



REUMATO

MINAS

ISSN 2675-0902
Ano 5 • N.º 3 • 2023

Atualização

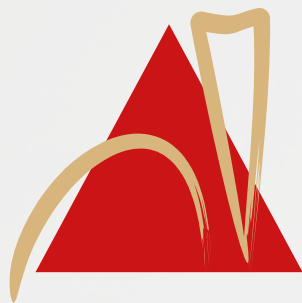
Marketing médico no século XXI: ética e profissionalismo na era das mídias digitais

Filipe Didier

Revisão

Síndrome VEXAS

Barbara Bayeh, Joaquin Vasques,
Rafael Cordeiro, Henrique Giardinio



Sociedade Mineira de
Reumatologia

reumatominas.com.br



Gerente geral:
Marelza Ribeiro

Diretor:
Carlos Alberto Martins

Administrativo/Financeiro:
Kelly Miranda

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:
Victor Mancilha

Coordenadora de revisão:
Aileen Monteiro

Revisão:
Giulia Carvalho
Natasha Barbosa

Banco de imagens:
Shutterstock

REUMATO MINAS

É uma publicação trimestral da Planmark Agência de Comunicação Científica.

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 Agência de Comunicação Científica ou da Sociedade Mineira de Reumatologia.

©2023 Planmark Agência de Comunicação Científica. 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 Agência de Comunicação Científica, sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros. OS 14334 - dez23

FALE COM A GENTE

ATENDIMENTO AO LEITOR

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

EDITORIAL

Prezados associados e leitores,

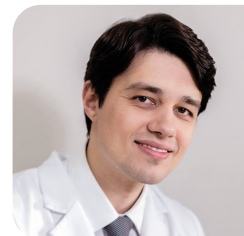
Chegamos ao final de mais um ano de trabalho na nossa querida *Reumatominas*!

Em consonância com o aumento crescente da participação dos médicos nas redes sociais e em outras diferentes formas de divulgação do seu trabalho, trouxemos uma atualização bastante interessante sobre marketing médico, baseada nas novas regras do CFM. Além disso, temos também uma revisão completa sobre a síndrome VEXAS, uma doença recentemente reconhecida, com múltiplas facetas, que precisa ser conhecida pelos reumatologistas.

Por fim, desejo a todos uma ótima leitura e espero que aproveitem os textos. Aproveite a oportunidade para desejar a todos boas festas e um próspero ano novo!

Um abraço,

Gustavo Balbi
Editor da *Reumatominas*



Caros colegas,

Chegamos à última edição da *Reumatominas* e ao final do primeiro ano da minha gestão na SMR.

Foi um ano de muito trabalho, dedicação e desafios.

Continuamos firmes no propósito de fortalecer ainda mais a reumatologia mineira e fazer a SMR cada vez mais presente no cenário nacional. Nossa sociedade participou da organização da I Jornada Sudeste de Reumatologia em São Paulo, a XIV Jornada Mineira de Reumatologia ocorreu em agosto e foi um grande sucesso e a participação dos reumatologistas mineiros na SBR23, em Goiânia, foi expressiva.

Temos agora o grande desafio de organizar, junto à Sociedade Brasileira de Reumatologia, o congresso anual SBR24 em Belo Horizonte e contamos com o apoio de todos.

Me despeço com os votos de boas festas e um 2024 de saúde e paz a todos!

Até breve,

Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães
Presidenta da SMR



Sumário

5

Eventos

XIV Jornada da Sociedade Mineira de Reumatologia

6

Atualização

Marketing médico no século XXI: ética e profissionalismo na era das mídias digitais

Filipe Didier

10

Headlines

Achiles de Almeida Cruz Filho

15

Revisão

Síndrome VEXAS

Barbara Bayeh, Joaquin Vasques, Rafael Cordeiro e Henrique Giardini

20

Caso clínico

Síndrome da cabeça caída secundária a escleromiosite

Marcella Maria Soares Mello, César Gonçalves de Carvalho, Isabela Penido Matozinhos e Eduardo José do Rosário e Souza

22

Caso imagem

Hanseníase mimetizando granulomatose com poliangéite

Matheus Guimarães Caires, Kleiça Tawana Cruz Oliveira, Lorena Ferreira Morais, Mariana Gonçalves Oliveira, Viviane Angelina Souza e Gustavo Guimarães Moreira Balbi

24

Drogas em reumatologia

Azatioprina

Isaac Felipe Leite Braz

Eventos

XIV Jornada da Sociedade Mineira de Reumatologia

A XIV Jornada Mineira de Reumatologia aconteceu na Associação Médica de Minas Gerais e teve como tema "Casos clínicos: unindo a prática às evidências". Contou com a participação de diversos especialistas que enriqueceram as discussões, com os reumatologistas de todo o estado, que estiveram presentes. O formato e o evento foram um sucesso!





Atualização

Marketing médico no século XXI: ética e profissionalismo na era das mídias digitais

Filipe Didier

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

Qualquer pessoa nascida até meados da década de 90 guarda em sua memória bons momentos junto à família, muitas vezes com avós e primos, reunidos na sala de TV para assistir algum programa específico ou simplesmente acompanhar a programação da TV aberta. Naquela época o acesso à informação era consideravelmente mais restrito comparado aos dias de hoje – jornais, revistas, rádio e televisão com um número limitado de canais eram os principais veículos de notícias, atualidades, entretenimento e, inclusive, propaganda.

O primeiro website, inaugurado em agosto de 1991, marca o início daquilo que seria responsável pela revolução tecnológica mais importante das últimas décadas: a internet. Antes da virada do milênio já era evidente o impacto que a nova rede de dados traria no mundo das mídias – o número de telespectadores era reduzido de forma progressiva ao passo que a quantidade de usuários de internet crescia exponencialmente. A audiência da TV aberta foi ficando cada vez mais idosa,



uma vez que os jovens preferiam utilizar a internet para ter acesso à informação, comunicação, redes sociais e entretenimento. Um estudo científico brasileiro sobre mídias mostra redução de quase 30% na audiência da TV aberta entre 2000 e 2013, sugerindo ainda forte tendência de queda mais acentuada nos anos seguintes.

Segundo o site Meltwater, especializado em estatísticas relacionadas às redes sociais, em janeiro de 2023 havia cerca de 5,2 bilhões de usuários de internet no mundo – o dobro quando comparado com a estatística de 2013, apenas 10 anos antes. Esse mesmo site ainda dissecou o comportamento desses usuários em dados bastante interessantes: aproximadamente 95% dos internautas acessam a rede para chat, conversas e redes sociais, número consideravelmente superior ao daqueles que utilizam a internet para notícias (41%), investimentos (27%) e educação (24%).

É natural que, com o exponencial crescente de navegadores da internet e difusão de acesso, o volume de informações o acompanhe em mesma proporção

Só nos últimos 10 anos, o número de usuários de redes sociais subiu de 1,72 para 4,76 bilhões – 60% da população mundial – divididos entre WhatsApp, Instagram, Facebook, Wechat, TikTok, entre outras, sendo o tempo médio gasto, em horas, em redes sociais, de 2 horas e meia diárias. Entretanto, o LinkedIn, rede social com finalidade de oportunidade de trabalho e divulgação de currículos, representa menos de 1% dos usuários de redes sociais, segundo estatística de julho de 2023 do Meltwater.com.

Das razões apontadas como principais motivos para utilizar uma rede social, 48,6% referem objetivo de manter contato com familiares e amigos e quase 40% a utilizam como passatempo. De 20% a 30% dos usuários, contudo, utilizam as mídias sociais para buscar informações sobre produtos, serviços e profissionais, dado que corrobora o fato de que a internet também é vitrine para o comércio: 76% dos internautas utilizam a rede para compras, busca por produtos ou serviços, que englobam profissionais de diversas áreas, inclusive profissionais da saúde.

Todavia, é natural que, com o exponencial crescente de navegadores da internet e difusão de acesso, o volume de informações o acompanhe em mesma proporção. “Infodemia” foi o nome dado ao tsunami de informação que nos chega a todo momento enquanto navegamos pela rede, e, naturalmente, o altíssimo volume de conteúdo inclui dados oriundos de fontes nem sempre verídicas, torna cada vez mais difícil filtrar as informações corretas, sobretudo aquelas baseadas em ciência. Nascia, então, as chamadas *fakes news*, protagonistas nas redes sociais no ano de 2020, enquanto o mundo enfrentava a pior pandemia dos últimos 100 anos, outra pandemia – a da desinformação – agravava ainda mais a saúde mental das pessoas.

