



# REUMATO

## MINAS

ISSN: 2675-0902  
Ano 2 • Nº 3 • 2020

Atualização

## Atualização no tratamento da

# OSTEOPOROSE

### em mulheres na pós-menopausa

Bárbara Campolina C. Silva  
Julia Galuppo Fonseca  
Leandro Ferreira Xavier  
Virginia Mara Reis Gomes

**Revisão**

## Lúpus eritematoso sistêmico e infecção bacteriana: epidemiologia e marcadores laboratoriais

Joana Starling Carvalho  
Gilda Aparecida Ferreira

# Seja sócio da **Sociedade Mineira de Reumatologia**

Tenha vantagens **exclusivas**  
como associado!



Saiba mais em:

**[ammg.org.br](http://ammg.org.br)**

Secretaria da Sociedade Mineira de Reumatologia:

**(31) 3247-1613**

Entre em contato:

**[smmg@ammgmail.org.br](mailto:smmg@ammgmail.org.br)**

Sociedade Mineira de Reumatologia

**Gerente geral:**  
Marielza Ribeiro

**Diretor de produção:**  
Carlos Alberto Martins

**Diretora Executiva:**  
Manuela Borges

**Administrativo:**  
Kelly Secco

**Financeiro:**  
Tânia Amaral

**Produção gráfica:**  
Dario Monteiro  
Rodrigo Melges  
Lethicia Laiza

**Gerente editorial:**  
Luana Franco

**Analista editorial:**  
Felipe Yuri

**Direção de arte:**  
Victor Melo

**Diagramação:**  
Gabrielle Rocha  
Rogério Loconte

**Departamento científico:**  
Marcos Malaquias  
Nathalia Zerbinatti  
Mahira Ramalho  
Heloísa Ribeiro

**Revisão:**  
Aileen Monteiro  
Andrea Alessio  
Talytha Duarte

**Banco de imagens:**  
Shutterstock

# REUMATO MINAS

É uma publicação trimestral da Planmark Editora. Material de distribuição exclusiva à classe médica. Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade do anunciante. O conteúdo desta publicação reflete exclusivamente a opinião dos autores e não necessariamente a opinião da Planmark Editora EIRELI ou da Sociedade Mineira de Reumatologia.

**Para adquirir os direitos de reprodução de textos e imagens da revista *ReumatoMinas* acesse: [www.grupoplanmark.com.br](http://www.grupoplanmark.com.br)**

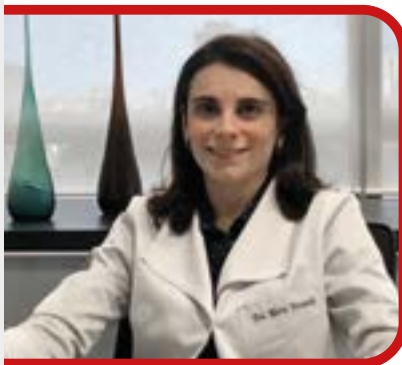
©2020 Planmark Editora EIRELI. Todos os direitos reservados e protegidos pela lei 9.610 de 19/02/1998. Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida sem autorização prévia, por escrito, da Planmark Editora EIRELI, sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros. OS 10184 - set20.

## 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



É com muita alegria que chegamos à quinta edição da revista *ReumatoMinas*.

Dessa vez trazemos um assunto de capa de grande importância e prevalência na população geral que é a osteoporose.

Muito interessante também é o artigo de revisão no lúpus, especialmente porque traz informações relevantes para nossa prática clínica.

Mantemos também nossas outras já tradicionais seções.

Gostaria de ressaltar que nosso projeto de *podcast* da revista foi um sucesso e continuará nessa edição.

Continuamos contando com a participação e sugestões de todos os reumatologistas para que a revista seja cada vez melhor.

Abraços,

**Maria Fernanda Brandão  
de Resende Guimarães**

Editora da *ReumatoMinas*

Caros colegas,

Estamos muito felizes com o lançamento de mais uma edição da *ReumatoMinas*.

Em tempos difíceis de distanciamento social, com a imposição de um novo “normal”, nós, da diretoria da SMR, temos nos empenhado em estreitar nossos laços e nos fazer cada vez mais presentes. Além da nossa revista, estamos realizando a cada mês um *webinar* relacionado a temas relevantes na reumatologia, envolvendo assuntos de prática clínica diária. Com a certeza de dias melhores e mais leves, espero que possamos nos rever em breve.

Abraços e mais uma vez obrigada a todos que nos apoiam e nos prestigiam.

**Viviane Angelina de Souza**

Presidente da Sociedade Mineira de Reumatologia



# SUMÁRIO

5

## A história do Lúpus eritematoso sistêmico

Ana Flávia Madureira de Pádua Dias, Carolina Laís Ladeira Estefani, Ítalo Magalhães Gusmão e Marcelo Rocha Scaramussa

Atualização

## Atualização no tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa

Virginia Mara Reis Gomes, Julia Galuppo Fonseca, Leandro Ferreira Xavier e Bárbara Campolina C. Silva

8

15

Revisão

## Lúpus eritematoso sistêmico e infecção bacteriana: epidemiologia e marcadores laboratoriais

Joana Starling Carvalho e Gilda Aparecida Ferreira

Caso clínico

## Síndrome de Sjogren e doença de Castleman: uma associação rara

Ana Luisa Bagno de Almeida, Leandro Augusto Tanure, Samara de Quadros Lobê e Victória Carneiro Dal Moro

20

23

Caso de imagem

## Ceratite ulcerativa periférica e artrite reumatoide: descrição de caso clínico

Gustavo Lamego de Barros Costa, Izabela Guimarães Vieira Coelho, Luiza Ferreira Ribeiro Tadeu, Marcella Maria Soares Mello

Headlines

Achiles Cruz Filho

25

30

Drogas em reumatologia

## Ciclofosfamida

Gustavo Henrique Moreira Gomes

### DIRETORIA 2019/2020

**PRESIDENTE:** Viviane Angelina de Souza

**VICE-PRESIDENTE:** Mariana Peixoto Guimarães Ubirajara Silva Souza

**DIRETORA CIENTÍFICA:** Ana Flávia Madureira de Pádua Dias

**TESOUREIRO:** Rafael de Oliveira Fraga

**SECRETÁRIA-GERAL:** Cláudia Lopes Santoro Neiva

**SECRETÁRIA ADJUNTA:** Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães

**REVISORES:** Reginaldo Botelho Teodoro e Ricardo da Cruz Lage

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

# A história do Lúpus eritematoso sistêmico

## Ana Flávia Madureira de Pádua Dias

Preceptora da Residência de Reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte

## Carolina Laís Ladeira Estefani

Residente do Primeiro Ano de Reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte

## Ítalo Magalhães Gusmão

Residente do Primeiro Ano de Reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte

## Marcelo Rocha Scaramussa

Residente do Primeiro Ano de Reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória do tecido conjuntivo crônica, com períodos de agudização, caracterizada principalmente pelo envolvimento renal, cutâneo, articular, hematológico e membranas serosas. A palavra *lupus* significa lobo em latim, devido às lesões cutâneas apresentadas lembrarem a mordida desse animal.

Os primeiros relatos da doença foram feitos por Hipócrates (460-375 a.C.), com a descrição de lesões cutâneas ulceradas, descritas como “*herpes esthiomenos*”, que significa lesão roedora. Nas superstições da Idade Média, a aparência do acometimento cutâneo do LES levou ao mito do lobisomem, temendo-se que algumas pessoas tivessem o poder de se transformar em lobos.<sup>1</sup>

A primeira descrição clara de LES é creditada a Laurent-Theodore Biett (Figura 1), da escola de dermatologia de Paris, que chamou de “*eritema centrifugum*”. Seu aluno Pierre Louis Alphee Cazenave



Figura 1. Laurent-Théodore Biett, desenho, na sua terra natal.

Em 1978, foi demonstrada por meio de um ensaio clínico randomizado a eficácia da ciclofosfamida oral e, posteriormente, também foi confirmado seu benefício por via endovenosa

publicou em 1833 sua obra já com o nome lúpus eritematoso. Cazenave descreveu o lúpus como uma condição rara, acometendo principalmente a face de mulheres jovens.

