A DANBIO STUDY OF > 1,300 PATIENTS WITH INFLAMMATORY ARTHRITIS

H. Nabi,<sup>1,2</sup> R. Ibsen,<sup>3</sup> M. Ibsen<sup>3</sup> (mais três coautores dinamarqueses).

Em 2018, governo dinamarquês mandou substituir ADA original: região Oeste do país usariam o biossimilar GP2017 e na região Leste receberiam o biossimilar SB5. A mudança se deu por razões econômicas, com redução de 34%-49% dos custos. Presente estudo avalia se tal mudança acarretou mudança nos custos adicionais hospitalares, tanto de pacientes internados, quanto ambulatoriais e partiu da base de dados DANBIO, uma das primeiras a existir. Incluídos 1.318 pacientes com AR, APs e ax-SpA. Comparados custos hospitalares nos nove meses anteriores e posteriores à troca, considerando-se os dois biossimilares adotados. Conclui-se que não se constatou aumento nos custos adicionais hospitalares, nos pacientes com doenças inflamatórias, que migraram do ADA original para biossimilares.

**Comentário:** a Dinamarca adotou bem cedo a conduta drástica de adotar biossimilares, visando redução de custos, substituindo o ADA originador já em 2018. Que houve significativa redução no custo da medicação já é há muito conhecida. Esse estudo avalia se, além da queda do preço do medicamento, houve alteração nos custos hospitalares, após a substituição, avaliando dois biossimilares diferentes do ADA, nos casos de AR, APs e ax-SpA. Concluiu-se que custos hospitalares não se alteraram no caso dos pacientes que migraram, o que reforça a tendência a se adotar cada vez as drogas biossimilares, o que na Dinamarca representou economia de 34%-49% nos custos.

## POS0381 FACTORS ASSOCIATED WITH PREGNANCY-RELATED CONCERNS IN WOMEN WITH INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES – AN ANALYSIS OF A NATIONWIDE PREGNANCY COHORT

Y. Meissner,<sup>1</sup> B. Eickhoff,<sup>1</sup> C. Glaser<sup>2</sup> (mais sete coautores alemães).

Grupo de pesquisadores alemães estuda nível de preocupação em mulheres portadoras de doenças reumáticas inflamatórias (DRI) grávidas ou que planejavam engravidar, baseados no registro nacional Rhekiss, o qual, fundado em 2015, se destina a acompanhar gestações nesse grupo de pacientes. Incluídas 708 mulheres que planejavam engravidar e 1.532 grávidas, das quais foram elegíveis 455 (grupo 1) e 784 (grupo 2), respectivamente. Idade média das mulheres foi de 32-34 anos e tinham uma DRI há oito ou nove anos. Cerca de 31% no grupo 1 e 22% no grupo 2 se diziam “muito preocupadas”. Pacientes já grávidas se mostravam menos apreensivas do que aquelas que planejavam conceber. Maior nível de preocupação, medida pelo esquema RAID, composto de sete itens, foi constatado em mulheres com mais impacto da doença, nuliparidade, idade mais avançada e com recentes alterações do tratamento. Não se percebeu diferença significativa entre nível de

preocupação e comorbidades. Concluem autores que pelo menos uma em cada cinco mulheres se dizem “muito preocupadas” com a gestação e a saúde do neném, devido à DRI. Por isso, considera-se importante aconselhamento sobre concepção para mulheres com DRI que planejam engravidar ou já estão grávidas.

**Comentário:** interessante esse trabalho alemão, que avaliou, em portadoras de DRI, nível de preocupação de grávidas ou mulheres que planejavam conceber. É o que se vê na rotina do consultório. Pelo menos uma de cada cinco se diz “muito preocupada”. Fatores que aumentam a preocupação: nuliparidade, idade mais avançada e recentes alterações no tratamento. Papel do reumatologista nesse aspecto, em associação com o obstetra, é fundamental, em esclarecer dúvidas das pacientes e lhe trazer mais tranquilidade. Alemanha criou em 2015 programa Rhekiss para registro desses casos.

REVISÃO

# Pesquisa de cristais no líquido sinovial e implicações clínicas

## Joaquim Vasques

Médico Residente de Reumatologia do HC-FMUSP

## Ricardo Fuller

Reumatologista Assistente Doutor Responsável pelo Ambulatório de Artrites Microcristalinas do HC-FMUSP; Membro da Comissão de Artrites Microcristalinas da SBR

## Murillo Dório

Reumatologista Assistente Doutor do Ambulatório de Artrites Microcristalinas do HC-FMUSP, do Hospital Sírio-Libanês e da Imuno Brasil; Membro da Comissão de Artrites Microcristalinas da SBR

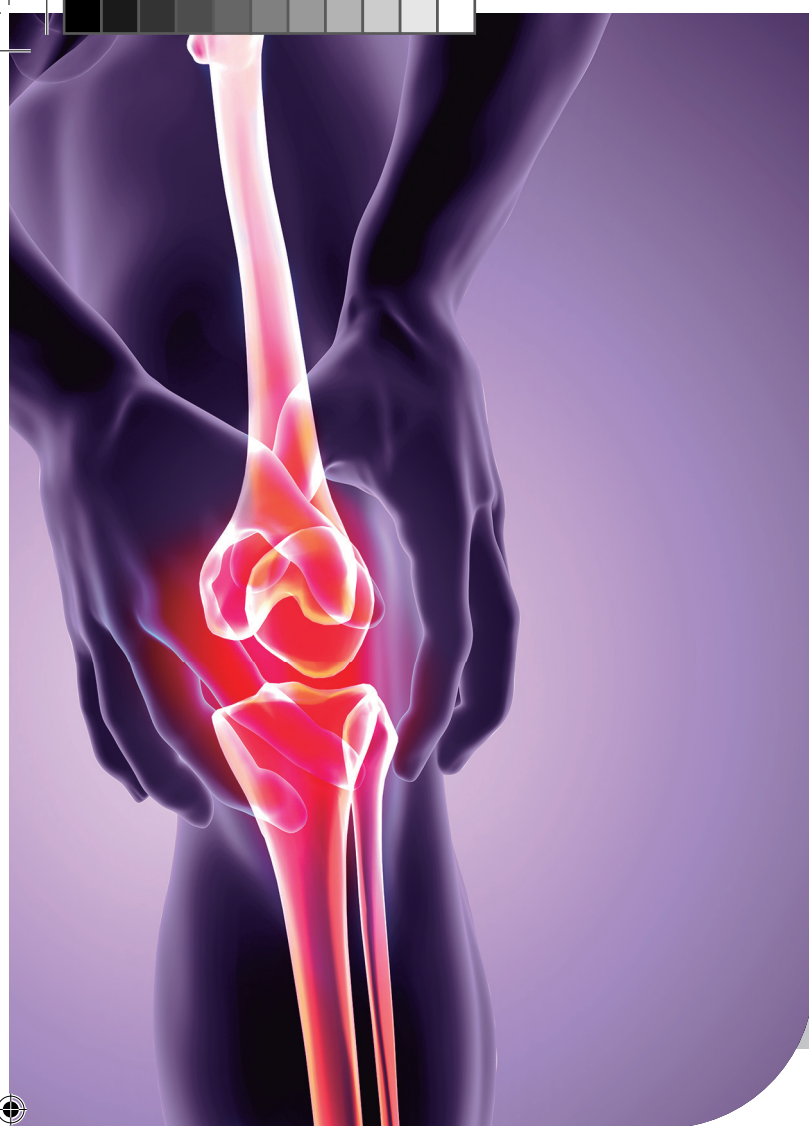
## Introdução

Cristais são sólidos constituídos a partir de átomos ou moléculas arranjados em um padrão tridimensional bem definido. Diferentes cristais podem se formar em tecidos intra-articulares, periarticulares e extra-articulares e gerar doenças por diversos mecanismos.<sup>1,2</sup> Na prática da reumatologia, as doenças microcristalinas (causadas por depósito de cristais) mais frequentes são a gota (causada por depósito de cristais de urato monossódico), a doença por deposição de pirofosfato de cálcio (DDPC) e a doença por deposição de fosfato básico de cálcio (DDFBC).