Por outro lado, em meio a este turbilhão de informações sendo circulado a todo momento, podemos encontrar bons conteúdos em redes sociais, que promovem informação correta, baseados em ética e, principalmente, ciência. No próprio Instagram, hoje a maior rede social em números de usuários – exceto o WhatsApp – há excelentes páginas que promovem conteúdo técnico e informativo em reumatologia para profissionais de saúde e para pacientes, como o perfil da Sociedade Brasileira de Reumatologia (@sociedadereumatologia) e o Reumatologista (@reumatologista), respectivamente.

Neste contexto todo, as normas de publicidade e ética médica vêm sendo debatidas com frequência cada vez maior, uma vez que as redes sociais têm sido palco para divulgação de profissionais e serviços na área da

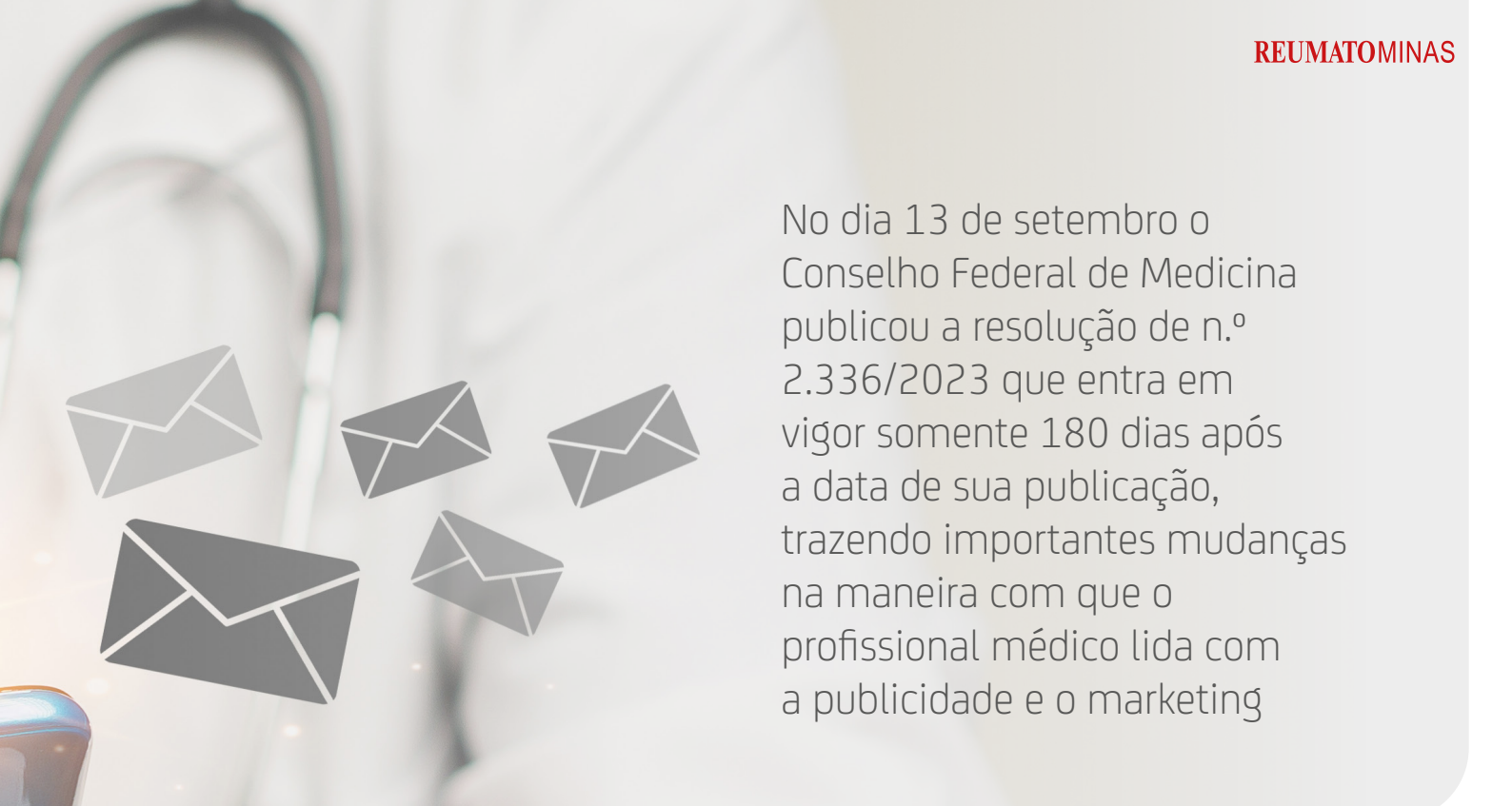
saúde, trazendo à tona aberrações éticas e, sobretudo técnicas, evidenciando a fragilidade do nosso conselho na tarefa de fiscalização frente ao inesperado e volumoso número de casos.

No dia 13 de setembro o Conselho Federal de Medicina publicou a resolução de n.º 2.336/2023 que entrará em vigor somente 180 dias após a data de sua publicação, trazendo importantes mudanças na maneira com que o profissional médico lida com a publicidade e o marketing. Em geral, tais mudanças tornam muito mais permissivas a maneira com que o profissional pode divulgar seus serviços e fazer sua propaganda.

O uso de testemunhos de pacientes – ou depoimentos – e imagens de “antes e depois” agora serão permitidos, fato que antes era proibido, apesar de circularem aos montes pelas redes sociais, sejam de médicos como de odontologistas, biomédicos etc. A partir de março de 2024, portanto, serão permitidas postagens de elogios e depoimentos recebidos dos pacientes, e resultados pré e pós-operatórios, ressaltando as diferenças obtidas com o procedimento, como forma de divulgar o serviço, de propaganda, ou meramente educacional. É preciso destacar, contudo, que tais conteúdos devem vir acompanhados de texto educativo e conter informações sobre indicações terapêuticas e fatores que possam influenciar negativamente o resultado, além, claro, de não haver identificação do paciente e nenhum tipo de manipulação das imagens – fato preocupante em um universo onde a Inteligência Artificial cresce em ritmo galopante, tornando extremamente impreciso o limite entre o que é real e o que não é. O mais importante de tudo: todo o conteúdo postado deve estar relacionado à especialidade REGISTRADA do médico – portanto, com RQE junto ao CFM.

Dentre as várias mudanças estão a permissão da divulgação de preços das consultas bem como campanhas promocionais e a divulgação do médico pós-graduado como atuante na especialidade, desde que destacado, em caixa alta, NÃO ESPECIALISTA.

Aproveitei que o assunto estava em alta e naquela mesma semana utilizei-me de minha rede social no Instagram para abrir uma enquete, com o objetivo de colher a opinião do público a respeito de tais mudanças, incluindo médicos e não médicos. O resultado, que julguei muito interessante, mostra uma receptividade quase que unânime pelo público não médico a favor de tais mudanças. Entre os colegas houve opiniões mais pautadas em cautela e moral, que, apesar de não concordarem totalmente com as novas mudanças no marketing médico, eram minoria.



No dia 13 de setembro o Conselho Federal de Medicina publicou a resolução de n.º 2.336/2023 que entra em vigor somente 180 dias após a data de sua publicação, trazendo importantes mudanças na maneira com que o profissional médico lida com a publicidade e o marketing

Dos depoimentos que recebi, reproduzo aqui aquele que mais me tocou e me fez refletir, de um seguidor que não trabalha na área da saúde: “O mau profissional, que não preza pela ética, já não seguia estas regras, e ganhava o mercado do bom profissional pela divulgação desenfreada e não fiscalizada do seu conteúdo nas redes. Esta mudança colocará o bom profissional de igual para igual nesta ‘competição’ e dará oportunidade ao paciente de conhecer profissionais sérios, de qualidade, e que prezam pela ética da profissão.”

Veio-me à memória uma passagem do livro *O exercício da incerteza* de autoria do Dr. Dráuzio Varela, na qual é citada uma ocasião em que uma de suas entrevistas, no início dos anos 90, com informações sobre o avanço do HIV, foi reprisada inúmeras vezes na

televisão. Diante desse fato, Dráuzio disse ao repórter que “bons médicos não aparecem nos meios de comunicação, vou ficar mal afamado entre meus colegas”, e o repórter retrucou: “Se é assim doutor, você precisa decidir se quer ajudar a população a evitar a doença ou ficar bem com seus colegas.”