Em 1866, Ferdinand von Hebra usou a metáfora de asa de borboleta para descrever a erupção marlar da doença, metáfora utilizada ainda atualmente.<sup>1</sup> William Osler observou 29 pacientes, entre 1895 e 1904, que apresentaram outras alterações sistêmicas associadas a lesões de pele. Avaliando retrospectivamente, destes, apenas dois provavelmente tinham LES, mas sua obra foi de suma importância, por mostrar a associação do acometimento cutâneo com acometimento de diversos outros órgãos. Em 1923, Emanuel Libman e Benjamin Sacks descreveram a endocardite não infecciosa que pode ocorrer no LES, até os dias de hoje conhecida como endocardite de Libman-Sacks.<sup>2</sup>

A ajuda dos exames laboratoriais para o diagnóstico da doença começou em 1948, com a descoberta das células LE, feita pelo hematologista Malcolm Hargraves durante avaliação da medula óssea de um paciente com LES na Mayo Clinic, tendo sido utilizada por muitos anos como marcador sorológico para o diagnóstico de LES.<sup>3</sup>

Em 1949, dois pesquisadores independentes evidenciaram que a incubação de células da medula óssea de pacientes saudáveis em contato com células de pacientes com lúpus levava à formação da “LE cells”. Quase uma década após, foi observado que essa reação se tratava da formação de autoanticorpo que se liga a elementos nucleares,

chamado então de anticorpo antinúcleo (ANA) ou fator antinúcleo (FAN).

Friou et al. introduziram a imunofluorescência indireta (IFI) com titulação para detecção dos anticorpos antinúcleo e, subsequentemente, Swanson Beck evidenciou três padrões típicos (homogêneo, pontilhado e nucleolar) na IFI. O FAN pela técnica IFI era feito com substrato de tecido de roedores, que foi posteriormente substituído por células *Human Epidermoid-2* (HEp-2) na década de 1980, que é uma linha celular que cora núcleo e citoplasma e que foi identificada inicialmente em pacientes com carcinoma epidermoide de laringe.<sup>4</sup> Esse método possui vantagens em relação ao antigo, como um núcleo maior, melhor expressão antigênica e células mitóticas abundantes. Com esse avanço, uma variedade de padrões foi identificada (citoplasmático, centromérico e antígeno nuclear de proliferação celular), após reconhecimento de outras estruturas subcelulares. No entanto, a maior sensibilidade do teste de IFI em HEp-2 trouxe algum prejuízo na especificidade, pois resultados reagentes são observados em amostras de alguns indivíduos sem evidência clínica ou laboratorial aparente de doença autoimune.<sup>5</sup> Os avanços progressivos na identificação dos padrões e a sua correlação com autoanticorpos específicos levaram a uma evolução progressiva no diagnóstico e tratamento das doenças reumatológicas.

O rápido crescimento da indústria química no século XIX permitiu a identificação de importantes terapêuticas, tais como antimaláricos, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina e, posteriormente, micofenolato de mofetila. Consequentemente observou-se uma melhora importante no prognóstico do LES e taxas de sobrevivência de mais de 90% em dez anos.

A eficácia da ciclofosfamida no LES foi relatada pela primeira vez em 1954 por Dubois. Em 1978, foi demonstrada por meio de um ensaio clínico randomizado a eficácia da ciclofosfamida oral e, posteriormente, também foi confirmado seu benefício por via endovenosa em outro estudo, realizado em 1992. É uma das terapias imunossupressoras mais potentes disponíveis, tendo papel importante no prognóstico da doença, especialmente na nefrite lúpica e na doença com acometimento do sistema nervoso central (SNC).

A azatioprina, cujo uso no LES tem seu início reportado a partir de 1967, continua sendo o imunossupressor mais utilizado para os mais diversos padrões de acometimento da doença.<sup>6</sup> O micofenolato, inicialmente usado para prevenir rejeição de transplante renal desde 1970, teve seu uso estabelecido para o LES tanto para indução quanto para manutenção de remissão na nefrite lúpica desde 2005.<sup>6,7</sup>

A ciclosporina, um inibidor da calcineurina, tem seu uso descrito no LES a partir de 1981, com melhores resultados demonstrados na nefrite lúpica membranosa, tendo ainda importante papel nestes casos. Outra droga da mesma classe, o tacrolimo, foi inicialmente utilizada para o LES em 1997 e estudos asiáticos recentes têm demonstrado efeito promissor na redução da proteinúria.<sup>6</sup>

Com o desenvolvimento das terapias biológicas no final do século XX deu-se início a uma nova era no tratamento do LES, a era das terapias direcionadas. Apesar de dois grandes ensaios terapêuticos terem falhado em demonstrar desfechos primários tanto na nefrite lúpica (LUNAR) quanto em pacientes sem acometimento renal (EXPLORER) com o uso do rituximabe, um anticorpo contra os antígenos CD20 presentes na superfície dos linfócitos B, seu efeito já foi demonstrado em outros estudos em pacientes com manifestações articulares e cutâneas, citopenias, serosites e envolvimento do SNC.<sup>8</sup>

Sendo a primeira droga imunobiológica registrada para tratamento do LES, o belimumabe, um anticorpo monoclonal que se liga à proteína estimuladora de linfócitos (BLyS), tem demonstrado boa eficácia na redução da atividade de doença e prevenção de agudizações em pacientes com doença não renal.<sup>6,7</sup>

Estudos para seu uso na nefrite lúpica estão em andamento e em breve seus resultados devem ser apresentados. Estudos com diversas drogas, como outros anti-CD20, terapias com alvo em citocinas inflamatórias, linfócitos B e T, interferon e sinalizadores intracelulares estão em desenvolvimento, apesar de muitos deles com resultados não animadores.<sup>6,8</sup>

Apesar de todos os avanços no tratamento do LES nos últimos anos, o baixo nível de educação e dificuldades socioeconômicas da população de baixa renda levam a um entendimento precário do processo da doença, com dificuldades na identificação

São fundamentais o atendimento destes pacientes por equipes multidisciplinares e a constante cooperação entre autoridades governamentais com as sociedades de reumatologia

precoce de sinais e sintomas de atividade do LES e um pior prognóstico da doença. A literatura mostra que negros e latinos têm doença mais grave, com mortalidade três a quatro vezes maior do que em caucasianos não hispânicos.<sup>9</sup>

Na busca de melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos indivíduos com LES, são fundamentais o atendimento destes pacientes por equipes multidisciplinares e a constante cooperação entre autoridades governamentais com as sociedades de reumatologia, visando um melhor acompanhamento desses pacientes.

## Referências

1. Mallavarapu RK, Grimsley EW. The History of Lupus Erythematosus. *South Med J*. 2007 Sep;100(9):896-8.
2. Smith CD, Cyr M. The History of Lupus Erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am*. 1988;14(1):1-14.
3. Dellavance A, Júnior AG, Cintra AFU, et al. I Consenso Nacional para Padronização dos Laudos de FAN HEP-2. *J Bras Patol Med Lab*. 2002 Jul; 38(3):207-16.
4. Francescantonio PLC, Andrade LEC, Cruvinel WM, et al. III Consenso Brasileiro para Pesquisa de Autoanticorpos em Células HEP-2: perspectiva histórica, controle de qualidade e associações clínicas. *J Bras Patol Med Lab*. 2009;45(3):185-99.
5. Moschou D, Pipi E, Tsirogianni A. The history and recent advancements in antinuclear antibody testing. *JRPMS*. 2017;1(2):50-4.
6. Felten R, Scher F, Sibilia J, Chasset F, Arnaud L. Advances in the treatment of systemic lupus erythematosus: From back to the future, to the future and beyond. *J B Spine*. 2019;86(4):429-36.
7. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-45.
8. Samotij D, Reich A. Biologics in the Treatment of Lupus Erythematosus: A Critical Literature Review. *Biomed Res Int*. 2019;(6):1-17.
9. Anandarajah A. Designing an Intervention to Improve Management of High-Risk Lupus Patients Through Care Coordination. *Rheum Dis Clin N Am*. 2020- article in press.