Na gota, os altos níveis séricos de ácido úrico causam altas concentrações teciduais de urato que cristalizam com íons de sódio, gerando cristais de urato monossódico. O depósito desses cristais na sinóvia gera episódios agudos de artrite, cuja repetição causa destruição

articular e artrite crônica. Esses cristais também podem se depositar no tecido subcutâneo, dando origem aos tofos gotosos, e nos rins, causando cálculos.<sup>2</sup>

A DDPC pode se manifestar mais frequentemente por ataques agudos semelhantes aos da gota (pseudogota) ou como uma poliartrite crônica (pseudo-artrite reumatoide). Acredita-se, porém, que a manifestação mais comum do depósito desse cristal seja a sua associação com a osteoartrite, com ou sem ataques agudos, e com acometimento frequente de articulações não envolvidas na osteoartrite idiopática, como punhos, metacarpofalângicas e grandes articulações, como ombros e quadris. Na radiografia, o achado característico (embora não exclusivo) dessa doença é a condrocalcinose, caracterizada por calcificação da cartilagem articular, sendo frequentemente observada



Na gota, o achado de cristais de urato monossódico no líquido sinovial de pacientes com pelo menos um episódio de artrite periférica ou bursite é suficiente para o diagnóstico dessa doença, mesmo que a coleta tenha sido realizada fora da crise de gota

na cartilagem e nos meniscos dos joelhos, na fibrocartilagem triangular do punho e na sínfise púbica.<sup>1</sup>

Os cristais de fosfato de cálcio básico podem se depositar em tecidos intra-articulares, causando artropatias destrutivas como a síndrome do ombro de Milwaukee, ou em tecidos periarticulares, como é o caso da periartrite calcífica, mais comum no ombro.<sup>1</sup>

A identificação dessas doenças passa pela execução de uma boa anamnese, um bom exame físico e pela correta interpretação de exames de imagem e bioquímica sérica. Ademais, continua fundamental para um diagnóstico correto a caracterização desses cristais no líquido sinovial e em tecidos periarticulares. No entanto, a importância da identificação dos cristais esbarra em dificuldades para sua execução, como a escassez de laboratórios e de profissionais capacitados para análise, além de baixa reprodutibilidade e de sensibilidade e especificidade limitadas.<sup>3</sup>

### Formação dos cristais

O ácido úrico é um ácido fraco, com pKa de 5,75. Esse valor significa que em um meio de pH acima de 5,75 a molécula tende a permanecer na forma

ionizada (urato), enquanto em meios com pH abaixo desse valor a forma mais comum será a não ionizada (ácido úrico). No pH da maior parte dos fluidos humanos (7,4) a concentração de íons urato é cerca de 50 vezes maior que a de ácido úrico não ionizado. Já na urina, com seu pH mais ácido, essa relação se inverte e o ácido úrico não ionizado predomina em comparação ao íon urato.

O íon urato (com sua carga negativa) pode então complexar com o sódio, íon de carga positiva de maior concentração no meio extracelular, formando o cristal de urato monossódico. A solubilidade desse cristal dependerá da temperatura, do pH do meio e da concentração de íons urato e íons sódio. Em testes *in vitro* com pH de 7,0 e temperatura de 37 °C, observa-se cristalização de urato monossódico a partir de concentrações de urato de 6,8 mg/dL. Em temperatura de 36,0 °C a cristalização ocorre com concentrações de urato a partir de 6 mg/dL.<sup>2</sup> A redução da solubilidade em temperaturas mais baixas é um dos mecanismos propostos para maior formação do cristal em certos locais, como a primeira metatarsalângica, médio pé e tendão de Aquiles, já que são porções mais distais e, portanto, mais frias do corpo.



Esses cristais de urato monossódico podem então ser reconhecidos por células da imunidade inata como padrões moleculares associados ao dano (DAMPs), iniciado uma intensa reação inflamatória.

Na DDPC os cristais são o produto da cristalização de íons cálcio e íons pirofosfato. O fato de esses cristais serem encontrados quase exclusivamente em fibrocartilagens e cartilagens hialinas sugere a influência de fatores específicos desses tecidos na formação desses cristais, mas ainda se desconhece sobre esse processo. Componentes da matriz extracelular e enzimas expressas na membrana de condrócitos da cartilagem articular parecem aumentar a concentração de íons pirofosfato e gerar um *milieu* químico que favorece a cristalização com o cálcio. Doenças metabólicas como hemocromatose, hiperparatireoidismo e hipofosfatasia são associadas a DDPC. Também são descritas mutações genéticas raras que causam formas precoces dessa doença.<sup>4</sup>

Os cristais de fosfato de cálcio básico incluem o fosfato octacálcico ( $\text{Ca}_8\text{H}_2[\text{PO}_4]_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ), o fosfato tricálcico ( $\text{Ca}_3[\text{PO}_4]_2$ ) e a hidroxiapatita de cálcio ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), sendo esta última a que mais frequentemente se cristaliza nos tecidos. O mecanismo da formação desses cristais é pouco conhecido, mas é notável a associação com trauma e isquemia, de forma que os mecanismos propostos para a formação desses cristais de cálcio são atrelados à lesão tecidual. Isso explica em parte a alta prevalência desses cristais em regiões pouco vascularizadas do tendão do músculo supraespinhoso e na cartilagem articular de articulações com osteoartrite avançada. Nessas situações, os cristais também funcionam como indutores de reação inflamatória, gerando mais lesão tecidual.<sup>1</sup>

## Identificação dos cristais na prática

Em casos suspeitos de artropatia por cristais, a sua identificação no líquido sinovial é uma ferramenta muito útil na definição diagnóstica. Dessa forma, o reumatologista deve ser capaz de realizar a coleta e de conhecer os princípios por trás da identificação dos cristais.

### Coleta

A coleta é feita por meio da artrocentese diagnóstica realizada com técnica asséptica da articulação acometida. A maioria dos laboratórios exige um volume mínimo de 1 mL de líquido sinovial para identificação de cristais. Esse volume deve ser acondicionado em tubo de coleta com anticoagulante (heparina, citrato ou EDTA). Idealmente, a amostra é

analisada a fresco dentro de 24 horas da coleta, mas períodos de até 72 horas parecem não prejudicar a pesquisa de cristais. Caso antecipe-se que o intervalo entre a coleta e a análise da amostra seja superior a um dia, é interessante manter a amostra refrigerada entre 4 °C e 8 °C.<sup>5</sup>

## Técnicas para identificação do cristal

### Microscopia óptica simples

O líquido sinovial pode ser analisado em um microscópio simples para a pesquisa de cristais. Nesse caso, a identificação do cristal será pela morfologia. Classicamente, cristais de urato monossódico possuem formato de agulha (apiculado nas duas extremidades), enquanto os cristais de pirofosfato de cálcio são romboides. No entanto, eventualmente os cristais assumem morfologia diferente, assim como outras substâncias podem ter formatos similares, de forma que a microscopia óptica isoladamente pode não ter sensibilidade e especificidade suficientes.<sup>6</sup>

Através da microscopia óptica simples não se consegue observar cristais de fosfato de cálcio básico uma vez que eles têm tamanhos muito pequenos (abaixo da resolução da microscopia óptica), sendo necessário o uso de corantes, como o vermelho de alizarina. Esse corante marca sais contendo cálcio com uma coloração alaranjada. No entanto, o vermelho de alizarina não é capaz de diferenciar cristais de hidroxiapatita dos outros cristais de fosfato de cálcio básico, já que todos contêm cálcio em suas estruturas.<sup>6</sup>

### Microscopia óptica com luz polarizada

A luz é uma onda eletromagnética com diversas propriedades físicas, sendo uma delas a direção de vibração da onda. Fontes luminosas produzem o feixe de luz com vibração de onda em todas as direções (luz não polarizada). Com a aplicação de um filtro, pode-se isolar somente uma direção de vibração (luz polarizada).