Assim, acredito que as novas mudanças na publicidade médica sejam uma atualização na maneira com que o profissional médico se comunica com a sociedade, seja em termos de marketing ou de informações educativas. Acompanhando a evolução tecnológica, a internet e o crescimento das mídias sociais, é preciso repensar, mais uma vez, e, acima de tudo, refletir sobre o papel do médico na sociedade atual.



HEADLINES

Achiles de Almeida Cruz Filho

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

Occurrence and prediction of flare after tapering of TNF inhibitors in patients with axial spondyloarthritis

The Journal of Rheumatology. J Rheumatol. 2023-0495.

Grupo da Dinamarca avalia ocorrência e predição de *flares* após redução ou descontinuação da dose de TNFi em pacientes com axSpA em remissão, estudando 108 casos durante dois anos. Estudo avaliou quatro braços: o 1.º teve a dose reduzida para 2/3 da dose-padrão, o 2.º para metade, o 3.º grupo para 1/3 da dose-padrão e o 4.º grupo descontinuou o TNFi. Desses, 106 (99%) mostraram *flares* antes de dois anos: 29 casos (27%) dos que mantiveram 2/3 da dose-padrão, 21 (20%) dos que passaram para metade da dose, 29 (27%) dos que passaram a 1/3 da dose e 27 (25%) dos pacientes que descontinuaram a droga. No total 41 pacientes preenchiam critério ASAS de piora importante do quadro. Preditor independente de *flare* foi um escore global médico basal mais alto. Concluem autores que quase a totalidade de casos de axSpA em remissão em uso de TNFi mostrou *flares* quando a dose da droga foi reduzida ou descontinuada, mas que cerca da metade dos casos só apresentou *flares* quando a dose chegou a

1/3 original. Preditor independente dos *flares* foi um alto escore médico basal.

Comentário: Presente estudo nos traz informações que em tese já conhecemos: redução ou descontinuação do TNFi em casos de axSpA em remissão pode levar a *flares*. Apesar do “n” pequeno, esse *paper* relaciona incidência de *flares* com tamanho da redução da droga, informando que metade dos casos se mantém sem *flares*, até que dose do TNFi chegue a 1/3 daquela original. Esse é um dilema que com frequência se apresenta ao reumato no seu cotidiano: reduzir ou descontinuar biológico de casos que alcançaram remissão, tanto de axSpA quanto de outras patologias. Mais uma vez se demonstra que é possível reduzir a dose do TNFi em grande parte dos casos, mantendo-se atento para possibilidade de reativação do processo. E lembrar que um escore médico alto no basal é preditor de *flares*, quando dose do TNFi é reduzida.

One-Third of European Patients With Axial Spondyloarthritis Reach Pain Remission With Routine Care Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment

The Journal of Rheumatology. J Rheumatol. 2023;50(8):1009-19.

Trabalho de extenso grupo europeu estuda distribuição de *patient reported outcome* (PROs) em casos de axSpA iniciando um TNFi, avalia proporção dos que alcançaram remissão e compara casos de axSpA com nr-axSpA (axSpA não radiológica). Realizado com base em 15 registros europeus com 19.498 casos com axSpA, avaliados aos 6, 12 e 24 meses de tratamento. Após 6 meses de tratamento com apenas 1 TNFi escore de dor foi reduzido em aproximadamente 60% (padrão desde estado inicial foi de 66/25/20/20). Padrão similar foi observado para fadiga e no BASDAI. Pacientes com axSpA (n = 3.281) mostravam resposta algo melhor do que aqueles com nr-axSpA (n = 993). Melhores respostas do PRO foram obtidas com o 1.º TNFi, do que com o 2.º e o 3.º. Concluem que pacientes com axSpA iniciando um TNFi obtiveram

alto índice de remissão, mais pronunciado quando preencheram critérios de NY e para o 1.º TNFi.

Comentários: Esse *paper* europeu estuda tema semelhante ao anterior, que é resposta dos TNFi em casos de axSpA, agora com “n” bem maior. Sobre as conclusões, vale a pena enfatizar que remissão ocorre em um terço dos casos apenas, embora muitos pacientes melhorem dos sintomas, mesmo sem chegar à remissão. Informa, ainda, que casos de axSpA, preenchendo critérios de NY respondem melhor do que aqueles com nr-axSpA. E que finalmente, resposta é melhor com o 1.º TNFi. Ou seja, devemos conter nossa expectativa de que trocando o TNFi nesses casos fazemos sempre grande progresso. Esse fato, aliás, também é constatado em AR ou APs (DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.008).

Factors Associated With Maintenance of Remission Following Change From Combination Therapy to Monotherapy in Patients With Rheumatoid Arthritis

The Journal of Rheumatology. J Rheumatol. 2023;50(9):1114-20.

Grupo britânico de Paul Emery estuda fatores associados com manutenção da remissão após alteração da terapia combinada para monoterapia em AR. Avaliados 371 casos de AR, que foram divididos em 3 grupos na proporção de 2:2:1, que usaram, após a remissão, respectivamente MTX monoterapia, ETN monoterapia ou continuaram com terapia combinada, por 48 semanas. Análise de regressão logística foi estudada para identificar fatores associados com remissão ou *low disease activity* (LDA) ao fim do período. Covariantes associadas com manutenção de remissão ou LDA foram: avaliação da atividade da doença pelo paciente, PCR mais baixa, negatividade para fator reumatoide, maior duração do tratamento com MTX, curta duração do tratamento com ETN e magnésio baixo. Conclui-se que pacientes com LDA em geral têm mais tendência a permanecer em remissão/LDA quando passaram da terapia combinada MTX/ETN para monoterapia. E que negatividade para fator reumatoide, PCR mais baixa e melhor avaliação do

paciente sobre seu estado geral aumentaram chance de se manter em remissão/LDA da AR e uso de biológicos.

Comentários: Presente estudo mostra que, após terapia combinada ETN/MTX, é possível paciente manter-se em remissão ou LDA, quando uma das duas drogas é descontinuada. Fatores que se associam com esse fato são melhor avaliação do paciente sobre seu estado, PCR mais baixa e fator reumatoide negativo. Esses dados em geral coincidem com o nosso cotidiano e não trazem grande novidade. Mas a informação vale para os alertar em que casos será possível renunciar à terapia combinada, mantendo-se paciente em remissão ou LDA só com uma droga. O MTX, que foi introduzido na reumatologia há 40 anos, por W. E. Weinblatt, continua uma droga atual, sendo considerada próximo da droga ideal: eficaz, bem tolerada e de baixo custo.

Renal Histopathology Associated With Kidney Failure and Mortality in Patients With Lupus Nephritis: A Long-Term Real-World Data Study

por Prof.^a Cristina Costa Duarte Lanna

Yu-Wan Liao, Yi-Ming Chen, Tsu-Yi Hsieh, et al. J Rheumatol. 2023;50(9):1127-35.

Liao et al. em estudo retrospectivo (2006 a 2019) relataram as características histopatológicas de 526 pacientes chineses, Taiwan, com nefrite lúpica (NL) e sua correlação com doença renal terminal (considerado como taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] < 15 mL/min/1,73 m², necessidade de diálise, transplante renal) e mortalidade. A classe histológica mais comum de NL foi a IV isolada ou associada com classe V (n = 310), seguida de classe III ± V (n = 111) e a classe V pura (n = 85). No período de *follow-up* com mediana de 7,5 anos (Iq 3,5-10,7 anos), doença renal terminal e mortalidade ocorreram em 58 (11%) e 64 (12%) pacientes, respectivamente. O declínio na função renal ocorreu mais na classe IV ou III, do que na classe V.

Pacientes de classe IV tiveram maiores índices de atividade e de cronicidade, e mais inflamação tubulointersticial. Sem diferença entre as classes considerando microangiopatia trombótica. Ciclosporina foi mais usada para indução na classe V e a ciclofosfamida para indução de classe IV isolada ou associada com classe V. MMF o mais usado para manutenção.