Atualização

# Atualização no tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa

## **Virginia Mara Reis Gomes**

Centro Universitário de Belo Horizonte (UNI-BH);  
Departamento de Clínica Médica, MG

## **Julia Galuppo Fonseca**

Centro Universitário de Belo Horizonte (UNI-BH);  
Departamento de Clínica Médica, MG

## **Leandro Ferreira Xavier**

Centro Universitário de Belo Horizonte  
(UNI-BH); Departamento de Clínica Médica, MG

## **Bárbara Campolina C. Silva**

PhD; Médica do Centro Universitário de Belo Horizonte  
(UNI-BH); Departamento de Clínica Médica, MG e do  
Hospital Felício Rocho; Serviço de Endocrinologia, BH,  
MG e da Santa Casa de BH, Ambulatório de Doenças  
Osteometabólicas, MG

## Introdução

A osteoporose é uma doença de alta prevalência e sua expressão clínica, a fratura osteoporótica, é associada a alta morbimortalidade e custos substanciais para os sistemas de saúde.<sup>1,2</sup> Aproximadamente 127 mil fraturas de fêmur acontecem a cada ano no Brasil, e até o ano de 2050, estima-se que esse número aumente para 160 mil.<sup>3</sup>

A prevalência da osteoporose também é alta em outros países da América Latina<sup>4</sup> e do mundo, sendo que no ano de 2010 registrou-se a ocorrência de aproximadamente 2,7 milhões de fraturas de fêmur em todo o mundo, das quais aproximadamente 50% poderiam ter sido prevenidas se a osteoporose tivesse sido tratada.<sup>5</sup>

Uma gama de medicamentos antirreabsortivos e, mais recentemente, maior número de medicamentos osteoanabólicos, têm se mostrado eficazes em reduzir fraturas vertebrais e não vertebrais, reduzindo o impacto desfavorável da osteoporose.<sup>6</sup>

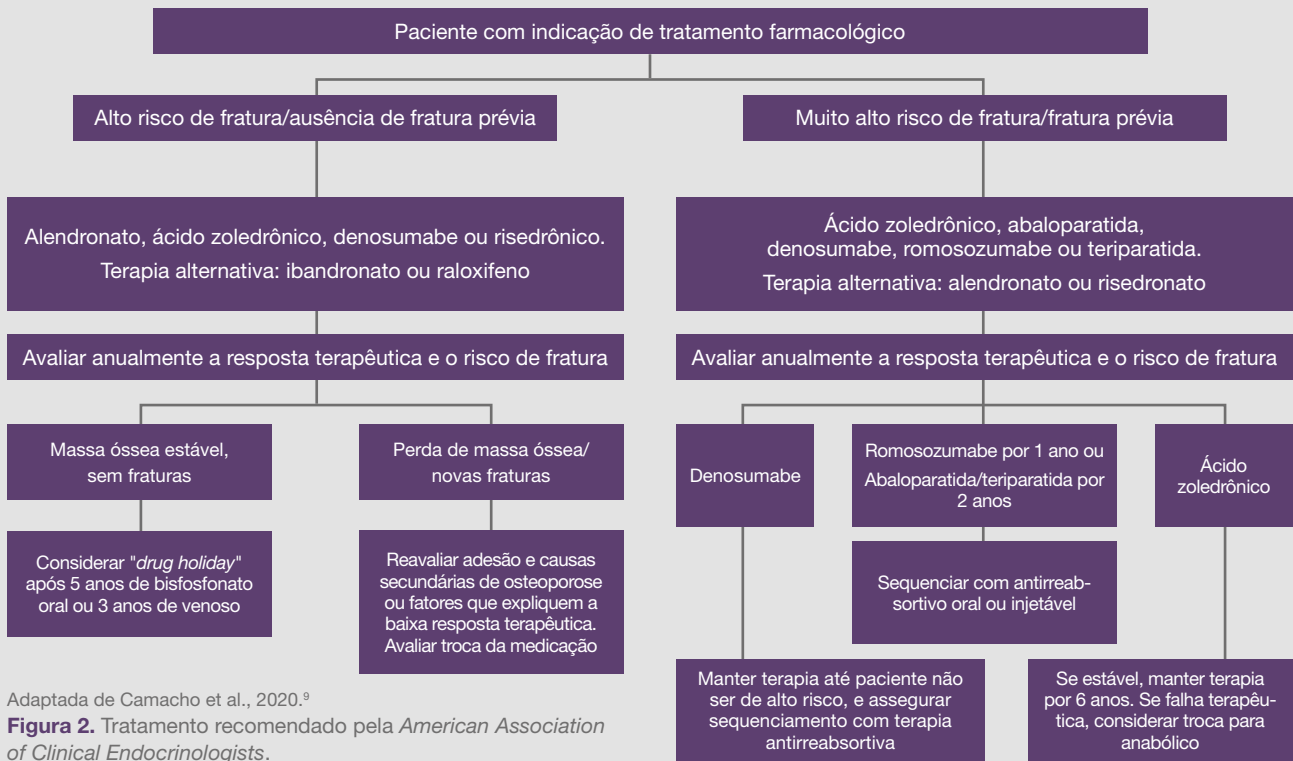
O objetivo deste artigo é trazer atualizações no manejo da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, com foco na classificação do risco de fratura e escolha terapêutica no tratamento da

O objetivo deste artigo é trazer atualizações no manejo da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, com foco na classificação do risco de fratura e escolha terapêutica no tratamento da osteoporose

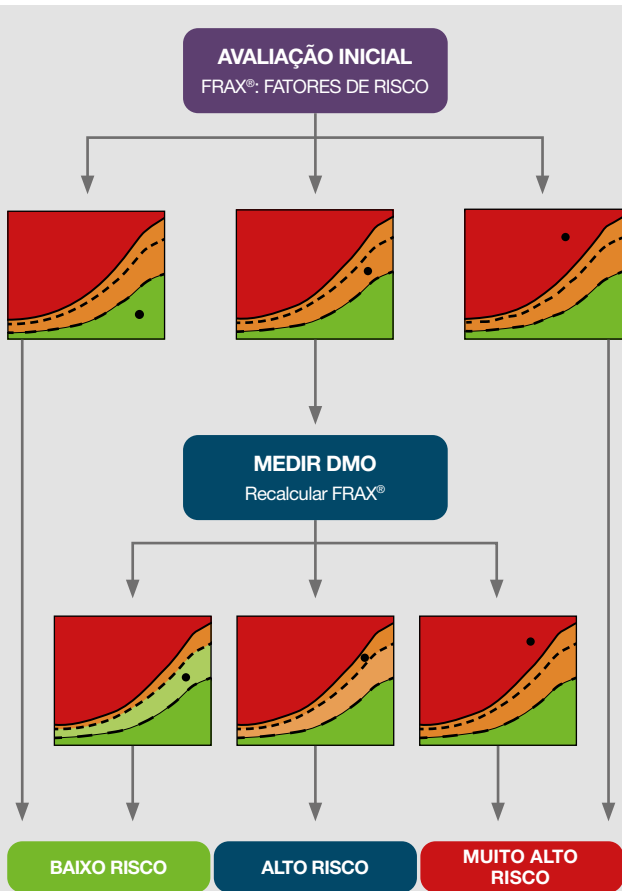
osteoporose. Foram revisadas diretrizes de tratamento da osteoporose na pós-menopausa publicadas no último ano pela Endocrine Society (ES) (Figura 1),<sup>7,8</sup> American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) (Figura 2),<sup>9</sup> e pela International Osteoporosis Foundation (IOF)/European Society for Clinical and Economic Evaluation of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) (Figura 3).<sup>10</sup>



Adaptada de Eastell et al., 2019<sup>7</sup> e Shoback et al., 2020.<sup>8</sup>  
**Figura 1.** Tratamento recomendado pela *Endocrine Society*.



Adaptada de Camacho et al., 2020.<sup>9</sup>  
**Figura 2.** Tratamento recomendado pela American Association of Clinical Endocrinologists.



Adaptada de Kanis et al., 2020.<sup>10</sup>  
**Figura 3.** Estratificação do risco de fratura sugerido pela IOF/ESCEO.

## Avaliação do risco de fratura

A IOF/ESCEO recomenda que o risco de fratura seja avaliado através do risco absoluto, que corresponde à probabilidade de fratura em um intervalo de dez anos.<sup>10</sup> Há algumas calculadoras disponíveis para esse cálculo, mas a maioria das diretrizes atuais recomenda o uso do FRAX® (*Fracture Risk Assessment Tool*), ferramenta desenvolvida pela Organização Mundial da Saúde em 2007, que calcula a probabilidade da fratura de quadril e fratura osteoporótica maior (fratura vertebral clínica, fratura de quadril, antebraço ou úmero) nos próximos dez anos. A probabilidade de fratura é calculada a partir de fatores clínicos de risco, incluindo idade, sexo, índice de massa corporal, fratura de fragilidade prévia, história parental de fratura de quadril, tabagismo atual, uso de glicocorticoides, artrite reumatoide, outras causas de osteoporose secundária e consumo de álcool. O T-escore do colo do fêmur pode ser opcionalmente inserido para melhorar a predição do risco de fratura.<sup>11</sup>

O cálculo do risco de fratura pelo FRAX® pode guiar a necessidade ou não da realização de densitometria óssea (limiar de avaliação) e a indicação de tratamento farmacológico (limiar de intervenção). No Brasil, o

limiar de intervenção, ou seja, risco de fratura acima do qual recomenda-se tratamento farmacológico, é definido utilizando-se a estratégia adotada pelo *UK - National Osteoporosis Guideline Group* (NOGG/UK).<sup>11</sup> Essa estratégia baseia-se na premissa de que indivíduos com fraturas prévias devem ser tratados. Logo, a intervenção farmacológica seria recomendada para aqueles pacientes que tenham uma probabilidade de fratura calculada pelo FRAX<sup>®</sup> igual ou superior ao risco de fratura de um indivíduo, da mesma idade, com fratura prévia. Esse limiar de intervenção, que varia com a idade, pode ser consultado inserindo-se os resultados do FRAX<sup>®</sup> em uma página on-line disponibilizada no site da Associação Brasileira de Avaliação da Saúde Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO), <<https://abrasso.org.br/calculadora/calculadora/>>.