A estrutura básica de um microscópio de luz polarizada consiste na sobreposição de dois filtros polarizadores com eixos perpendiculares, sendo o primeiro denominado polarizador e o segundo analisador. Como os eixos dessas duas peças é perpendicular, a luz polarizada que emerge da primeira peça não consegue passar pela segunda, sendo então observado um fundo escuro no microscópio.<sup>7</sup>

Cristais são capazes de desviar a luz, uma propriedade conhecida como refringência e medida

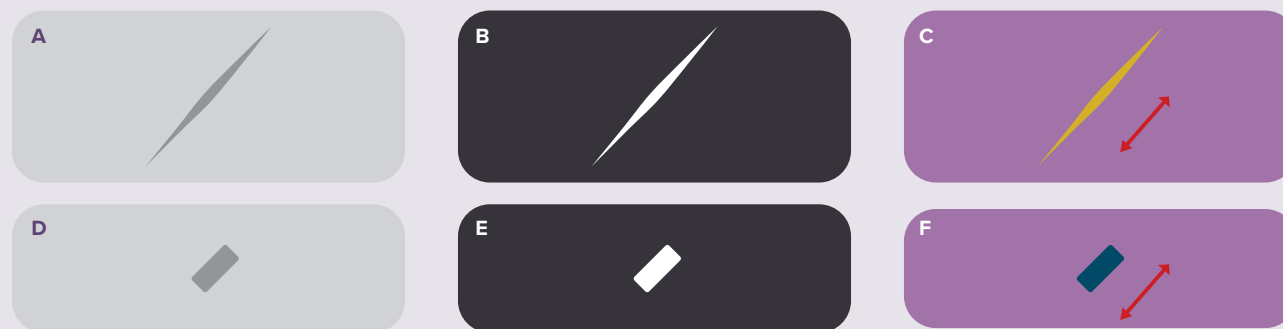




pelo índice de refração. Dessa forma, quando posicionamos um cristal entre o polarizador e o analisador, a luz muda de direção e consegue atravessar o analisador, de forma que o cristal exibe contraste com o fundo escuro do microscópio. Alguns cristais possuem a propriedade de ter dois índices de refração (birrefringência), sendo um para cada eixo da estrutura cristalina. Dessa forma, um feixe de luz polarizada é desviado de forma diferente a depender do seu alinhamento com o cristal birrefringente. À medida que esse cristal é girado no microscópio, mais ou menos luz atravessa o analisador, de forma que o brilho do cristal contra o fundo escuro vai do máximo ao mínimo (extinção). Se ao conjunto óptico acrescentamos um filtro de cor, denominado compensador, a interação do cristal birrefringente com o feixe de luz polarizada deixa de ser em relação ao brilho e passa a ser de adição ou subtração de cores. O compensador mais frequentemente utilizado transforma o fundo preto em magenta e o cristal birrefringente, a

depender da orientação em relação ao compensador, pode gerar luz azul ou amarela. Por convenção, um cristal birrefringente que gera luz azul quando paralelo ao eixo do compensador possui birrefringência positiva, enquanto um cristal birrefringente que gera luz amarela quando paralelo ao eixo do compensador possui birrefringência negativa.<sup>8,9</sup>

Cristais de urato monossódico possuem forte birrefringência negativa, ou seja, brilham fortemente no microscópio de luz polarizada, emitem luz amarela quando alinhados ao eixo do compensador e luz azul quando perpendiculares ao eixo do compensador. Já os cristais de pirofosfato de cálcio possuem fraca birrefringência positiva, ou seja, brilham fracamente no microscópio de luz polarizada, emitem luz azul quando alinhados ao eixo do compensador e luz amarela quando perpendiculares ao eixo dessa peça. Cristais de fosfato de cálcio básico não possuem birrefringência<sup>6</sup> (Figura 1 e Tabela 1).



Arquivo pessoal dos autores.

**Figura 1.** Representação esquemática de cristais de urato monossódico e de pirofosfato de cálcio: cristal de urato monossódico visualizado sob microscópio óptico simples (a), sob luz polarizada sem compensador (b) e sob luz polarizada com compensador (c), cristal de pirofosfato de cálcio visualizado sob microscópio óptico simples (d), sob luz polarizada sem compensador (e) e sob luz polarizada com compensador (f). A seta dupla em vermelho representa o eixo do compensador.

**Tabela 1.** Principais diferenças entre os cristais mais frequentes

Cristal	Tamanho e formato	Microscopia óptica simples	Luz polarizada com compensador	Quantidade no líquido sinovial	Intracelular
Urato monossódico		Formato de agulha	Forte birrefringência negativa	+++	+
Pirofosfato de cálcio		Romboide	Fraca birrefringência positiva	+	++
Fosfato básico de cálcio		Visualizado com vermelho de alizarina	Sem birrefringência	0/+	0/+

Arquivo pessoal dos autores.

## Outras técnicas

A microscopia eletrônica é capaz de ampliar a imagem com riqueza de detalhes bem maior do que a microscopia óptica. Dessa forma, as características morfológicas de um cristal visualizado sob microscopia eletrônica são suficientes para a correta identificação desse cristal. Essa ferramenta é especialmente útil na diferenciação entre cristais de pirofosfato de cálcio e cristais de fosfato básico de cálcio. No entanto, a microscopia eletrônica é uma técnica cara, pouco disponível e com necessidade de operadores experientes para reconhecer as características morfológicas que definem um cristal.<sup>6</sup>

Outra técnica que também pode ser aplicada à identificação de cristais é a cristalografia de raios X. Nessa técnica, deduz-se a estrutura de um cristal a partir da interação não com a luz, mas com o raio X. Ao passar na estrutura cristalina, o raio X sofre diversos desvios, gerando padrões de difração muito específicos para cada cristal, de forma que o padrão de difração de um cristal em estudo pode ser comparado ao de cristais já conhecidos. É uma técnica pouco disponível na prática clínica e que pode não ser capaz de identificar cristais quando a quantidade de material é muito pequena.<sup>6</sup>

## Implicações diagnósticas

Na gota, o achado de cristais de urato monossódico no líquido sinovial de pacientes com pelo menos um episódio de artrite periférica ou bursite é suficiente para o diagnóstico dessa doença, mesmo que a coleta tenha sido realizada fora da crise de gota.<sup>10</sup> A sensibilidade e especificidade desse

método é influenciada pela concentração de cristais no líquido sinovial e pela experiência do examinador. Examinadores experientes conseguem atingir sensibilidade de 95,3% e especificidade de 97,2%,<sup>11</sup> mas a sensibilidade pode cair até 69% entre examinadores menos experientes.<sup>12</sup> A presença de cristais de urato monossódico é utilizada como padrão-ouro na validação de outras ferramentas diagnósticas, como ultrassonografia e tomografia. Na ultrassonografia, achado de duplo contorno na cartilagem confere uma sensibilidade de 60,1% e especificidade de 91,3% para a identificação de cristais de urato monossódico, enquanto a tomografia de dupla energia apresenta sensibilidade entre 78%-100% e especificidade entre 76%-93%.<sup>3</sup> A acurácia de ambos esses testes é superior nos pacientes com doença de longa data.