Em análise de regressão de COX revelou-se uma associação significativa entre inflamação tubulointersticial e atrofia tubular com doença renal terminal em 10 anos. Crescentes celulares foram associadas à mortalidade em indivíduos do sexo masculino, enquanto crescentes fibrosas foram associadas à redução da sobrevida em pacientes do sexo feminino.

Concluem ainda que a histopatologia renal é crucial para avaliação do risco de morte e de doença renal terminal em NL. E que conhecendo a histologia renal o médico assistente poderá ajustar a terapêutica evitando desfechos renais desfavoráveis.

Acrescento aqui os comentários publicados no editorial da mesma revista (<https://www.jrheum.org/content/50/9/1095>): “O ponto forte deste estudo é o grande tamanho da amostra e a redução da variabilidade entre avaliadores, pois a revisão histológica foi feita por um único patologista renal experiente. Como limitações, o número de eventos ainda é insuficiente para análises de todos os fatores associados à doença renal terminal ou à mortalidade, a gravidade das lesões histológicas não foi analisada quantitativamente, outros fatores de mau prognóstico para NL, como atraso no encaminhamento e adesão ao tratamento, não foram avaliados. Por fim, apenas a biópsia renal inicial foi utilizada para correlacionar com o resultado em longo prazo. Apesar das limitações, o estudo confirma a importância da histologia renal na avaliação da NL.”

Comentários: Artigo mostrando a importância da biópsia renal, com grande casuística.

Em anos recentes, sabe-se que na nefrite lúpica (NL) a gravidade do envolvimento tubulointersticial é um importante sinal prognóstico, e independente das lesões glomerulares. Atenção crescente tem sido dada à fibrose intersticial e à atrofia tubular não

só como marcadores de gravidade da lesão na NL, como também preditores de resposta terapêutica e do prognóstico do resultado renal.

Sabemos que os biomarcadores clínico-laboratoriais, como a relação proteína-creatinina na urina e o sedimento urinário, correlacionam-se fracamente com características histológicas da NL. Portanto, o padrão-ouro para avaliar a atividade e o prognóstico da NL continua sendo a biópsia renal, embora este seja um procedimento invasivo.

O acesso à biópsia renal tem melhorado, seja pelo Sistema Único de Saúde (SUS) ou pela saúde suplementar, nos grandes e médios centros. Sabemos das dificuldades em cidades menores. Ainda temos restrições de acesso também às novas terapêuticas, como a tacrolimus, voclosporina e o belimumabe (recentemente aprovados para NL e ainda não incorporados ao PCDT), e o rituximabe (*off label*).

Diante de boas perspectivas para novas estratégias terapêuticas como a indicação desses medicamentos, em alguns pacientes, já como 2.ª linha (<https://ard.bmj.com/content/early/2023/10/11/ard-2023-224762>) é preciso buscar a comprovação e classificação histopatológica do comprometimento renal, por meio da biópsia renal. Precisamos reconhecer precocemente pacientes com maior risco de declínio da função renal e aplicar a estratégia *treat-to-target*.

High Prevalence of Foot Insufficiency Fractures in Patients With Inflammatory Rheumatic Musculoskeletal Diseases

The Journal of Rheumatology. J Rheumatol. 2023;50(8):1071-7.

Grupo alemão, que inclui nomes de peso como Baraliakos e Jürgen Braun, estuda prevalência de fraturas por insuficiência (IF) do pé em pacientes com doença inflamatória, músculo esquelética. Estudados por RNM 1.145 casos consecutivos com queixa de dor no pé e doença inflamatória reumática: 42% com AR, 22% com APs, 7% com DTC. Grupo foi comparado com outro que queixava dor no pé, porém sem doença inflamatória. Avaliada DMO, realizada análise multivariada. Média de 59 anos de idade, 82,9% mulheres. No grupo controle foram 607 casos, média de 58 anos de idade, 80,8% mulheres. Prevalência de IF foi mais alta em DTC (23%) e AR (11,4%). No grupo de doença reumática não inflamatória era de 9%. Usando-se radiografia convencional, fratura foi detectada só em 25% dos casos. DMO baixa (42% \times 16%) e história de fraturas (35% \times 8%) eram mais frequentes em pacientes com IF do que sem fratura. Concluem autores por uma alta prevalência de fraturas nos

ossos do pé foram identificadas através de uma RNM, em pacientes com doença reumática inflamatória, muitos sem osteoporose.

Comentários: Conclusão desse *paper* nos é de grande valia, mostrando que fraturas do pé são mais frequentes em pacientes com doença reumática inflamatória, do que em pacientes sem doença inflamatória, mesmo sem osteoporose e que a maioria só é detectada pela RNM. Uma ocorrência não rara no consultório reumatológico é o paciente chegar com dor no pé, com sua doença reumática controlada. A dúvida que sempre surge é: reativação da doença ou fratura, mesmo sem trauma evidente. Dados do presente trabalho e a experiência pessoal mostram que a conduta certa para esclarecer é fazer uma RNM. Radiografia só evidencia fratura em uma minoria dos casos. História de fratura prévia e DMO baixa aumentam possibilidade de fratura, vamos ficar atentos!

Compared efficacy of rituximab, abatacept, and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to methotrexate or TNF inhibitors agents: a systematic review and network meta-analysis

Adv Rheumatol. J Rheumatol. 2023;63:30.

Estudo brasileiro, liderado por Alisson Pugliesi, de Campinas, compara, em revisão, eficácia de RTX, TCZ e ABA em pacientes de AR refratários a tratamentos com MTX ou anti-TNF. Metanálise incluiu 19 RCTs com 7.835 pacientes em acompanhamento médio de 1,2 ano. Embora considerando alguma heterogeneidade dos dados, concluem autores não haver diferença entre a chance de RTX produzir melhores efeitos do que ABA. Mas que, comparando-se com TCZ, o ABA teve um RR de 2,2 vezes alcançar ACR 70.

Comentários: Apesar de um “n” grande, reconhecem autores haver certa heterogeneidade dos dados, mas, mesmo assim, concluem que ABA foi superior a TCZ em alcançar ACR 70 naqueles pacientes que não responderam ao MTX e anti-TNF. E que RTX se comparou em efeitos ao TCZ. Lamentavelmente, não dispomos mais de ABA em nosso meio, então temos que optar por outras alternativas. Um belo trabalho brasileiro, incluindo quase 8 mil casos de AR revistos.

Anti-SSA/SSB-negative primary Sjögren’s syndrome showing different clinical phenotypes: a retrospective study of 934 cases

Adv Rheumatol. J Rheumatol. 2023;63:21.

Trabalho chinês, publicado em nossa Adv. Rheumatol., estuda diferentes fenótipos de casos de síndrome de Sjögren com anti-SSA e SSB negativos e classificados como SS primária, baseados especialmente na biópsia de glândula salivar acessória, mostrando mais de 50 linfócitos por 4 mm² de tecido glandular. Dos 934 pacientes incluídos, 299 (32%) eram negativos para os dois anticorpos. Comparando-se os casos positivos e os negativos, esses últimos mostravam menor proporção de mulheres (75%×90%), e trombocitopenia (6%×13%), porém maior proporção de teste de Schirmer alterado (96%×89%) e doença pulmonar intersticial (ILD) (59%×28%). Concluem os autores que no estudo dos casos de SS primária, cerca de um terço dos pacientes se mostrava negativo para anti-SSA e SSB. E que esses casos negativos mostravam maior risco de alteração do teste de Schirmer e ILD, porém menos risco de trombocitopenia.

Comentário: Estudo nos traz informações importantes: um terço dos casos de SS primária é negativo para SSA e SSB, diagnóstico terá que ser confirmado pela biópsia de glândula salivar acessória. Ideal é que biópsia deva ser avaliada por patologista com experiência na área. Além disso, casos negativos mostram maior incidência de Schirmer alterado e de ILD. Este último dado considero da maior importância, por ser a ILD uma complicação eventualmente grave da SS e, de acordo com presente estudo, existente em 59% dos casos de SS primária com anticorpos negativos. Para nossa vida prática: vamos pensar mais na biópsia de glândula salivar acessória e pensemos no pulmão, acometido em mais da metade dos casos com Ac negativos. De maneira nenhuma descartar diagnóstico de SS primária pela ausência de anti-SSA e SSB, isso ocorre em um terço dos pacientes. Não vamos deixar passar esse diagnóstico.