Além de classificar o risco de fratura, definindo limiares de avaliação e intervenção, a diretriz atual da IOF/ESCEO propõe uma nova categoria de risco definida pelo FRAX<sup>®</sup>, a categoria de muito alto risco de fratura, que poderia guiar a escolha terapêutica. Como observado na figura 3, a diretriz propõe que mulheres com risco de fratura pelo menos 20% maior que o limiar de intervenção farmacológica devem ser consideradas como de muito alto risco de fratura.<sup>10</sup>

De maneira mais prática, a ES considera como de muito alto risco aquelas mulheres com múltiplas fraturas vertebrais e T-escore menor que -2,5 à densitometria óssea (Tabela 1).<sup>7</sup>

Por outro lado, a AACE propõe que mulheres sejam classificadas como de muito alto risco quando tiverem história de fratura osteoporótica recente (há menos de 12 meses), fraturas enquanto em tratamento farmacológico de osteoporose, múltiplas fraturas, fratura associada a uso de medicações que pioram a qualidade óssea (exemplo: glicocorticoides), T-escore muito baixo (exemplo: < -3,0), alto risco de quedas e aquelas com muito alto risco de fratura definido pelo FRAX<sup>®</sup>.<sup>9</sup>

O conceito de fratura iminente também é abordado pelas três diretrizes. Estudos atuais sugerem que o risco de refratura é maior, principalmente, nos dois anos subsequentes a uma fratura prévia.<sup>12,13</sup> Assim, a presença de fratura osteoporótica recente implicaria risco iminente de novas fraturas, justificando intervenção farmacológica precoce e efetiva.

A ES sugere que pacientes com fratura recente tenham seu tratamento antiosteoporótico iniciado assim que possível, e recomenda que, caso se opte

pelo tratamento com antirreabsortivo, este pode ser iniciado duas semanas após uma fratura de fêmur.<sup>7</sup>

Como dito acima, a AACE propõe que mulheres com fratura recente, no ano precedente à sua avaliação, sejam consideradas como de muito alto risco de fratura.<sup>9</sup>

Finalmente, a diretriz da IOF/ESCEO propõe que o risco de fratura calculado pelo FRAX<sup>®</sup> seja ajustado naquelas pacientes com fraturas recentes. Apesar do FRAX<sup>®</sup> considerar a história prévia de fratura como um fator dicotômico, não fazendo distinção entre fraturas recentes e antigas, os autores propõem um ajuste no cálculo do risco de fratura, caso a fratura mais recente tenha ocorrido há menos de dois anos.<sup>10</sup>

## Tratamento

O objetivo do tratamento das pacientes na pós-menopausa com osteoporose é diminuir a ocorrência de fraturas osteoporóticas, adotando-se medidas não farmacológicas, como melhora do estilo de vida, prevenção de quedas e suplementação de cálcio e vitamina D, quando necessário, e medidas farmacológicas, com agentes antirreabsortivos ou anabólicos.<sup>7,9</sup>

Além de reforçar quais pacientes têm indicação de tratamento farmacológico, as principais atualizações terapêuticas trazidas pelas diretrizes atuais incluem a incorporação, nos fluxogramas de tratamento, de uma nova droga antiosteoporótica, o romosozumabe, e a indicação de se iniciar, como primeira linha de tratamento, agentes anabólicos para pacientes com muito alto risco de fratura.<sup>7-10</sup>

## Indicação de tratamento farmacológico

A indicação de tratamento farmacológico em mulheres com osteoporose na pós-menopausa baseia-se na presença de fraturas por fragilidade,

A presença de fratura osteoporótica recente implicaria risco iminente de novas fraturas, justificando intervenção farmacológica precoce e efetiva

baixa densidade mineral óssea (DMO) por absorciometria de raios X de dupla energia (DXA) e/ou alto risco de fratura.<sup>9</sup>

Mulheres com história de fratura ocasionada por trauma de baixo impacto, desconsiderando as fraturas de crânio, face e dedos, devem ser sempre consideradas para tratamento farmacológico. Da mesma forma, o achado de T-escore menor que -2,5 à DXA, em coluna lombar, colo do fêmur, fêmur total ou rádio 33% também motiva intervenção terapêutica.

Por último, um alto risco de fratura avaliado pelo FRAX®, considerando o limiar de intervenção específico de cada país, também indica necessidade de tratamento farmacológico.<sup>9</sup>

A ES recomenda tratamento farmacológico em pacientes com risco alto ou muito alto de fratura (Tabela 1).<sup>7</sup>

A IOF/ESCEO recomenda tratamento em mulheres com história de fratura por fragilidade e naquelas com risco de fratura calculado pelo FRAX® acima do limiar de intervenção.<sup>10</sup>

Apesar da indicação de tratamento basear-se na presença de fraturas prévias por fragilidade, um estudo recente sugere que fraturas de alto impacto podem estar associadas a quadros de osteoporose.<sup>14</sup> Em contradição ao que se acreditava, resultados desse estudo demonstram que indivíduos com fraturas de alto impacto apresentam DMO igualmente reduzida e risco aumentado de novas fraturas, da mesma forma que indivíduos que sofreram fratura prévia por trauma mínimo. Apesar de ainda questionável, os autores sugerem que se considere a presença de fraturas de alto impacto na avaliação de osteoporose e na definição de intervenções subsequentes.<sup>14,15</sup>

## Romozumabe: uma nova opção terapêutica

O romozumabe é um agente recentemente aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA, em processo de aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no Brasil. Trata-se de um anticorpo monoclonal que age bloqueando a esclerostina, uma glicoproteína, produto do gene SOST, secretada principalmente pelos osteócitos, que atua como antagonista da sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina no esqueleto.<sup>16,17</sup>

A ativação da sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina favorece a formação, maturação e sobrevivência de osteoblastos e osteócitos, além de inibir a osteoclastogênese, por aumentar a relação das proteínas OPG/RANKL sintetizadas por osteócitos e osteoblastos.<sup>16,17</sup> Assim, o romozumabe, ao inibir a esclerostina, tem efeitos anabólicos e antirreabsortivos.

Dois estudos de fase 3 avaliaram a eficácia antifratura do romozumabe em mulheres na pós-menopausa.<sup>18,19</sup> Em seu estudo pivotal, quando comparado ao placebo, o romozumabe reduziu o risco de novas fraturas vertebrais em 73% e de fraturas clínicas em 36%.<sup>18</sup> Não houve redução significativa de fraturas não vertebrais. O aumento de DMO nos pacientes em uso de romozumabe foi, em média, de 13% em coluna lombar e 7% em fêmur total.