Na DDPC a capacidade de identificação de cristais é menor do que na gota, dado que os cristais de pirofosfato são menores e com birrefringência mais fraca e habitualmente estão em menor quantidade no líquido sinovial. Assim, a sensibilidade da microscopia com luz polarizada no diagnóstico da DDPC é de 82% e a especificidade de 78%.<sup>12</sup> Exames de imagem também podem ser utilizados no diagnóstico, com a ultrassonografia demonstrando sensibilidade de 89% e especificidade de 94%, mas com ampla variedade a depender da articulação e da estrutura avaliada.<sup>13</sup>

O achado de cristais de fosfato básico de cálcio no líquido sinovial é bastante desafiador, dado o mínimo tamanho desses cristais, a ausência de birrefringência e a falta de especificidade dos corantes, como vermelho de alizarina. Assim, o diagnóstico da DDFBC é feito na maioria das vezes pela clínica e por exames de imagem.<sup>1</sup>

O achado de cristais de fosfato básico de cálcio no líquido sinovial é bastante desafiador, dado o mínimo tamanho desses cristais, a ausência de birrefringência e a falta de especificidade dos corantes, como vermelho de alizarina. Assim, o diagnóstico da DDFBC é feito na maioria das vezes pela clínica e por exames de imagem



## Implicações terapêuticas

Considerando-se a fisiopatologia da gota, fica claro que o principal alvo terapêutico é reduzir o nível sérico e a quantidade de ácido úrico no corpo. Ao se controlar o nível sérico de ácido úrico, verifica-se uma redução de novas crises de artrite e da formação de novos tofos, bem como verifica-se a solubilização dos cristais já formados, com redução dos tofos estabelecidos.<sup>2</sup> A redução de ácido úrico sérico pode ser feita com medicações que reduzem a produção de ácido úrico, como o alopurinol ou com medicações que aumentam a excreção renal desta molécula, como a benzobromarona. Ambas são disponíveis no

Brasil e apresentam bom perfil de eficácia e segurança.<sup>14</sup> No caso de nefrolitíase por ácido úrico, além da concentração urinária de ácido úrico, o pH urinário é um determinante importante na formação desses cristais. Dessa forma, a alcalinização da urina é uma ferramenta terapêutica interessante, podendo ser realizada com o uso do citrato de potássio ou bicarbonato de sódio, por exemplo.<sup>15</sup>

Já nas doenças por deposição de cristais de cálcio, ainda não há disponibilidade de medicações que ajam na dissolução dos cristais, de forma que o tratamento se baseia em medicamentos sintomáticos e na prevenção de crises.<sup>1</sup>

## Referências

1. McCarthy GM, Dunne A. Calcium crystal deposition diseases — beyond gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:592-602.
2. Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB, Khanna PP, Matsuo H, Perez-Ruiz F, et al. Gout. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5.
3. Zell M, Zhang D, Fitzgerald J. Diagnostic advances in synovial fluid analysis and radiographic identification for crystalline arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31: 134-43.
4. Williams CJ, Rosenthal AK. Pathogenesis of calcium pyrophosphate deposition disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35:101718.
5. Tausche AK, Gehrlich S, Panzner I, Winzer M, Range U, Bornstein SR, et al. A 3-day delay in synovial fluid crystal identification did not hinder the reliable detection of monosodium urate and calcium pyrophosphate crystals. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2013;19:241-5.
6. Rosenthal AK, Mandel N. Identification of Crystals in Synovial Fluids and Joint Tissues. *Curr Rheumatol Rep*. 2001;3:11-6.
7. Chayen J. Polarised light microscopy: Principles and practice for the rheumatologist. *Ann Rheum Dis*. 1983;42:64-7.
8. Lazarevic M, Skosey J, Vitic J, Mladenovic V, Myones B, Popovic J, et al. Cholesterol crystals in synovial and bursal fluid. *Semin Arthritis Rheum*. 1993;23:99-103.
9. Jansen TL, Rasker JJ. Therapeutic consequences of crystals in the synovial fluid: a review for clinicians. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:1032-9.
10. Neogi T, Jansen TLTA, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1789-98.
11. Chen LX, Schumacher HR. Current trends in crystal identification. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:171-3.
12. Gordon C, Swan A, Dieppe P. Detection of crystals in synovial fluids by light microscopy: sensitivity and reliability. *Ann Rheum Dis*. 1989;48:737.
13. Filippou G, Adinolfi A, Iagnocco A, Filippucci E, Cimmino MA, Bertoldi I, et al. Ultrasound in the diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. A systematic literature review and a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24:973-81.
14. Kydd ASR, Seth R, Buchbinder R, Edwards CJ, Bombardier C. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;2014.
15. Pak CYC, Sakhaee K, Fuller C. Successful management of uric acid nephrolithiasis with potassium citrate. *Kidney Int*. 1986;30:422-8.

 ORGANON

A Organon é uma empresa global de saúde que lidera o desenvolvimento de medicamentos para mulheres.

Nossas soluções estão distribuídas em três pilares: **saúde feminina**, **biossimilares** e **produtos estabelecidos**.

Com os **biossimilares**, queremos ajudar as pessoas em todo o mundo a **terem acesso a terapias biológicas de grande eficácia**.



Os medicamentos biossimilares podem ajudar a **reduzir os custos para o sistema de saúde** em todo o mundo.<sup>12</sup>



Os medicamentos biossimilares tendem a ser **mais baratos** que os medicamentos de referência.<sup>3</sup>



A introdução de novos medicamentos biossimilares no mercado contribui com a **ampliação de acesso a novas alternativas de tratamento**.<sup>2,3</sup>



Descubra a Organon

**Referências bibliográficas:** 1. Associação Portuguesa de Medicamentos Genéricos e Biossimilares. FAQs. Disponível em: <https://apogen.pt/medicamentos/biossimilares/faqs>. 2. Organon Biossimilars. The Potential of Biosimilars. Disponível em: <https://www.organonbiosimilars.com/potential-of-biosimilars/>. 3. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. SBOC. Biossimilares - Sustentabilidade do Sistema de Saúde. Disponível em: <https://sboc.org.br/component/k2/item/2269-biossimilares-sustentabilidade-do-sistema-de-saude>.

Este material informativo não substitui a conversa com um médico, pois apenas esse profissional poderá orientá-lo(a) sobre a prevenção de doenças e o uso adequado de medicamentos. Não tome nenhum medicamento sem ter recebido orientação médica.

0800 00 00 149  
contate@organon.com

Copyright © 2023 Organon group of companies. All rights reserved.  
Produto(s) distribuído(s) por Organon Farmacêutica Ltda. Todos os direitos reservados.  
BR-ADA-110016 PRODUZIDO EM JULHO/2023 VÁLIDO POR 2 ANOS

 ORGANON



Caso clínico

# Endoftalmite fúngica endógena em paciente com lúpus eritematoso sistêmico

## Isabela Penido Matozinhos

Residente do Serviço de Reumatologia do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte

## Wagner Mendes Moura

Residente do Serviço de Reumatologia do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte

## Crisellen Delogo Sinete

Residente do Serviço de Reumatologia do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte

## Carlos Bernardo Moura Dalle

Preceptor do Serviço de Oftalmologia do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte

## Ana Flávia Madureira de Pádua Dias

Preceptora do Serviço de Reumatologia do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte

## Eduardo José do Rosário e Souza

Coordenador do Serviço de Reumatologia do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte

A endoftalmite infecciosa é uma condição oftalmológica grave que envolve inflamação purulenta dos espaços intraoculares, de causa geralmente bacteriana ou fúngica. O mecanismo de entrada no olho pode ser exógeno, envolvendo a disseminação de uma fonte infecciosa de fora do olho (por exemplo, trauma ou complicações cirúrgicas), ou endógeno, envolvendo o trânsito de uma fonte infecciosa para o olho através da corrente sanguínea. O organismo mais comum na endoftalmite fúngica é a *Candida albicans*. Apresentamos um caso de endoftalmite fúngica endógena em uma paciente portadora de lúpus eritematoso sistêmico (LES).