Impact of NSAIDs on 8-year cumulative incidence of major cardiovascular events in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide study

Rheumatology. 2023;62(10):3317-22.

Grupo francês de Maxime Dougados avalia impacto em Major Cardiovascular Effects (MACE) dos AINHS em 8 anos, usados no tratamento da EA, baseado no estudo de *database* francês, incluindo pacientes hospitalizados e ambulatoriais, entre 2012 e 2013. Foram 22.929 casos estudados, com idade média de 43 anos. Incidência cumulativa em 8 anos de MACE, AVC e IAM foi, respectivamente de 1,81%, 0,97% e 0,85%. Análise de risco competitivo foi realizada para determinar *subhazard ratio* (SHR). Casos em uso de AINHS tiveram SHR de 0,39 e em uso anti-TNF esse índice foi de 0,61, mas

quem usou anti-IL17 SHR foi de 2,10. Concluem autores que AINHS e anti-TNF acarretam menor risco de MACE com um papel protetor de AINHS e anti-TNF nesse grupo de pacientes. Mas que isso não ocorreu nos pacientes que receberam anti-IL17.

Comentários: Trabalho respeitável não só por vir do grupo de Dougados, como pelo “n” de quase 23 mil casos. O papel protetor dos anti-TNF com relação aos MACEs já nos é conhecido

não apenas da EA, mas também em artrites. Mas esse mesmo papel protetor dos AINhs para MACE, aqui relatado, é discutível, de acordo com conceitos que já temos e estudos recentes, como Schmidt, 2022 (DOI: 10.1007/s40264-022-01211-1) e Bonnesen 2023 (DOI: 10.1007/s40264-023-01298-0), os quais maior efeito dos AINhs em MACE. Talvez a idade média baixa dos casos de 43 anos aqui estudados, como é frequente na EA, tenha influenciado

esse resultado. Importante também informação de que os anti-IL17 (secuquinumabe, ixequizumate) se relacionaram com maior frequência de MACE. Vamos ficar atentos para esse detalhe dos anti-IL17.

A seguir, trago resumo de dois trabalhos sobre SAF, que estão sendo apresentados no ACR que acontece atualmente.

ABSTRACT NUMBER: 0097

Transient Ischemic Attack in Antiphospholipid Antibody-positive Patients: Retrospective and Prospective Results from the AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking

Poster apresentado no ACR Convergence, que terminou no dia 15/11/2023, em San Diego, realizado por grande grupo internacional que inclui autora paulista, estuda AIT em pacientes com reações positivas para Ac antifosfolípides (aPL). Incluídos pacientes com aPL positivos, de acordo com critérios de Sapporo atualizados e acompanhados. Incluídos no estudo 1.166 casos, dos quais 92 (8%) apresentavam história de AIT na inclusão, dos quais 76% tinham história de trombose venosa/arterial que foram acompanhados por 1,5-7 anos. Recorrência de AIT foi constatada em 7%-8% dos casos, mas os casos novos de AIT foram menos de 1%. Todos

esses pacientes se mantiveram com anticoagulação. Concluem os autores pela necessidade de se manter atenção sobre ocorrência de AIT em pacientes com aPL.

Comentários: Um aspecto interessante dos casos com aPL essa ocorrência de AIT, recente em quase um décimo dos pacientes, os quais mesmo com anticoagulação recidivou em 7%-8% dos casos. Dado o “n” muito significativo, é um aspecto a ser considerado ao lidarmos com nossos pacientes com SAF.

ABSTRACT NUMBER: 0098

Predictors of Mortality in Antiphospholipid Antibody Positive Patients: Prospective Results from Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking

Outro estudo proveniente do mesmo grupo do trabalho anterior, chamado de APS ACTION “Registry”, criado para estudar curso da doença em 10 anos, avalia preditores de mortalidade em pacientes com aPL. Comparados casos que foram a óbito com os casos sobreviventes, calculada possibilidade de sobrevivência pelo modelo de Kaplan-Meier. Dos 903 casos estudados 53% eram mulheres. Faleceram 43 (5%) após *follow-up* médio de 5,3 anos. Principais causas de morte foram: infecção (15%), trombose (9%) e malignidades (5%). Comparando grupo de falecidos com sobreviventes, vemos que principais fatores pela análise univariada foram: história de trombose arterial ou SAF catastrófica, doença CV prévia, trombocitopenia prévia e doença autoimune sistêmica. Sobrevida estimada em 5 anos, a partir do registro, foi de 0,98 para pacientes < 30 anos, 0,98 para casos entre 30-44 anos, 0,96 para 45-59 anos e 0,86 para pacientes > 60 anos. Concluem autores que índice de

mortalidade foi de 5% em 5 anos, sendo maior para pacientes > 60 anos. Preditores de mortalidade foram: história de trombose arterial, SAF catastrófica, risco CV e doença autoimune sistêmica associada.

Comentários: Já sabemos que SAF diminui expectativa de vida. Este trabalho internacional, com participação brasileira e com mais de 900 casos, nos mostra índices mais definidos e fatores preditores de morte. Muitos de nossos pacientes com SAF têm LES e esse, como doença inflamatória sistêmica, é fator preditor de óbito. Outros fatores são idade > 60 anos, trombose arterial prévia e doença CV prévia. Do ponto de vista prático, a conclusão é de que casos com tais fatores de risco mereçam um acompanhamento mais assíduo, inclusive quanto a sua anticoagulação.

REVISÃO

Síndrome VEXAS:

uma revisão para o reumatologista

Barbara Bayeh

Médica Residente em Reumatologia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

Joaquim Ivo Vasques Dantas Landim

Médico Residente em Reumatologia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

Rafael Alves Cordeiro

Médico Reumatologista; Assistente do Ambulatório de Doenças Inflamatórias Infiltrativas, Síndrome de Behçet e Doenças Autoinflamatórias do Adulto (AIBA) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

Henrique Ayres Mayrink Giardini

Médico Reumatologista; Coordenador do Ambulatório de Doenças Inflamatórias Infiltrativas, Síndrome de Behçet e Doenças Autoinflamatórias do Adulto (AIBA) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

1. Histórico e genética

Em 2016, pesquisadores franceses publicaram um estudo em que analisaram um subgrupo de pacientes com policondrite recidivante (PR) refratários aos tratamentos convencionais. O subgrupo era constituído por pacientes do sexo masculino, com idade acima de 55 anos, que não tinham acometimento de laringe e que manifestavam quadros hematológicos com trombozes e síndrome mielodisplásica. Além disso, os pacientes apresentavam mais envolvimento cutâneo, sintomas constitucionais (como febre e fadiga) e maior mortalidade.¹

Pesquisadores do National Institutes of Health Clinical Center (NIH) publicaram em 2020 um estudo de análise genômica de 2.560 pacientes

com doenças sistêmicas variáveis sem diagnóstico. Dentre eles, foram identificados três homens com novas variantes no códon 41 do gene *UBA1* (p.Met41), localizado no cromossomo X, em uma estratégia de pesquisa conhecida como *genotype first*.²

Posteriormente, confirmaram tratar-se de mutações somáticas presentes em células da linhagem mieloide, ausentes em linfócitos e fibroblastos.² Mutações somáticas são aquelas ausentes nas células germinativas, adquiridas ao longo da vida do indivíduo, e não são transmitidas às gerações futuras. Mutações somáticas têm grande importância no desenvolvimento de neoplasias, pois afetam a função celular podendo culminar em proliferação descontrolada.