Em um segundo estudo, o tratamento com romozumabe foi comparado com o tratamento com alendronato.<sup>19</sup> Ao término de 24 meses, o grupo tratado com romozumabe por 12 meses, seguido de 12 meses de alendronato, teve redução significativa de fraturas vertebrais (48%;  $p < 0,001$ ), não vertebrais (19%;  $p = 0,04$ ) e de fêmur (38%;  $p = 0,02$ ), quando comparado ao grupo tratado com alendronato por 24 meses. Pacientes tratados com romozumabe, seguido de alendronato, também

**Tabela 1.** Classificação do risco de fratura sugerido pela *Endocrine Society* (ES)

Risco de fratura	Fratura prévia de coluna ou fêmur	T-escore	FRAX®
Baixo	Não	$\geq -1,0$	Baixo risco
Moderado	Não	Entre -1,0 e -2,5	Baixo risco
Alto	Sim OU	$\leq -2,5$ OU	Alto risco
Muito alto	Múltiplas fraturas vertebrais E	$\leq -2,5$	–

Adaptada de Eastell et al., 2019.<sup>7</sup>

tiveram maior ganho de massa óssea do que aqueles tratados exclusivamente com alendronato.<sup>19</sup>

No estudo comparativo entre romosozumabe e alendronato, houve maior frequência de eventos cardiovasculares graves, incluindo acidente cerebrovascular, isquemia miocárdica e morte, nas pacientes em uso de romosozumabe.<sup>19</sup> As razões para esse achado são desconhecidas, mas ES e AACE não recomendam seu uso em pacientes com alto risco cardiovascular, incluindo-se aqueles com passado de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico isquêmico.<sup>8,9</sup>

A dose recomendada de romosozumabe é de 210 mg por mês, subcutâneo, durante 12 meses. Após o ciclo completo (12 aplicações), recomenda-se que a terapia seja sequenciada com uma droga antirreabsortiva para manter a DMO e prevenir fraturas.<sup>8,9</sup>

### Escolha terapêutica no tratamento da osteoporose

Várias medicações estão disponíveis para o tratamento da osteoporose, incluindo medicações com ações antirreabsortivas e anabólicas. Dentre as recomendações atuais, destaca-se a de se incluir, como opção de tratamento de primeira linha, medicações anabólicas para pacientes com muito alto risco de fratura.<sup>7-10</sup>

Diretrizes anteriores recomendavam tratamento anabólico sobretudo para pacientes em uso prévio de antirreabsortivos, que haviam tido falha terapêutica. Tal mudança na recomendação baseia-se, principalmente, em estudos que evidenciam superioridade de agentes anabólicos na redução de fraturas vertebrais, em relação a bisfosfonatos orais, em pacientes com muito alto risco de fratura.<sup>19-21</sup>

Além disso, há dados que demonstram perda transitória da massa óssea, principalmente em fêmur, quando o anabólico é utilizado após tratamento com antirreabsortivo.<sup>22,23</sup>

Assim, medicações anabólicas poderiam ser mais efetivas em pacientes virgens de tratamento e com muito alto risco de fratura, devendo ser sequenciadas com medicações antirreabsortivas após o término do tratamento. As medicações anabólicas teriparatida e abaloparatida, esta última não disponível no Brasil, podem ser usadas por até 24 meses. O romosozumabe, que também tem ação anabólica e deve estar disponível no Brasil no próximo ano, pode ser utilizado por até 12 meses.

As diretrizes também são unânimes em recomendar os bisfosfonatos como medicações de primeira linha para os pacientes de alto risco, dando preferência aos bisfosfonatos que reduzam o risco de fratura em todos os sítios ósseos (alendronato, risedronato ou ácido zoledrônico).<sup>7,9,10</sup>

A ES sugere o denosumabe como tratamento alternativo de primeira linha, enquanto a AACE sugere que ele pode ser a primeira opção de tratamento, sobretudo em mulheres com fratura prévia.<sup>9,10</sup>

A diretriz da AACE sugere que as medicações injetáveis (anabólicos, ácido zoledrônico ou denosumabe) sejam a primeira escolha para pacientes com muito alto risco e/ou com fratura prévia.<sup>9</sup>

Raloxifeno, terapia hormonal, tibolona e calcitonina poderiam ser indicados como opções terapêuticas de segunda, terceira ou quarta linhas, ou como primeira opção em casos especiais (exemplo: raloxifeno para mulher com risco aumentado de câncer de mama e redução de massa óssea principalmente em coluna).<sup>7,9</sup>

As figuras 2 e 3 resumizam as recomendações da ES e AACE para o tratamento da osteoporose.

### Interrupção do tratamento farmacológico

As medicações anabólicas podem ser usadas por até um (romosozumabe) ou dois (abaloparatida/teriparatida) anos. Quando descontinuadas, elas devem ser sequenciadas com medicação antirreabsortiva oral ou injetável, para manter ganho de massa óssea e redução do risco de fratura. Medicações antirreabsortivas como raloxifeno, terapia hormonal, tibolona, calcitonina e denosumabe também têm seu efeito interrompido assim que descontinuadas. Mais importante, a descontinuação do denosumabe foi associada ao aumento rebote da remodelação e perda rápida de massa óssea, além de relatos de séries de casos de múltiplas fraturas vertebrais após descontinuação do denosumabe.<sup>9</sup>

Por tal motivo, o conceito de “*drug holiday*” não se aplica ao denosumabe e, se por qualquer motivo o denosumabe for descontinuado, ele deve ser sequenciado com outra droga antirreabsortiva. Pacientes em uso de denosumabe devem ser orientados a não omitir ou atrasar as doses da medicação.<sup>9</sup>

Estudos pequenos sugerem que o uso de alendronato, iniciado seis meses após a última dose do denosumabe, previne a perda de massa óssea que ocorre após a descontinuação do denosumabe.<sup>7</sup>

A infusão de ácido zoledrônico oito meses após a última dose de denosumabe, muitas vezes com a necessidade de uma segunda infusão, também parece manter a massa óssea após descontinuação do denosumabe.<sup>7</sup>

O sequenciamento de denosumabe com teriparatida não é indicado, pois pode resultar em perda de massa óssea.<sup>9,23</sup>

O bisfosfonato é a única classe terapêutica elegível para o “*drug holiday*”. Após cinco anos de tratamento

com bisfosfonato oral ou três anos com bisfosfonato venoso, o risco de fratura deve ser reavaliado, e, se considerado moderado ou baixo, a descontinuação do bisfosfonato pode ser avaliada. Esse período de “*drug holiday*” pode durar até cinco anos e deve ser interrompido, com a retomada terapêutica, se houver perda de massa óssea ou nova fratura. Caso o risco de fratura permaneça elevado após três a cinco anos de tratamento com bisfosfonato, deve-se dar continuidade à medicação por até seis (ácido zoledrônico) ou dez anos (bisfosfonato oral).

## CONCLUSÃO

Este artigo sumariza as principais atualizações no manejo da osteoporose em mulheres na pós-menopausa publicadas no último ano. Recomendações atuais enfatizam o reconhecimento de mulheres com muito alto risco de fratura, para as quais o uso de agentes anabólicos poderia ser considerado como primeira linha de tratamento, a incorporação do romosozumabe nos algoritmos de tratamento, a importância de se identificar mulheres com fratura osteoporótica recente, o que implicaria risco iminente de novas fraturas, e o manejo para o tratamento sequencial em casos de descontinuação das medicações antiosteoporóticas.

## Referências

- Holroyd C, Cooper C, Dennison E. Epidemiology of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(5):671-85.
- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17(12):1726-33.
- Albergaria BH, Chalem M, Clark P, et al. Consensus statement: osteoporosis prevention and treatment in Latin America-current structure and future directions. *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):90.
- Aziziyeh R, Amin M, Habib M, et al. The burden of osteoporosis in four Latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia, and Argentina. *J Med Econ.* 2019;22(7):638-44.
- Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet.* 2019;393(10169):364-76.
- Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1623-30.
- Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1595-622.
- Shoback D, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3).
- Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis – 2020 Update Executive Summary. *Endocr Pract.* 2020;26(5):564-70.
- Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020;31(1):1-12.
- Radominski SC, Bernardo W, Paula AP, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57 Suppl 2:452-66.
- Banefelt J, Akesson KE, Spangue A, et al. Risk of imminent fracture following a previous fracture in a Swedish database study. *Osteoporos Int.* 2019;30(3):601-9.
- Johansson H, Siggeirsdottir K, Harvey NC, et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int.* 2017;28(3):775-80.
- Leslie WD, Schousboe JT, Morin SN, et al. Fracture risk following high-trauma versus low-trauma fracture: a registry-based cohort study. *Osteoporos Int.* 2020;31(6):1059-67.
- Cummings SR, Eastell R. Stop (mis)classifying fractures as high- or low-trauma or as fragility fractures. *Osteoporos Int.* 2020;31(6):1023-4.
- Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357(9):905-16.
- Delgado-Calle J, Sato AY, Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone. *Bone.* 2017;96:29-37.
- Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1532-43.
- Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1417-27.
- Kendler DL, Marin F, Zerbin C, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):230-40.
- Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2028-39.
- Cosman F, Nieves JW, Dempster DW. Treatment sequence matters: anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2017;32(2):198-202.
- Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9999):1147-55.