Paciente do sexo feminino, com 26 anos de idade, informa diagnóstico de LES em 2021, devido a queixas cutâneo-articulares. Sem acompanhamento médico adequado, recebia, frequentemente, injeções intramusculares de dexametasona para controle de artralguas, prescritas durante atendimentos em serviços de urgência. Negava uso de outros medicamentos e comorbidades. Em maio de 2023 ela apresentou quadro de febre, cefaleia, nuchalgia, vômitos em jato e confusão mental. Foi internada em sua cidade com diagnóstico de meningite bacteriana e tratada com ceftriaxone, mas nas primeiras horas após admissão apresentou hipoacusia bilateral grave, documentada

por audiometria. Tomografia computadorizada do crânio revelou edema cerebral difuso. O líquido coletado mostrava consumo de glicose, hiperproteiorraquia e predominância neutrofílica. Não houve identificação microbiana nas culturas do líquido e do sangue. Durante a internação, apresentou complicações infecciosas como pneumonia nosocomial e sepse devido a infecção do cateter venoso central, seguida de perda insidiosa, progressiva e bilateral da acuidade visual. Nesse momento houve suspeita de neurite óptica relacionada a doença de base reumatológica.

Transferida para o Serviço de Reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte, para avaliação e seguimento. Na admissão na enfermaria de reumatologia tinha como queixa principal a perda da audição e da visão. Não havia lesão cutânea ou artrite. Ao exame oftalmológico foi visto bilateralmente acuidade visual de 20/400, condensações vítreas tipo bola de neve, infiltração macular, múltiplas lesões retinianas puntiformes, brancacentas e com infiltração que se projetava para a cavidade vítrea, compatíveis com diagnóstico clínico de endoftalmite fúngica (Figuras 1 e 2).

Durante a internação não apresentou atividade clínica de LES. Nos exames laboratoriais o FAN foi reagente 1/640 nuclear homogêneo, anti-Ro positivo

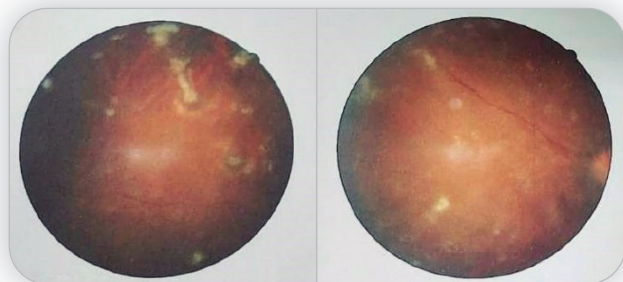


e C3 reduzido. O seu tratamento consistiu no uso da prednisona 10 mg ao dia e voriconazol. As avaliações oftalmológicas sequenciais foram compatíveis com melhora clínica da acuidade visual. Até o momento, não foi liberada pela oftalmologia a introdução da hidroxicloroquina.

A endoftalmite fúngica ocorre mais comumente em pacientes hospitalizados com fatores de risco para fungemia, incluindo imunossupressão crônica e uso prolongado de cateter venoso central. Na endoftalmite endógena por *Candida*, os achados

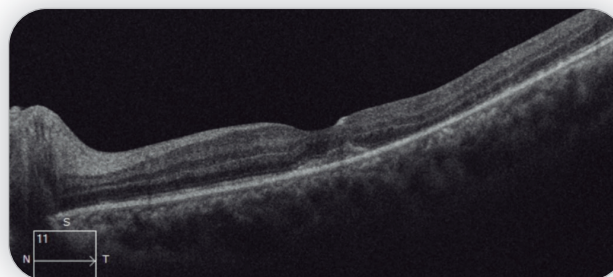
clássicos do envolvimento coriorretiniano são lesões focais, brancas, infiltrativas. As áreas de vitreíte podem apresentar abscessos fúngicos consolidados adjacentes uns aos outros, em uma configuração de “colar de pérolas”.

Apresentamos um caso de LES, com controle irregular e uso inapropriado de corticosteroides, que evolui com complicações neurológicas, auditivas e oculares que poderiam ser confundidas com atividade da doença de base.



Arquivo pessoal dos autores (autorizado pela paciente).

**Figura 1.** Retinografia com múltiplas lesões retinianas arredondadas e brancacentas.



Arquivo pessoal dos autores (autorizado pela paciente).

**Figura 2.** Tomografia de coerência óptica (OCT) com infiltração da retina externa na mácula do olho esquerdo.

## Referências

1. Haseeb AA, Elhousseiny AM, Siddiqui MZ, Ahmad KT, Sallam AB. Fungal Endophthalmitis: A Comprehensive Review. *Journal of Fungi*. 2021;7(11):996. <https://doi.org/10.3390/jof7110996>.
2. Tanaka M, Kobayashi Y, Takebayashi H, Kiyokawa M, Qiu H. Analysis of predisposing clinical and laboratory findings for the development of endogenous fungal endophthalmitis. A retrospective 12-year study of 79 eyes of 46 patients. *Retina*. 2001;21(3):203-9. doi: 10.1097/00006982-200106000-00001.

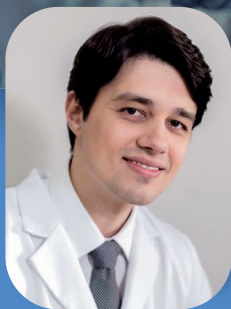
**Conectados GSK:  
Conteúdos exclusivos  
da reumatologia**

**Acesse:  
<https://conectadosgsk.com.br>**

GSK

Pergunte ao especialista

## Posso usar anticoagulantes orais diretos (DOACs) na síndrome antifosfolípide (SAF)?



### Gustavo Guimarães Moreira Balbi

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); Membro da Associação Internacional para Estudos Clínicos em Síndrome Antifosfolípide (APS ACTION); Editor-chefe da ReumatoMinas

A síndrome antifosfolípide (SAF) é a trombofilia adquirida mais frequente na população. Ela possui etiologia autoimune e pode ser classificada em primária, quando presente de maneira isolada, ou secundária, quando associada a outras doenças autoimunes, em especial o lúpus eritematoso sistêmico (LES).<sup>1</sup>

A pedra angular no tratamento da SAF trombótica é a anticoagulação por toda a vida do paciente, a fim de minimizar suas chances de recorrência. Dados recentes do APS ACTION, maior coorte mundial de SAF, mostra que esse risco pode ser estimado em cerca de dois casos por 100 pacientes-ano.<sup>2</sup>

Os antagonistas da vitamina K (AVK) são as medicações mais recomendadas para a trombose profilaxia secundária nos pacientes com SAF. No entanto, a obtenção de uma anticoagulação eficaz com esse grupo de medicamentos pode ser difícil, devido às suas interações com dieta, medicamentos e necessidade frequente de dosagem do INR para ajuste de dose.<sup>3</sup>

Nesse sentido, muitos médicos viram apelo no uso de medicamentos mais modernos, os anticoagulantes

orais diretos (DOACs), para tratamento de diversas doenças trombóticas, como trombose venosa profunda e fibrilação atrial. Rapidamente, a comunidade científica da SAF tentou responder à pergunta se o uso dos DOACs seria seguro nessa população específica. Vamos às evidências.