Apesar de compartilharem um perfil genético semelhante, o fenótipo dos pacientes com a síndrome VEXAS varia amplamente

Após essa descoberta inicial, variantes no códon 41 do gene *UBA1* foram encontradas em mais 22 pacientes masculinos que tinham semelhanças clínicas com os três primeiros.² Todos os pacientes eram homens e a média de idade era de 64 anos. Cada um deles apresentava uma de três possíveis variantes *missense* afetando a metionina 41 (p.Met41) do gene *UBA1* no cromossomo X: a substituição de metionina pela treonina (p.Met41Thr), valina (p.Met41Val) ou leucina (p.Met41Leu).² Variantes *missense* são aquelas em que a troca de bases leva à mudança do aminoácido e não determinam o surgimento de códon de parada. Outras variantes foram descritas posteriormente, incluindo variantes em sítios de *splicing* (regiões gênicas em que ocorre a ruptura que separa éxons e íntrons no processo de maturação do RNA mensageiro).³

A apresentação clínica típica desses pacientes era de uma síndrome inflamatória multissistêmica que cursava com febre, anemia macrocítica, vacúolos característicos nas células precursoras mieloides e eritroides, síndrome mielodisplásica, condrite

auricular e nasal (por isso a maioria dos casos eram inicialmente classificados como PR), dermatose neutrofílica, infiltrados pulmonares, trombose venosa e vasculite. Essas manifestações clínicas descritas pelos pesquisadores do NIH em 2020 eram muito semelhantes às descritas pelo grupo francês em 2016.^{1,2} Posteriormente, com a descrição de novos casos, o espectro fenotípico da doença se expandiu, como será exposto no item manifestações clínicas.³

A presença de um cromossomo X adicional não afetado em mulheres justifica terem sido identificados inicialmente apenas homens com essa síndrome. De fato, trata-se de uma doença que caracteristicamente afeta o sexo masculino, apesar de terem sido descritos alguns poucos casos em mulheres.³

O gene *UBA1* codifica a principal enzima E1, fundamental para o processo de ubiquitinação de proteínas intracelulares que deverão ser degradadas pelo proteossoma.³ A troca da metionina por outro aminoácido na posição 41 resulta na produção de uma isoforma disfuncional da enzima.² Como consequência, o processo de ubiquitinação é afetado, o que resulta em aumento do estresse intracelular, ativação das células da linhagem mieloide (sobretudo macrófagos e neutrófilos) e produção anormal de citocinas pró-inflamatórias (ex: IL-6, TNF, interferon gama).^{3,4}

O nome dado a essa nova síndrome reumato-hematológica vem da conjunção dos fatores genéticos, fisiopatológicos e anatomoclínicos descritos acima: **V**acúolos, **E**1, ligada ao **X**, **A**utoinflamatória, **S**omática.

2. Manifestações clínicas

Apesar de compartilharem um perfil genético semelhante, o fenótipo dos pacientes com a síndrome VEXAS varia amplamente. A ação da enzima E1 codificada pelo gene *UBA1* é fundamental para a regulação adequada da via do NF-κB, de forma que as mutações somáticas presentes na síndrome VEXAS causam hiperativação desta via inflamatória. Além do polo autoinflamatório, essa síndrome é marcada por distúrbios hematológicos, uma vez que as mutações estão presentes nas células mieloides hematopoiéticas.³

2.1. Manifestações inflamatórias

Os casos descritos de síndrome VEXAS até o momento apresentam manifestações inflamatórias exuberantes com febre, doença pulmonar, artrites e dermatoses. Muitas vezes os fenótipos clínicos são semelhantes a doenças reumatológicas como policondrite recidivante e vasculites sistêmicas.

2.1.1. Gerais

A maioria dos pacientes identificados com a síndrome VEXAS apresenta febre em algum momento da doença. Aumento de marcadores de atividade inflamatória também é frequente, bem como perda de peso e linfadenomegalia.³

2.1.2. Cartilagem

Condrite auricular e nasal está presente em cerca de metade dos casos. Diferente da policondrite recidivante clássica, o acometimento do ouvido interno e das vias aéreas é raro.³ Dentre os pacientes do sexo masculino com diagnóstico de policondrite recidivante, aumento de volume corpuscular médio (VCM) das hemácias e contagem plaquetária abaixo de 200 mil/microlitro são dados sugestivos de síndrome VEXAS.⁵

2.1.3. Pele

É frequente o achado de lesões de pele semelhantes às da síndrome de Sweet, com dermatose neutrofílica caracterizada por nódulos eritemato-violáceos não pruriginosos com depressão e palidez central, firmes e dolorosos. Também é comum o achado de lesões vasculíticas de pequenos vasos (vasculite leucocitoclástica) ou de acometimento de médios vasos (livedo reticular e lesões semelhantes às da poliarterite nodosa). Paniculites, como eritema nodoso, também são descritas. Um achado peculiar é o frequente desenvolvimento de reações locais graves nos pacientes que receberam anakinra.^{3,6}

2.1.4. Vascular

Trombose venosa é uma manifestação vascular frequente. Ela pode ocorrer tanto em veias profundas

quanto em veias superficiais. Vasculites também são comuns, podendo acometer vasos de diversos calibres. Os fenótipos mais relatados são de vasculite leucocitoclástica e de poliarterite nodosa, mas também há descrição de casos semelhantes à arterite de células gigantes e às vasculites ANCA-associadas. Refratariedade ao tratamento, presença de anemia macrocítica e outras citopenias são características sugestivas de síndrome VEXAS em detrimento das vasculites sistêmicas primárias.⁷

2.1.5. Pulmão

O acometimento pulmonar é frequente, principalmente se realizada busca ativa com tomografia de tórax nos casos suspeitos. Os achados mais comuns são infiltrados em vidro fosco e derrame pleural, com boa resposta à corticoterapia.³

2.1.6. Outras manifestações inflamatórias

Há descrição de edema periorbital, episclerite, esclerite, uveíte e blefarite. Os pacientes podem apresentar artrite, em geral não erosiva, com topografia semelhante à artrite reumatoide. Dentre os casos descritos, também há relato de nefrite intersticial, miocardite e pericardite.³

2.2. Manifestações hematológicas

2.2.1. Sangue periférico

A macrocitose, associada ou não à anemia, é a alteração hematológica mais comum da síndrome VEXAS, presente em quase todos os casos. Plaquetopenia também é comum e, em geral, está associada à anemia macrocítica. Outras citopenias frequentes são a linfopenia e a monocitopenia. Os pacientes podem apresentar neutrofilia com desvio à esquerda e neutrófilos hipogranulares e hipossegmentados, que refletem distúrbios da hematopoiese.³

2.2.2. Medula óssea

O mielograma frequentemente apresenta hiperce-lularidade da série mieloide, com hiperplasia granular. Entretanto, a série vermelha costuma ser hipoplásica.

Vacúolos nas formas jovens das linhagens eritroide e mielóide são comumente observados. Contudo, além de não serem encontrados em todos os pacientes, também podem estar presentes em outras condições hematológicas e, portanto, não são específicos para VEXAS.

Os achados da avaliação medular podem indicar a presença de síndrome mielodisplásica. Uma minoria dos pacientes apresenta distúrbios plasmocitários, que variam de gamopatia monoclonal de significado indeterminado ao mieloma múltiplo.³

3. Investigação

Diante da suspeita clínica, recomenda-se investigação genética do sangue periférico. As técnicas de sequenciamento de Sanger e *next generation sequence* (NGS) são as mais utilizadas.³ Mielograma e biópsia de medula também são recomendadas para investigação das anormalidades hematológicas (mielodisplasia e mieloma múltiplo), que podem estar presentes na síndrome.

4. Prognóstico e tratamento

Pacientes com síndrome VEXAS apresentam sobrevida em cinco anos de cerca de 80%.³ Além de alta mortalidade, esses pacientes também

apresentam importante morbidade relacionada ao uso crônico de altas doses de glicocorticoides, ao elevado risco infeccioso e à falência medular com dependência transfusional. Presença da variante p.Met41Val, plaquetopenia abaixo de 100.000/mm³ e anemia com dependência transfusional representam fatores de pior prognóstico.³

Não há evidências científicas robustas que norteiem o tratamento para síndrome VEXAS. Glicocorticoides em doses moderadas a altas são necessários para controle da inflamação. Imunossuppressores convencionais como metotrexato, azatioprina e micofenolato de mofetil não parecem ter bom efeito poupador de corticoide nesses pacientes. As principais séries de casos descrevem o uso de tocilizumabe (anticorpo monoclonal anti-receptor da IL-6), anakinra (antagonista do receptor da IL-1 recombinante), canakinumabe (anticorpo monoclonal anti-IL-1 beta) e inibidores de JAK, com resultados variáveis na resposta clínica e na redução de glicocorticoide.^{3,8} Dentre os inibidores de JAK, o uso do ruxolitinibe (inibidor JAK1 e JAK2) apresentou resultados interessantes no manejo da doença. Agentes hipometilantes, como a azacitidina, são utilizados no tratamento da mielodisplasia. Além disso, resultados promissores com transplante de medula óssea também têm sido demonstrados.³