Revisão

# Lúpus eritematoso sistêmico e infecção bacteriana: epidemiologia e marcadores laboratoriais



## Joana Starling Carvalho

Titulada pela Sociedade Brasileira de Reumatologia; Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da UFMG

## Gilda Aparecida Ferreira

Professora Associada do Departamento do Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina da UFMG; Vice-coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina, UFMG; Membro das Comissões de Vasculites e Doenças Endêmicas e Infecciosas da Sociedade Brasileira de Reumatologia

## Resumo

**INTRODUÇÃO:** As infecções em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) são frequentes e graves. A identificação de infecção nessa população é um grande desafio na prática clínica, por apresentar manifestações clínicas que se confundem com a própria doença em atividade. Os marcadores como proteína C reativa (PCR) e procalcitonina apresentaram limitações para diferenciar infecção de atividade da doença nesses pacientes. Outros marcadores, como a presepsina e os receptores CD64 foram avaliados em estudos com casuísticas pequenas e são pouco disponíveis. O objetivo do presente estudo foi descrever os principais marcadores de infecção estudados nos pacientes com LES, além dos tipos de infecção e micro-organismos comumente associados. **METODOLOGIA:** Revisão narrativa da literatura médica. **DISCUSSÃO:** Até o momento

ainda não estão disponíveis marcadores laboratoriais que isoladamente tenham ótimo desempenho na identificação de infecção em pacientes com LES. A PCR ainda é o marcador com melhor acurácia para diagnóstico de infecção nesta população, além de ser disponível e de baixo custo. A tendência atual é estudar a combinação de marcadores clínicos e laboratoriais, que possibilitem melhoria do desempenho e resultem em identificação precoce de infecção. Apesar do LES aumentar o risco para infecções atípicas, são as infecções bacterianas da comunidade as mais comuns nesta população. **CONCLUSÃO:** O diagnóstico de infecção nos pacientes com LES implica elevada suspeição clínica, combinação de achados clínicos e laboratoriais e conhecimento sobre a epidemiologia de infecção na população.

**PALAVRAS-CHAVE:** Lúpus eritematoso sistêmico. Infecção. Atividade de doença. Proteína C reativa.

## Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica associada com alta morbimortalidade. Nos últimos anos houve um aumento da sobrevida em cinco anos, pelo diagnóstico precoce da doença, melhor controle das recidivas e comorbidades e maior acervo terapêutico.<sup>1</sup> Porém, apesar da melhora na expectativa de vida, a mortalidade no LES ainda é maior que a da população geral, com risco de morte por todas as causas duas a três vezes maior.<sup>2</sup> Enquanto nos países desenvolvidos há uma tendência a redução dos óbitos considerados precoces, por infecção e atividade da doença, e aumento dos óbitos tardios, associados a doença cardiovascular,<sup>2,3</sup> nos países em desenvolvimento os óbitos precoces ainda predominam.<sup>1,4</sup>

Estima-se que a infecção ainda seja responsável por 25% das mortes e 15% das internações dos pacientes com LES.<sup>5</sup> Em 1998, um estudo estimou que 50% dos pacientes com LES cursarão com, pelo menos, um episódio de infecção grave durante o acompanhamento da doença.<sup>6</sup>

A alta frequência de infecção em pacientes com LES pode ser atribuída às alterações no sistema imune inato e adquirido desencadeadas pela doença, ao tratamento baseado em medicações imunossupressoras ou às disfunções orgânicas adquiridas durante o curso da doença (doença renal crônica, pneumopatias).<sup>7,8</sup>

Os principais fatores preditores de infecção descritos foram atividade de doença, relacionada com leucopenia, nefrite em atividade, acometimento pulmonar e no sistema nervoso central, uso de corticosteroides e pesquisa de anticorpos antifosfolípidos.<sup>9,10</sup> O uso de hidroxiquina teve associação negativa com infecção.<sup>9</sup>

As infecções nos pacientes com LES são um desafio na prática clínica, não apenas pela alta morbimortalidade, mas também pelo caráter nem sempre típico das manifestações, por apresentarem sinais e sintomas que se confundem com a própria atividade da doença e por estarem associadas à atividade da doença em grande parte dos pacientes.<sup>11</sup>

Pacientes em uso de imunossupressores, principalmente glicocorticoides, podem apresentar quadros infecciosos mais frustrados, pois a medicação interfere na modulação de dor e febre.<sup>12</sup> Além disso, a própria atividade da doença aumenta o risco de infecção, por interferir diretamente na resposta imune.<sup>10</sup>

O grande desafio na abordagem de pacientes com LES é diferenciar entre atividade da doença isolada e infecção, principalmente nos pacientes agudamente enfermos, pois o tratamento da reativação implica usar medicações imunossupressoras que podem piorar o desfecho dos quadros infecciosos; enquanto para o tratamento dos quadros infecciosos é recomendado o uso de antimicrobianos e adiamento da imunossupressão.<sup>12,13</sup>

O objetivo do presente estudo foi descrever os principais marcadores laboratoriais de infecção estudados nos pacientes com LES, além dos tipos de infecção e micro-organismos comumente associados.

## Marcadores de infecção nos pacientes com LES

Até o momento não foi descrito na literatura um marcador ideal, capaz de diferenciar com boa acurácia infecção e atividade de doença nos pacientes com LES.<sup>8</sup> Elevações nos títulos dos autoanticorpos anti-dsDNA e redução nas frações do sistema complemento C3 e C4 são preditores de doença em atividade ou recidiva, porém não são específicos e possuem baixa acurácia para diferenciar entre atividade de doença e infecção.<sup>8,14</sup>

Outras alterações laboratoriais, como aumento de provas inflamatórias, alterações nas funções renal e hepática e alterações clínicas inespecíficas, como febre, taquicardia, fadiga e prostração são comuns em ambas as situações clínicas.<sup>15</sup>

As provas de atividade inflamatória mais utilizadas e disponíveis na prática, proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS) já foram avaliadas nos pacientes com LES.<sup>16</sup> Os estudos mostraram que VHS de forma isolada não diferencia infecção de atividade de doença;<sup>11,13</sup> mas a PCR, apesar de se alterar no LES com atividade, apresenta níveis mais altos em pacientes infectados.<sup>11</sup>

As infecções nos pacientes com LES são um desafio na prática clínica, não apenas pela alta morbimortalidade, mas também pelo caráter nem sempre típico das manifestações

Em 2011, um estudo avaliou de forma retrospectiva 85 pacientes internados com LES, 54 em atividade e 22 infectados e comparou os níveis de PCR (método ultrasensível) dosados na admissão hospitalar. Níveis acima de 5 mg/dL foram preditores de infecção, com sensibilidade de 59% e especificidade de 80%.<sup>11</sup>

Um estudo prospectivo que avaliou 138 pacientes com LES também observou níveis mais altos da PCR no grupo infectado, quando comparado ao grupo controle (93 mg/dL [45,3-101,6] vs. 12 mg/dL [5-31,7],  $p < 0,001$ ).

O fato de a PCR aumentar pouco nos processos inflamatórios desencadeados pela atividade da doença é conhecido e existem algumas hipóteses para explicá-lo, como a presença de anticorpos anti-PCR,<sup>17</sup> alterações genéticas adquiridas e produção deficiente de interleucina 6 (IL-6) ou baixa resposta ao estímulo desta citocina.<sup>18,19</sup>

Estudos mostram discordância entre níveis de IL-6 e PCR no paciente com LES,<sup>20</sup> assim como das proteínas de fase aguda, fibrinogênio e amiloide,<sup>21</sup> também dependentes de IL-6. Tem sido proposto que os receptores da IL-6 nos hepatócitos sejam regulados negativamente no LES ativo, o que explicaria a elevação modesta da PCR nos períodos de atividade da doença.<sup>20</sup> Essa hipótese não explica por que em algumas manifestações órgãos-específicas, como serosites e artrites, a PCR tende a se apresentar em altos níveis, sobrepondo-se com valores esperados em quadros infecciosos.<sup>11,22,23</sup>

Em 2018, Littlejohn et al. avaliaram a razão VHS/PCR nos pacientes com LES admitidos por febre e observaram que os valores extremos podem ser úteis na prática clínica, mas os valores intermediários não diferenciam a atividade de infecção. Nesse estudo, a razão VHS/PCR menor que 2 foi associada à infecção e maior que 15 à atividade da doença.<sup>13</sup>

A procalcitonina (PCT) também foi estudada nos pacientes com LES e os trabalhos mostraram resultados discordantes.<sup>24-26</sup> Uma revisão sistemática de 2014 analisou seis estudos e concluiu que, nos pacientes com LES, níveis de PCT acima de 0,5 µg/L sugerem infecção bacteriana.<sup>27</sup> Porém, em 2017, uma metanálise publicada por Liu et al. não observou diferença nos níveis de PCT entre pacientes com LES com atividade e infectados.<sup>28</sup> Estudos mais robustos e prospectivos são necessários para melhor definição do papel da PCT no LES.