O primeiro estudo a ser publicado foi o RAPS, estudo de não inferioridade que utilizou desfechos primários laboratoriais. A rivaroxabana não se demonstrou não inferior à varfarina com relação ao potencial endógeno de trombina.<sup>4</sup> Já o TRAPS, estudo que incluiu pacientes com tripla positividade para os aPL, teve que ser interrompido precocemente por excesso de eventos arteriais no grupo da rivaroxabana, quando comparado com a varfarina.<sup>5</sup> O mesmo ocorreu com o ASTRO-APS: inicialmente o estudo sofreu uma modificação de protocolo, mas ainda assim foi interrompido precocemente pelos pesquisadores devido ao risco aumentado de eventos arteriais nos pacientes com apixabana.<sup>6</sup> Por fim, um estudo espanhol demonstrou que a rivaroxabana não era não inferior aos AVK.<sup>7</sup>

Por conta dessas evidências, não devemos fazer o uso rotineiro de DOACs na SAF. Até o momento, o tratamento de escolha continua sendo a varfarina.<sup>3</sup> No entanto, análises de subgrupo em metanálises sugerem que talvez ainda exista um cenário no qual os DOACs poderiam ser considerados, pesando-se os riscos e benefícios.<sup>8</sup> Lembrando que essas situações carecem de documentação científica mais robusta e precisam ser melhor estudadas em ensaios clínicos.

Resumindo as evidências, no nosso posicionamento da Comissão de SAF da Sociedade Brasileira de Reumatologia, consideramos que, em situações nas quais o paciente apresente intolerância, contraindicação ou dificuldade de se atingir alvos terapêuticos com a varfarina **E** que apresente apenas eventos venosos associados a um perfil de baixo risco de aPL, o uso dos DOACs poderia ser considerado, visto que a enoxaparina (que seria o tratamento de eleição) é uma droga cara, de aplicação relativamente dolorosa e de difícil acesso. Caso essa opção seja feita, o paciente deve ser acompanhado amiúde, a fim de se detectar precocemente eventos trombóticos relacionados à doença.

## Referências

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.
- Unlu O, Branch WD, Fortin PR, Gerosa M, Pons-Estel GJ, Tektonidou M, Ugarte A, Erkan D. OBOAA. Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials & International Networking Registry Analysis: First and Recurrent Thrombosis Risk after 720 Patient-Years of Follow-up [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/antiphospholipid-syndrome-alliance-for-clinical-trials-international-networking-registry-analysis-first-and-recurrent-thrombosis-risk-after-720-patient-years-of-follow-up/>. Accessed August 17, 2023.
- Balbi GGM, Pacheco MS, Monticelo OA, Funke A, Danowski A, Santiago MB, Staub HL, Rêgo J, de Andrade DCO. Antiphospholipid Syndrome Committee of the Brazilian Society of Rheumatology position statement on the use of direct oral anticoagulants (DOACs) in antiphospholipid syndrome (APS). *Adv Rheumatol.* 2020;60:29.
- Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, Arachchillage DRJ, Mackie IJ, Clawson S, et al. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPSS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol.* 2016;3:e426-36.
- Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132:1365-71.
- Woller SC, Stevens SM, Kaplan D, Wang TF, Branch DW, Groat D, Wilson EL, Armbruster B, Aston VT, Lloyd JF, Rondina MT, Elliott CG. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. *Blood Adv.* 2022;6:1661-70.
- Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, Vidal X, Riera-Mestre A, Castro-Salomó A, Cuquet-Pedragosa J, Ortiz-Santamaria V, Mauri-Plana M, Solé C, Cortés-Hernández J. Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial. *Ann Intern Med.* 2019 Nov 19;171(10):685-694. doi: 10.7326/M19-0291. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31610549.
- Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y, Yan XX, Salta S, Gerotziakas G, Jing ZC, Elalamy I, Wahl D, Zuily S. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018;17:1011-21.

# AGORA, MAIS É POSSÍVEL

## CONTROLE ABRANGENTE DA DOENÇA COM MENOS CORTICOSTEROIDES

VS. SOMENTE A TERAPIA PADRÃO † 1-7



DADOS DE 4 ANOS DO ESTUDO DE EXTENSÃO DE LONGO PRAZO<sup>1</sup>

## O 1º E ÚNICO INIBIDOR DE IFN-1 PARA O TRATAMENTO DE LES<sup>2</sup>

Saphnelo® (anifrolumabe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) moderado a grave positivo para autoanticorpos, em adição à terapia padrão.<sup>3</sup>

SAPHNELO® (anifrolumabe) solução para diluição para infusão intravenosa. Indicações: SAPHNELO® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) moderado a grave, positivo para autoanticorpos, em adição à terapia padrão. Contraindicações: SAPHNELO® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um de seus excipientes listados em Identificação do Medicamento - COMPOSIÇÃO, Cuidados e Adversidades: Hipersensibilidade: reações de hipersensibilidade grave, incluindo anafilaxia, foram relatadas após a administração de SAPHNELO®. Se ocorrer reação grave relacionada à infecção ou hipersensibilidade (por exemplo, anafilaxia) a administração de SAPHNELO® deve ser imediatamente interrompida e a terapia adequada deve ser iniciada. Infecções: SAPHNELO® aumenta o risco de infecções respiratórias e herpes zoster (foram observados eventos de herpes zoster disseminado). Devido ao seu mecanismo de ação, SAPHNELO® deve ser usado com cautela em pacientes com infecções crônicas, históricos de infecções recorrentes ou fatores de risco conhecidos para infecção. O tratamento com SAPHNELO® não deve ser iniciado em pacientes com qualquer infecção clinicamente significativa até a infecção ser resolvida ou adequadamente tratada. Se um paciente desenvolver uma infecção ou não estiver respondendo à terapia padrão, monitorar o paciente cuidadosamente e considerar interromper a terapia com SAPHNELO® até a resolução da infecção. Imunização: antes de iniciar a terapia com SAPHNELO®, considerar a conclusão de todas as imunizações apropriadas de acordo com as diretrizes atuais de imunização. Evitar o uso concomitante de vacinas vivas ou atenuadas em pacientes tratados com SAPHNELO®. Grupos de pacientes excluídos de estudos clínicos: anifrolumabe não foi estudado em associação com outras terapias biológicas, incluindo terapias dirigidas às células B. Portanto, o tratamento com anifrolumabe não é recomendado em associação com terapias biológicas. O anifrolumabe não foi estudado em pacientes com lúpus ativo grave do sistema nervoso central ou com nefrite lúpica ativa grave. Malformações: o impacto do tratamento com SAPHNELO® no desenvolvimento potencial de malformações é desconhecido. Estudos em pacientes com histórico de malformações não foram realizados. Deve-se considerar o benefício-risco individual em pacientes com fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento ou recorrência de malformações. Deve-se ter cuidado ao se considerar continuar a terapia com SAPHNELO® em pacientes que desenvolvem malformações. Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: SAPHNELO® não tem ou tem influência desprezível sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Gravidez: Categoria B; este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Lactação: não se sabe se o anifrolumabe é excretado no leite materno. O risco para o lactante não pode ser excluído. Deve-se tomar a decisão entre descontinuar ou a amamentação ou a terapia com SAPHNELO®, levando-se em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe. Fertilidade: não há dados sobre os efeitos de anifrolumabe na fertilidade humana. Interações medicamentosas: nenhum estudo formal de interação medicamentosa foi realizado com SAPHNELO®. Reações adversas: infecções dos vias aéreas superiores e bronquite não muito comuns; hipersensibilidade e reações relacionadas à infecção não comuns; reação anafilática foi um evento incomum. Psicologia: a dose recomendada de SAPHNELO® é 300 mg, administrada por infusão intravenosa ao longo de um período de 30 minutos, a cada 4 semanas. Apresentação: solução para diluição para infusão de 300 mg/7 mL (ISD mg/mL) em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 2,5 mL de solução. USO ADULTO, VIA INTRAVENOSA. RESTRIÇÃO DE VENDA, SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. Para maiores informações, consulte a bula completa do produto. [www.astrazeneca.com.br](http://www.astrazeneca.com.br). Reg. No. 1.188.0296.001-8 (SPL\_SPH005\_mil). † O controle da doença foi definido como resposta na Semana 52 com o uso de BICLA, que mede a atividade do LES e requer pelo menos um nível de melhora em todos os sistemas de órgãos moderada ou gravemente afetados, sem envolvimento de novos órgãos, sem piora da atividade da doença, sem descontinuação do tratamento e sem uso de medicação restrita. BICLA: Avaliação de Lúpus das Ilhas Britânicas (BLIAS) daDNA. DNA de fita dupla: IFN-1-interferon tipo 1. Referências: 1.Katsumi KC, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Extension Trial of the Long-Term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(2):253-265. 2.Holland A. FDA approves AstraZeneca's anifrolumab for lupus. *Nature Reviews Drug Discovery* 20, 158 (2021) 3.Saphnelo® (anifrolumabe). Bula do Produto. ANVISA. 4.Rorand EF, et al. TOLIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):219-221. 5.Dharmar K. Which is the best SLE activity index for clinical trials? *Med Rheumatol.* 2023;X(1):29-38. 6.Rorand E, et al. Comprehensive Efficacy of Anifrolumab Across Organ Domains in Patients with Active SLE: Pooled Data from 2 Phase 3 Trials. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 71 (suppl 10). 7.Lombardi B, et al. Novel endpoint outcome measures applied to the phase 2 and 3 anifrolumab trials. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(suppl 1):S68-S71. 8.Hidekoshi J, et al. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):183.