Referências

1. Dion J, Costedoat-Chalumeau N, Sène D, Cohen-Bittan J, Leroux G, Dion C, et al. Relapsing Polychondritis can be characterized by three different clinical phenotypes: analysis of a recent series of 142 patients. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(12):2992-3001.
2. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2628-38.
3. Koster MJ, Lasho TL, Olteanu H, Reichard KK, Mangaonkar A, Warrington KJ, et al. VEXAS syndrome: clinical, hematologic features and a practical approach to diagnosis and management. *Am J Hematol*. Published online November 11, 2023.
4. Wu Z, Gao S, Gao Q, Patel BA, Groarke EM, Feng X, et al. Early activation of inflammatory pathways in UBA1-mutated hematopoietic stem and progenitor cells in VEXAS. *Cell Rep Med*. 2023;4(8):101160.
5. Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, Wells K V., Patel B, Groarke EM, et al. Somatic mutations in UBA1 define a distinct subset of relapsing polychondritis patients with VEXAS. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(10):1886-95.
6. Hines AS, Mohandesi NA, Lehman JS, Koster MJ, Cantwell HM, Alavi A, et al. Cutaneous involvement in VEXAS syndrome: clinical and histopathologic findings. *Int J Dermatol*. 2023;62(7):938-45.
7. Watanabe R, Kiji M, Hashimoto M. Vasculitis associated with VEXAS syndrome: a literature review. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:983939.
8. Boyadzhieva Z, Ruffer N, Kötter I, Krusche M. How to treat VEXAS syndrome: a systematic review on effectiveness and safety of current treatment strategies. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(11):3518-25.

Envie seus casos clínicos e faça parte da nossa revista!

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





Síndrome da cabeça caída secundária a escleromiosite: um relato de caso

Marcella Maria Soares Mello

Preceptora do Serviço de Reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte

Cézar Gonçalves de Carvalho

Residente do Serviço de Reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte

Isabela Penido Matozinhos

Residente do Serviço de Reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte

Eduardo José do Rosário e Souza

Coordenador do Serviço de Reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte

Síndrome da cabeça caída (*dropped head syndrome*) é uma condição caracterizada por fraqueza acentuada da musculatura extensora do pescoço, causando um típico aspecto da cabeça flexionada com o queixo em contato com o tórax, limitando movimentos de extensão e rotação cervical. Doenças do neurônio motor, distúrbios da junção neuromuscular e, mais raramente, distrofias musculares, miastenia grave e miopatias inflamatórias são as principais etiologias descritas. Descrevemos um caso de escleromiosite que evoluiu com DHS após atraso no diagnóstico e tratamento.

Paciente do sexo masculino, 51 anos de idade, procedente dos Estados Unidos, iniciou quadro de poliartralgia inflamatória de mãos, associada a edema difuso em 2019. Recebeu diagnóstico de artrite reumatoide e começou o tratamento com prednisona e metotrexato, sendo associado adalimumabe posteriormente. Em paralelo, o paciente passou a

apresentar fenômeno de Raynaud com úlceras digitais, disfagia progressiva, perda ponderal de 20 kg, sintomas dispépticos e espessamento cutâneo de extremidades. Evoluiu ainda com fraqueza muscular global e notou flexão involuntária e persistente do pescoço, que limitava suas atividades diárias. Internado aos cuidados da reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte para investigação do caso em julho de 2023. Ao exame físico, o paciente encontrava-se emagrecido, tinha telangiectasias em face, microstomia, esclerodactilia, fraqueza muscular proximal grau 4 globalmente, além de cifose cervical pronunciada, mas redutível ao exame da mobilidade passiva. Exames mostraram elevação de enzimas musculares, FAN nucleolar pontilhado 1/640, anti-SCL70, anti-JO 1 e anti-centrômero não reagentes. A ressonância magnética de coxas evidenciou alterações sugestivas de miopatia inflamatória e a radiografia da coluna cervical não mostrou alterações

relevantes. Foi submetido a eletroneuromiografia dos quatro membros e da região cervical, que evidenciou padrão miopático acentuado e difuso com presença de descargas espontâneas. Recebeu o diagnóstico de escleromiosite e iniciou tratamento com imunoglobulina humana 1 g/kg, com proposta de manter uso mensal por seis meses, além de azatioprina 2 mg/kg. Adalimumabe e metotrexato foram suspensos e o paciente recebeu alta com medicamentos

sintomáticos, bem como orientação de acompanhamento fisioterápico e nutricional.

Descrevemos um caso de síndrome da cabeça caída em paciente com diagnóstico tardio de escleromiosite. Embora o espessamento cutâneo secundário à esclerose sistêmica possa contribuir para a redução da mobilidade cervical, é importante a pesquisa de miopatia inflamatória associada em casos extremos como o descrito.



Arquivo pessoal dos autores.



Arquivo pessoal dos autores.

Referências

1. Fernández-Serna M, Arboleya L, Alonso S, Queiro R, Alperi M. Dropped head syndrome in a patient with scleromyositis. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(1):32-4.
2. Sharan AD, Kaye D, Charles Malveaux WM, Riew KD. Dropped head syndrome: etiology and management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2012;20(12):766-74.



Caso imagem

Hanseníase mimetizando granulomatose com poliangéite

Matheus Guimarães Caires

Residente do Serviço de Reumatologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Kleiza Tawana Cruz Oliveira

Residente do Serviço de Reumatologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Lorena Ferreira Morais

Residente do Serviço de Reumatologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Mariana Gonçalves Oliveira

Residente do Serviço de Reumatologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Viviane Angelina Souza

Professora de Reumatologia e da Pós-Graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF); Coordenadora da Comissão de Doenças Endêmicas e Infecciosas da Sociedade Brasileira de Reumatologia; Membro Titular da Academia Brasileira de Reumatologia

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 Reumatologia

Paciente do sexo feminino, 51 anos de idade, encaminhada à reumatologia com quadro de rinorreia purulenta recorrente por 2 anos, associada a episódios de febre intermitente. Tratada repetidamente como sinusite crônica, sem melhora. Evoluiu com ulcerações em cavidade nasal e palato mole, além de envolvimento cartilaginoso com nariz em sela. Realizou, em duas ocasiões, biópsias de úlcera de septo nasal e palato que evidenciaram intensa

infiltração de linfócitos e histiócitos, com eosinófilos mais frequentes na superfície ulcerada, associada a vasculite. Em ambas, foram descartados BAAR, fungos e leishmaniose. Esfregaço linfático também foi negativo para BAAR.

A investigação laboratorial revelou cANCA 1:20, com anti-MPO e anti-PR3 negativos. Considerando a hipótese de granulomatose com poliangéite, foi iniciada prednisona e pulsoterapia com ciclofosfamida

(protocolo CYCLOPS). Porém, após melhora inicial, a paciente evoluiu com fístula nasocutânea. Foi internada e a ressonância magnética mostrou erosão parcial do septo nasal, perfuração do palato com

fistulização nasal, obliteração do seio maxilar direito. Nova biópsia foi realizada e revelou BAAR com globias. Feito diagnóstico de hanseníase multibacilar e iniciado tratamento com esquema triplo.



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 1. Úlcera em palato mimetizando lesão de GPA.



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 2. Fístula nasocutânea.

Medicamentos em reumatologia:

azatioprina

Isaac Felipe Leite Braz

Especialista em Clínica Médica pela Universidade de Brasília (UnB) em 2021; Reumatologista pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) em 2023; Reumatologista do Hospital Samaritano Higienópolis e da Beneficência Portuguesa de São Paulo

Farmacocinética

A azatioprina (AZA) é uma pró-droga e desempenha sua ação imunossupressora agindo como anti-metabólico. É bem absorvida por via oral, atingindo concentração sérica máxima em 1-2 horas após ingestão (incluindo metabólitos) e se apresenta ligada às proteínas plasmáticas em torno de 30%. É inicialmente convertida em 6-mercaptopurina (6-MP), metabólito ativo, pela glutatona das hemácias. A partir daí, é metabolizada majoritariamente no fígado e no trato gastrointestinal por três vias principais:

- 1) Hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase: produção do metabólito ativo **6-tioguanina** (provavelmente, o mais relacionado à eficácia terapêutica e à toxicidade).
- 2) Xantina oxidase: catabolismo em **ácido 6-tioúrico** (metabólito inativo).
- 3) Tiopurina metiltransferase (TPMT): metilação em **6-metilmercaptopurina** (metabólito inativo).