As razões neutrófilo-linfócito (RNL) e plaqueta-linfócito (RPL) têm sido consideradas marcadores de atividade inflamatória sistêmica promissores, pelo baixo custo e reprodutibilidade.<sup>29,30</sup> Nos pacientes

Tem sido proposto que os receptores da IL-6 nos hepatócitos sejam regulados negativamente no LES ativo, o que explicaria a elevação modesta da PCR nos períodos de atividade da doença<sup>20</sup>

com doenças reumáticas, a associação da RNL com atividade de doença foi descrita nos pacientes com febre familiar do mediterrâneo, doença de Behçet, púrpura de Henoch-Schönlein, artrite reumatoide (AR), espondilite anquilosante e no LES.<sup>31-35</sup>

Dois estudos avaliaram o desempenho das RNL e RPL para diagnóstico de infecção em pacientes com LES.<sup>36,37</sup> Em ambos, os valores da PCR, RNL e RPL foram significativamente mais altos nos pacientes com infecção quando comparados aos não infectados, mesmo quando discriminados os grupos por atividade de doença – pacientes infectados com ou sem atividade de doença apresentaram níveis mais altos dos marcadores quando comparados aos com atividade de doença isolada.<sup>37</sup>

Os receptores CD64 de neutrófilos, monócitos e macrófagos, a presepsina e o índice delta neutrófilos foram avaliados em pacientes com LES e infecção.<sup>38</sup> O CD64 é um receptor de alta afinidade, expresso principalmente por monócitos e macrófagos e, fracamente, por neutrófilos. Esse marcador tem sido estudado para diagnóstico precoce de sepse porque em condições inflamatórias, principalmente após contato com fragmentos de bactérias, frações do complemento e algumas interleucinas, a sua expressão aumenta consideravelmente.<sup>39</sup>

Em 2010, Hussein et al. avaliaram os níveis de CD64 em 19 pacientes com LES e 24 pacientes com AR e observaram níveis mais elevados nos pacientes infectados. Considerando o ponto de corte de 43%, a sensibilidade e a especificidade para o diagnóstico de infecção nestas doenças imunomediadas foram de 94,4% e 88,9%, respectivamente.<sup>40</sup>

Echeverri et al., em estudo transversal realizado em 2018, estudaram pacientes com LES internados com síndrome de resposta inflamatória sistêmica e avaliaram o desempenho de alguns marcadores para o diagnóstico de infecção.<sup>41</sup> Vinte e sete pacientes

foram incluídos, sendo 12 com infecção confirmada por cultura ou reação em cadeia de polimerase. As concentrações séricas de CD64, presepsina e PCT foram maiores nos pacientes infectados, enquanto a PCR não apresentou diferença significativa entre os grupos infectados e não infectados. Os pesquisadores ainda avaliaram o uso associado destes marcadores e observaram que a positividade de mais de um marcador aumenta a probabilidade de infecção nos pacientes.<sup>41</sup>

O índice delta neutrófilos (IDN) quantifica as formas imaturas circulantes de granulócitos, subtraindo-as da contagem total de neutrófilos. Este biomarcador foi associado a bacteremia, culturas positivas e prognóstico na sepse.<sup>42</sup> Um estudo avaliou o seu desempenho para diferenciação entre infecção e atividade da doença nos pacientes com LES. Comparado a outros marcadores, o IDN foi o único associado de forma independente à infecção e, para o ponto de corte de 2,8%, observou-se sensibilidade de 54,3% e especificidade de 87,7%.<sup>43</sup>

Ospina et al., em estudo de revisão sobre infecção no LES, concluíram que pela fisiopatologia complexa da doença, dificilmente um marcador de forma isolada apresentará elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de infecção no LES.<sup>44</sup> A tendência atual é estudar a associação de marcadores e a utilização de fluxogramas de decisão clínica que contemplem marcadores clínicos e laboratoriais. Quando avaliada individualmente, a PCR ainda é o marcador mais estudado e com melhor acurácia, além de ser acessível e de baixo custo. Mais importante do que definir um ponto de corte é necessário estudar o comportamento da curva da PCR para uma melhor abordagem dos pacientes com LES e infecção, como tem sido feito em outras doenças, como na sepse.<sup>45</sup>

## Infecções mais comuns

Apesar do LES aumentar o risco para infecções atípicas, como tuberculose e outras micobacterioses, infecções virais crônicas e fúngicas, as infecções bacterianas da comunidade são as mais prevalentes nesta população. Feldman, em 2015, analisou 9.078 infecções de 5.068 pacientes com LES e observou que pneumonia foi a infecção mais comum, seguida por infecção de foco cutâneo e urinárias.<sup>46</sup> Os micro-organismos mais prevalentes foram: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*.

Outros estudos apontam dados semelhantes, tanto em relação aos focos mais comuns de infecção quanto aos micro-organismos – infecção urinária, pneumonia e infecção cutânea também foram mais prevalentes

em coortes inglesas, espanholas e na Turquia, assim como as bactérias da comunidade não resistentes aos micro-organismos comumente identificados.<sup>9,24,47</sup>

Um estudo mineiro realizado entre 2016 a 2018 acompanhou os pacientes com LES internados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e observou 67 infecções em 104 internações, sendo 38,5% com culturas positivas. Em 35,5% dessas culturas cresceram cocos Gram-positivos sensíveis, em 20,6% bastonetes Gram-negativos não resistentes e em menos de 20% bactérias resistentes. Nesse estudo, 60% das infecções foram diagnosticadas em foco pulmonar, cutâneo ou urinário, com necessidade de tratamento em unidade de terapia intensiva em 21% dos casos. Observou-se ainda um uso frequente de antimicrobianos de amplo espectro já na primeira prescrição.

Alguns fatores estão associados ao risco de infecções oportunistas e por bactérias resistentes nos pacientes com LES, como: tratamento com dose alta de glicocorticosteroides, internação recente, uso recente de antimicrobianos, pulsoterapia com ciclofosfamida, nefrite em atividade ou doença renal crônica.<sup>12,46,48,49</sup>

Porém, os estudos sugerem que mais importante que o uso de antimicrobianos de amplo espectro é o diagnóstico precoce de infecção nestes pacientes. A suspeição clínica precisa ser elevada, pela alta morbimortalidade das complicações infecciosas nesta população.

## Conclusão

As infecções em pacientes com LES são frequentes e geralmente graves. Novos marcadores precisam ser estudados, sem que os atualmente utilizados sejam descartados. É necessário estudar os marcadores de forma horizontal e associados a outros achados clínicos e laboratoriais. Além disso, estudos de prevalência auxiliam na definição dos tipos de infecção, fatores de risco e proteção e são fundamentais para que estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento precoce possam ser instituídas.

## Referências

1. Souza DC, Santo AH, Sato EI. Mortality profile related to systemic lupus erythematosus: a multiple cause-of-death analysis. *J Rheumatol*. 2012;39(3):496-503.
2. Fors Nieves CE, Izmirly PM. Mortality in systemic lupus erythematosus: an updated review. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(4):21.
3. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2550-7.
4. Tikly M, Navarra SV. Lupus in the developing world-is it any different? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(4):643-55.