BR-25003. Material destinado a profissionais de saúde prescritores. Reprodução proibida. Julho/2023

Drogas em reumatologia

# Mofetil micofenolato na nefrite lúpica

**Débora Cerqueira Calderaro**

Reumatologista do HC-UFMG; Professora de Reumatologia da UFMG



## Breve histórico

O micofenolato de mofetila (MMF) e o micofenolato de sódio (MFS), precursores do ácido micofenólico (MFA), são usados na prevenção de rejeição aguda a transplantes desde o início da década de 1990. Desde o início dos anos 2000, ele também vem sendo usado no tratamento de diversas doenças reumáticas, entre elas o lúpus eritematoso sistêmico (LES).<sup>1</sup>

## Mecanismo de ação e farmacocinética

O MFA é um potente inibidor da enzima inosina monofosfatase desidrogenase (IMPDH) e, desta forma, leva à redução da proliferação de células B e T e da produção de anticorpos. Além disso, ele induz a apoptose de linfócitos T ativados e inibe a expressão de moléculas de adesão e do recrutamento de linfócitos.<sup>1</sup>

Os níveis séricos do MFA podem aumentar nos pacientes com hepatopatias e hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia. Em pacientes com doença renal crônica, pode haver um acúmulo do metabólito

inativo do MFA, metabolizado por glucuronidação em MFAG, o que se associa à maior frequência de efeitos colaterais gastrointestinais (GI), sobretudo nos pacientes em uso de MMF. Nos pacientes com doença renal terminal, a dose máxima de MMF recomendada é de 2 g/dia. Contudo, não está estabelecido o ajuste da dose do MFS nesses cenários.

A dose de 720 mg de MFS é equivalente a 1.000 mg de MMF. As doses de MMF indicadas no tratamento do LES variam de 1,5 a 3,0 g/dia. A meia-vida do MMF é de aproximadamente 18 horas e do MFS de 12 horas.<sup>1</sup>

## Efeitos adversos

Sintomas GI (náuseas, cólicas, diarreia), mielossupressão e aumento do risco de infecções são os seus efeitos colaterais mais comuns. Em geral, eles necessitam monitorização frequente e melhoram com o ajuste da dose ou a suspensão da medicação. Nos pacientes com sintomas GI, a troca de MMF para MFS pode ser benéfica.<sup>1</sup>



## Aprovação para o tratamento da nefrite lúpica

Desde o ano 2000, estudos que avaliaram o MMF ou o MFS no tratamento de indução ou manutenção da nefrite lúpica (NL), quando comparados respectivamente à ciclofosfamida EV ou tacrolimus, e à azatioprina ou tacrolimus, sugeriram eficácia semelhante (ou superior), e um perfil de segurança semelhante (ou melhor). Consensos regionais e internacionais, incluindo o consenso brasileiro de NL, citam o MMF e o MFS como opção terapêutica no tratamento de indução e manutenção da NL.<sup>2</sup>

Diante disso, desde 2016 a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) vinha realizando reuniões com o Ministério da Saúde e as agências regulatórias nacionais para incorporação do MMF ou MFS no tratamento do LES. Em 2017, documento da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) no Sistema Único de Saúde (SUS) do Ministério da Saúde foi favorável à incorporação da medicação para o tratamento da NL. Contudo, apesar das recomendações favoráveis à incorporação do MMF no tratamento da NL, ele não foi incluído no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento do LES desse mesmo ano pela ausência da indicação em bula do MMF para o tratamento do LES. Nessa época, a companhia de produtos farmacêuticos Roche, fabricante da medicação, iniciou o pedido de inclusão em bula da indicação do MMF no LES, porém, esse processo foi interrompido por exigências que não puderam ser cumpridas por ela naquele momento.

Em 2021, foi elaborado um documento, pela Comissão de Lúpus da SBR, que compilou as evidências científicas sobre o uso do MMF ou MFS no lúpus, a partir do qual foram retomadas as tratativas com as agências regulatórias. Em paralelo, foi realizada uma reunião com a empresa Roche, que concordou em tentar nova submissão para incorporação em bula da indicação do MMF no tratamento da NL. No dia 11 de abril de 2022 recebemos a notícia de que o MMF (CellCept®) recebeu autorização para incluir em bula a indicação para terapia de indução e manutenção de pacientes adultos com NL, classes III a V, diagnosticados de acordo com a classificação da Sociedade Internacional de Nefrologia/Sociedade de Patologia Renal. No dia 18 de maio de 2022, foi publicada a portaria número 46 no Diário Oficial da União para incorporação no SUS MMF para o tratamento da NL com prazo de 180 dias para efetivar a oferta.

No dia 18 de maio de 2022, foi publicada a portaria número 46 no Diário Oficial da União para incorporação no SUS MMF para o tratamento da NL com prazo de 180 dias para efetivar a oferta. Atualmente, as Secretarias de Saúde já vêm liberando o MMF para o tratamento da NL (e do LES)

Atualmente, as Secretarias de Saúde já vêm liberando o MMF para o tratamento da NL (e do LES).

## Considerações finais

A inclusão do MMF e do MFS na terapêutica da NL (e do LES) foi uma grande conquista para a reumatologia. Que continuemos na luta por novas opções terapêuticas nessa doença tão desafiadora.