Quanto à sua eliminação, a meia-vida da medicação é de aproximadamente 2 horas, sendo excretada

por via urinária essencialmente na forma de metabólitos. Além disso, é uma medicação parcialmente dialisável.

Farmacodinâmica

Os metabólitos ativos da AZA (6-MP e 6-tioguanina) são então incorporados às vias de replicação do DNA, bloqueando a sua síntese e também a produção de novo dos nucleotídeos derivados de adenina e guanina.

Por conseguinte, há citotoxicidade e menor proliferação celular, de modo que as células B e T são diretamente impactadas: há redução dos linfócitos circulantes, da produção de IgM e IgG, da secreção de interleucina 2 e interferência na reatividade linfocitária.

Tipicamente, as doses utilizadas variam de 50 a 200 mg/dia (1-3 mg/kg/dia). Recomenda-se iniciar com uma dosagem mais baixa, geralmente 50 mg/dia, e aumentar em 25-50 mg a cada 1-2 semanas até a dose desejada. Espera-se que sua ação inicie no período de 30-90 dias.

Efeitos adversos

A existência de alguns polimorfismos genéticos relacionados à atividade enzimática da TPMT pode conferir uma suscetibilidade a efeitos adversos que varia de pessoa para pessoa. A ausência ou baixa atividade enzimática implica mielotoxicidade grave, enquanto a atividade intermediária, efeitos gastrointestinais. Assim, apesar de não ser realizado rotineiramente no Brasil, o teste genético ou o teste da atividade da TPMT é recomendado antes de se iniciar a AZA: a ausência ou baixa atividade enzimática é considerada uma contraindicação.

A AZA pode causar mielotoxicidade, náuseas e vômitos, diarreia, erupção cutânea, risco aumentado para doenças linfoproliferativas, hepatotoxicidade, hiperbilirrubinemia isolada, risco aumentado de infecções (especialmente por herpes simples e citomegalovírus), pancreatite, síndrome de hipersensibilidade (erupção cutânea, febre, hepatite e disfunção renal nas primeiras 2 semanas após introdução da medicação). Diante dos possíveis efeitos adversos citados, recomenda-se a realização de hemograma e de um painel metabólico abrangente a cada 3 meses.

Interações medicamentosas

Não se deve utilizar a AZA em associação ao alopurinol ou febuxostate em virtude do risco aumentado de mielotoxicidade: a inibição da xantina-oxidase por essas medicações leva ao acúmulo de 6-MP, com maior risco de efeitos adversos. O uso junto à sulfassalazina aumenta o risco de leucopenia. O uso concomitante de sulfametoxazol também confere maior risco de mielotoxicidade. Ainda, a AZA pode diminuir a efetividade da varfarina.

Referências

1. Gasparin AA, Andrade NPB, Hax V, Monticelo OA, Brenol JCT. Imunossuppressores e imunomoduladores. In: Shinjo SK, Moreira C, editors. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2.ª edição. Editora Manole Ltda; 2021. P. 1682-94.
2. Matos P, Pinheiro MM. Imunossuppressores. In: Guanabara Koogan, editor. Manual de Reumatologia: Manual do Residente da Associação dos Médicos Residentes da Escola Paulista de Medicina 2.ª edição. Rio de Janeiro; 2020. p. 415–20.
3. Baker DL. Immunomodulatory agents. In: Baker DL, editor. Rheumatology Drug Review: for Boards and Clinical Practice. Donica Liu Baker; 2023. p. 30–51.

Os metabólitos ativos da AZA (6-MP e 6-tioguanina) são então incorporados às vias de replicação do DNA, bloqueando a sua síntese e também a produção de novo dos nucleotídeos derivados de adenina e guanina

Indicações

A AZA pode ser usada nos seguintes cenários: lúpus eritematoso sistêmico (com destaque para a manutenção de remissão da nefrite lúpica), miopatas autoimunes sistêmicas, sarcoidose, doença de Behçet, terapia de manutenção na vasculite ANCA associada, doença pulmonar intersticial vinculada à doença reumática imunomediada (DRIM), casos selecionados de artrite reumatoide (em que se mostrou superior ao placebo, mas não aos medicamentos modificadores do curso de doença), doença inflamatória intestinal, hepatite autoimune, após transplante renal e no tratamento de gestantes e lactantes com DRIM.

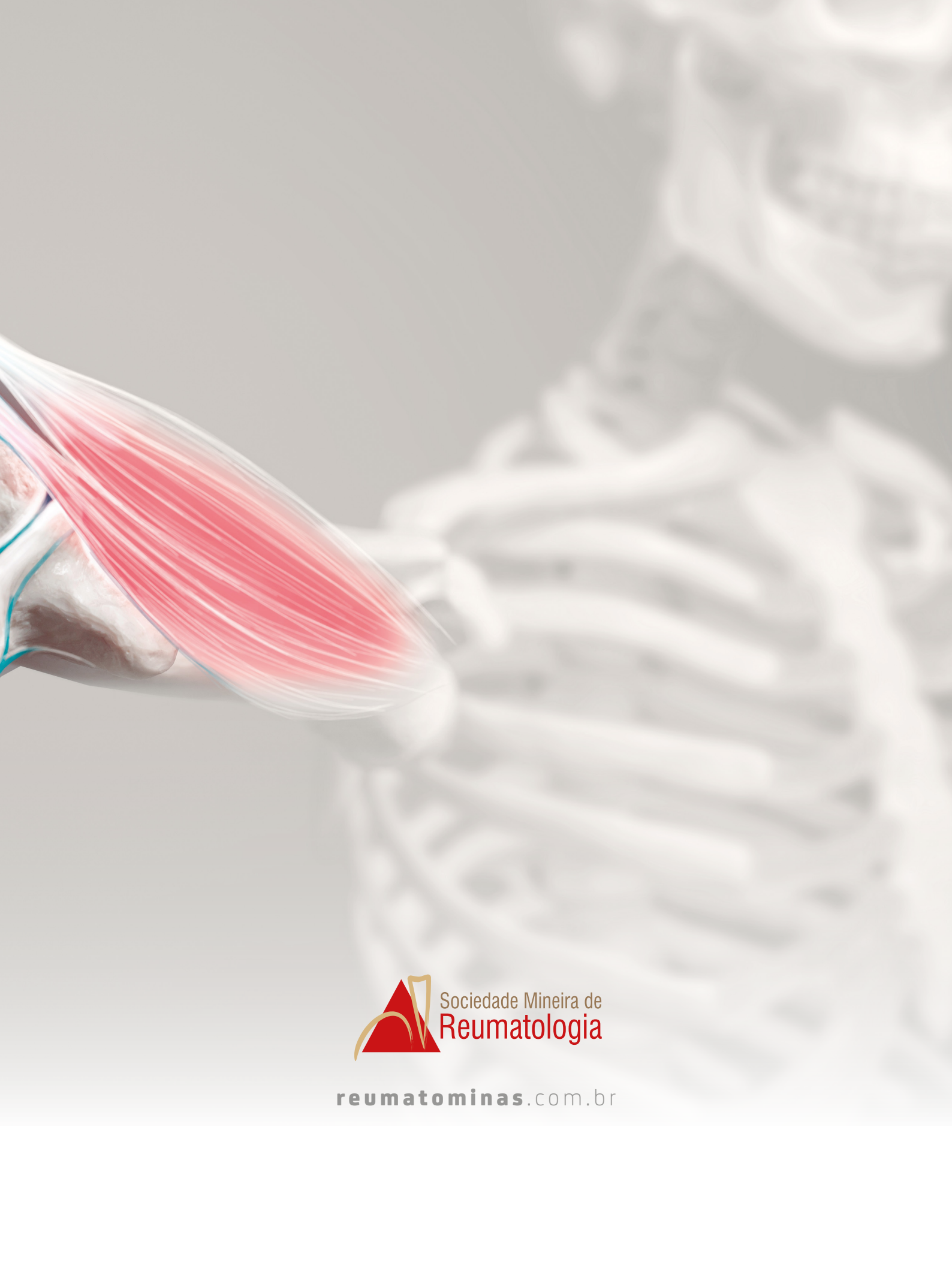




Sociedade Mineira de
Reumatologia

reumatominas.com.br





reumatominas.com.br