## Referências

1. McMurray RW, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil: selective T cell inhibition. *Am J Med Sci.* 2002;323(4):194-6. doi: 10.1097/00000441-200204000-00005. PMID: 12003374.
2. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):713-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32220834.
3. Reis, E. SBR é protagonista no acesso ao micofenolato para pessoas com lúpus. *Boletim SBR, NO 3 • ANO XLV • ABR / MAI / JUN / 2022. P.6-10.*



# O conceito de Modificação da Doença no Lúpus

O curso do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) pode ser imprevisível, e a gravidade da doença, em geral, é afetada pela atividade da doença, acometimento dos órgãos e progressão de danos. A atividade persistente da doença ou não controlada está associada a um risco elevado de progressão de danos<sup>1</sup>.



O controle do LES envolve objetivos de curto e longo prazos:

## Objetivos de curto prazo<sup>2,3</sup>



Atingir a menor **atividade da doença** possível (remissão ou LDA)



Reconhecer e tratar o **envolvimento renal** no início do curso da doença



Prevenir **flares**



Visar a **menor dose de GC** necessária para controlar a doença e retirar os GCs completamente, se possível

## Objetivos de longo prazo<sup>2,3</sup>



Controlar **comorbidades** (p. ex., SAF)



Prevenir a progressão do **dano aos órgãos**



Considerar fatores que influenciam negativamente a QVRS (p. ex., fadiga)



Aumentar a **sobrevida do paciente** em longo prazo

A modificação da história natural do LES requer uma minimização da atividade da doença com menor toxicidade associada ao tratamento e redução da progressão ou prevenção de danos à órgãos (ou, no caso de nefrite lúpica progressão para DRET)<sup>4</sup>.

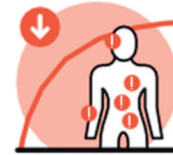
## Principais componentes da modificação da doença no lúpus para alterar o curso natural da doença<sup>4</sup>



Minimizar a atividade da doença

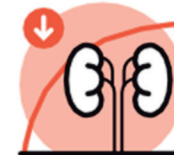


Minimizar as toxicidades associadas ao tratamento



Retardar ou prevenir a progressão de danos a órgãos extra-renais

OU

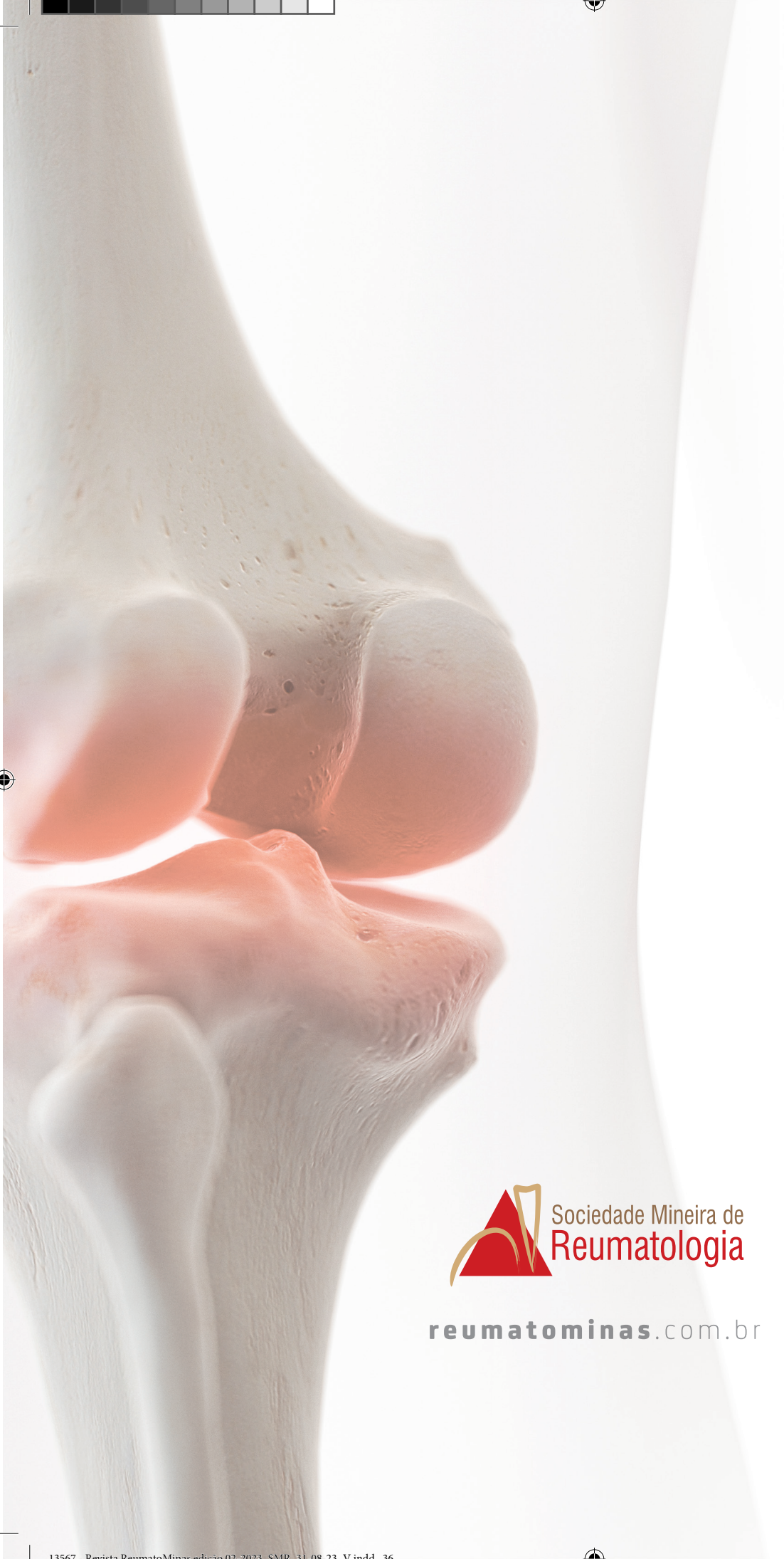


Renal: retardar a progressão para DRET

GC: glicocorticoides; QVRS: Qualidade de Vida Relacionada a Saúde; DRET: Doença Renal em Estágio Terminal; SAF = Síndrome Antifosfolípide; LDA: Baixa Atividade da Doença.

Referências: 1. Doria, A. et al. Optimizing outcome in SLE: treating-to-target and definition of treatment goals. *Autoimmun Rev*, 13:770-7, 2014; 2. Van Vollenhoven, RF. et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*, 73:958-967, 2014; 3. Fanouriakis, A. et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 78:736-745, 2019; 4. Van Vollenhoven, R. et al. Conceptual framework for defining disease modification in systemic lupus erythematosus: a call for formal criteria. *Lupus Sci Med*. 2022;9(1):e000634z, 2022.

Este material é de propriedade da GSK, a reprodução deste é proibida sem o consentimento da empresa. Informação destinada a profissionais de saúde em geral, sem caráter publicitário. Mais informações à disposição, sob solicitação ao Departamento de Informações Médicas (DDG 0800 701 2233 ou [medinfo@gsk.com](mailto:medinfo@gsk.com)). Para notificar informações de segurança, incluindo eventos adversos, ocorridos durante o uso de medicamentos da GSK, entre em contato diretamente com o Departamento de Farmacovigilância da empresa pelo e-mail [farmacovigilancia@gsk.com](mailto:farmacovigilancia@gsk.com) ou através do representante do grupo de empresas GSK. NP-BR-LPU-OGM-230017 | JULHO/2023



Sociedade Mineira de  
**Reumatologia**

[reumatominas.com.br](http://reumatominas.com.br)