5. Thomas G, Mancini J, Jourde-Chiche N, et al. Mortality associated with systemic lupus erythematosus in France assessed by multiple-cause-of-death analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(9):2503-11.
6. Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24(2):423-56.
7. Kamen DL. How can we reduce the risk of serious infection for patients with systemic lupus erythematosus? *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):129.
8. Sciascia S, Cuadrado MJ, Karim MY. Management of infection in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(3):377-89.
9. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruzo I, et al. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R109.
10. Gladman DD, Hussain F, Ibanez D, et al. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2002;11(4):234-9.
11. Firooz N, Albert DA, Wallace DJ, et al. High-sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20(6):588-97.
12. Caza T, Oaks Z, Perl A. Interplay of infections, autoimmunity, and immunosuppression in systemic lupus erythematosus. *Int Rev Immunol.* 2014;33(4):330-63.
13. Littlejohn E, Marder W, Lewis E, et al. The ratio of erythrocyte sedimentation rate to C-reactive protein is useful in distinguishing infection from flare in systemic lupus erythematosus patients presenting with fever. *Lupus.* 2018;27(7):1123-9.
14. Sciascia S, Ceberio L, Garcia-Fernandez C. Systemic lupus erythematosus and infections: clinical importance of conventional and upcoming biomarkers. *Autoimmun Rev.* 2012;12(2):157-63.
15. Beca S, Rodriguez-Pinto I, Alba MA, et al. Development and validation of a risk calculator to differentiate flares from infections in systemic lupus erythematosus patients with fever. *Autoimmun Rev.* 2015;14(7):586-93.
16. Dima A, Opris D, Jurcut C, et al. Is there still a place for erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in systemic lupus erythematosus? *Lupus.* 2016;25(11):1173-9.
17. Sjowall C, Wettero J. Pathogenic implications for autoantibodies against C-reactive protein and other acute phase proteins. *Clin Chim Acta.* 2007;378(1-2):13-23.
18. Peterson E, Robertson AD, Emlen W. Serum and urinary interleukin-6 in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1996;5(6):571-5.
19. Swaak AJ, van Rooyen A, Aarden LA. Interleukin-6 (IL-6) and acute phase proteins in the disease course of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 1989;8(6):263-8.
20. Gabay C, Roux-Lombard P, de Moerloose P, et al. Absence of correlation between interleukin 6 and C-reactive protein blood levels in systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1993;20(5):815-21.
21. Nijsten MW, de Groot ER, ten Duis HJ, et al. Serum levels of interleukin-6 and acute phase responses. *Lancet.* 2. England 1987. p. 921.
22. Moutsopoulos HM, Mavridis AK, Acritidis NC, et al. High C-reactive protein response in lupus polyarthritides. *Clin Exp Rheumatol.* 1983;1(1):53-5.
23. Spronk PE, ter Borg EJ, Kallenberg CG. Patients with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy: a clinical subset with an increased C reactive protein response? *Ann Rheum Dis.* 1992;51(3):358-61.
24. El-Serougy E, Zayed HS, Ibrahim NM, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of infection in systemic lupus erythematosus: the controversy continues. *Lupus.* 2018;961203318777101.
25. Wallbach M, Vasko R, Hoffmann S, et al. Elevated procalcitonin levels in a severe lupus flare without infection. *Lupus.* 2016.
26. Yu J, Xu B, Huang Y, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein for differentiating bacterial infection from disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2014;24(3):457-63.
27. Serio I, Arnaud L, Mathian A, et al. Can procalcitonin be used to distinguish between disease flare and infection in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Clin Rheumatol.* 2014;33(9):1209-15.
28. Liu LN, Wang P, Guan SY, et al. Comparison of plasma/serum levels of procalcitonin between infection and febrile disease flare in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2017;37(12):1991-8.
29. Cataudella E, Giraffa CM, Di Marca S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: an emerging marker predicting prognosis in elderly adults with community-acquired pneumonia. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(8):1796-801.
30. Lee JH, Song S, Yoon SY, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as diagnostic markers for pneumonia severity. *Br J Biomed Sci.* 2016;73(3):140-2.
31. Duksal F, Alaygut D, Guven AS, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in children with familial Mediterranean fever: Original article. *Eur J Rheumatol.* 2015;2(1):20-3.
32. Li L, Xia Y, Chen C, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in systemic lupus erythematosus disease: a retrospective study. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(7):11026-31.
33. Ozturk K, Ekinci Z. Is neutrophil-to-lymphocyte ratio valid to predict organ involvement in Henoch-Schonlein purpura? *Rheumatol Int.* 36. Germany 2016. p. 1147-8.
34. Ayna AB, Ermurat S, Coskun BN, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume as inflammatory indicators in systemic lupus erythematosus nephritis. *Arch Rheumatol.* 2017;32(1):21-5.
35. Qin B, Ma N, Tang Q, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Mod Rheumatol.* 2016;26(3):372-6.
36. Kim HA, Jung JY, Suh CH. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a biomarker for diagnosing infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2017;36(11):2479-85.
37. Broca-Garcia BE, Saavedra MA, Martínez-Bencomo MA, et al. Utility of neutrophil-to-lymphocyte ratio plus C-reactive protein for infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2019;28(2):217-22.
38. Ospina FE, Echeverri A, Zambrano D, et al. Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(suppl\_1):i46-i54.
39. Dimoula A, Pradier O, Kassenger Z, et al. Serial determinations of neutrophil CD64 expression for the diagnosis and monitoring of sepsis in critically ill patients. *Clin Infect Dis.* 2014;58(6):820-9.
40. Hussein OA, El-Toukhy MA, El-Rahman HS. Neutrophil CD64 expression in inflammatory autoimmune diseases: its value in distinguishing infection from disease flare. *Immunol Invest.* 2010;39(7):699-712.
41. Echeverri A, Naranjo-Escobar J, Posso-Osorio I, et al. Neutrophil CD64 expression, procalcitonin and presepsin are useful to differentiate infections from flares in SLE patients with SIRS. *Lupus.* 2018;27(7):1130-9.
42. Nahm CH, Choi JW, Lee J. Delta neutrophil index in automated immature granulocyte counts for assessing disease severity of patients with sepsis. *Ann Clin Lab Sci.* 2008;38(3):241-6.
43. Pyo JY, Park JS, Park YB, et al. Delta neutrophil index as a marker for differential diagnosis between flare and infection in febrile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2013;22(11):1102-9.
44. Ospina FE, Echeverri A, Zambrano D, et al. Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2016.
45. Borges I, Carneiro R, Berço R, et al. Duration of antibiotic therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial of a clinical and C-reactive protein-based protocol versus an evidence-based best practice strategy without biomarkers. *Crit Care.* 2020;24(1):281.
46. Feldman CH, Hiraki LT, Winkelmayr WC, et al. Serious infections among adult Medicaid beneficiaries with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(6):1577-85.
47. Goldblatt F, Chambers S, Rahman A, et al. Serious infections in British patients with systemic lupus erythematosus: hospitalisations and mortality. *Lupus.* 2009;18(8):682-9.
48. Bernal-Macias S, Reyes-Beltran B, Molano-Gonzalez N, et al. Outcome of patients with autoimmune diseases in the intensive care unit: a mixed cluster analysis. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000122.
49. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus.* 2013;22(12):1286-94.



Caso clínico

# Síndrome de Sjogren e doença de Castleman: **UMA ASSOCIAÇÃO RARA**

## Ana Luisa Bagno de Almeida

Serviço de Reumatologia no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

## Leandro Augusto Tanure

Serviço de Reumatologia no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

## Samara de Quadros Lobê

Serviço de Reumatologia no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

## Victória Carneiro Dal Moro

Serviço de Reumatologia no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

## Introdução

A doença de Castleman compreende um grupo de doenças linfoproliferativas que compartilham um espectro de características histopatológicas, mas com etiologias, manifestações clínicas e laboratoriais, tratamentos e prognósticos distintos. Tem prevalência estimada de 21 a 25 casos por milhão de pessoas/ano.<sup>1</sup>

A entidade é dividida em forma unicêntrica, quando há acometimento de apenas uma cadeia linfonodal, e forma multicêntrica, que acomete duas ou mais cadeias de linfonodos, acompanhada de manifestações sistêmicas proeminentes. A doença multicêntrica pode ser subdividida em síndrome de POEMS, associação com a infecção pelo herpesvírus 8 (HHV8) ou idiopática, que pode ser grave no espectro da síndrome de TAFRO ou ser uma forma não especificada da doença.<sup>2</sup>

Pode acometer pacientes de todas as faixas etárias, predominando no sexo masculino, com idades entre 30 e 60 anos. Sua etiologia está fortemente associada à infecção pelo HIV (nos casos relacionados ao vírus HHV8), gamopatias monoclonais e doenças autoimunes.<sup>1</sup>

A fisiopatologia das formas unicêntrica e multicêntrica idiopática ainda é pouco conhecida, mas é conhecido o envolvimento das citocinas IL-1, IL-2, IL-6 e VEGF.<sup>3</sup>

Clinicamente, a doença unicêntrica se manifesta por sintomas compressivos locais. Em contrapartida, a doença multicêntrica tem acometimento sistêmico, que por vezes se assemelha às doenças autoimunes, além de manifestações relacionadas à síndrome inflamatória, cursando com disfunção orgânica e risco de linfo-histiocitose hemofagocítica secundária.<sup>4</sup>

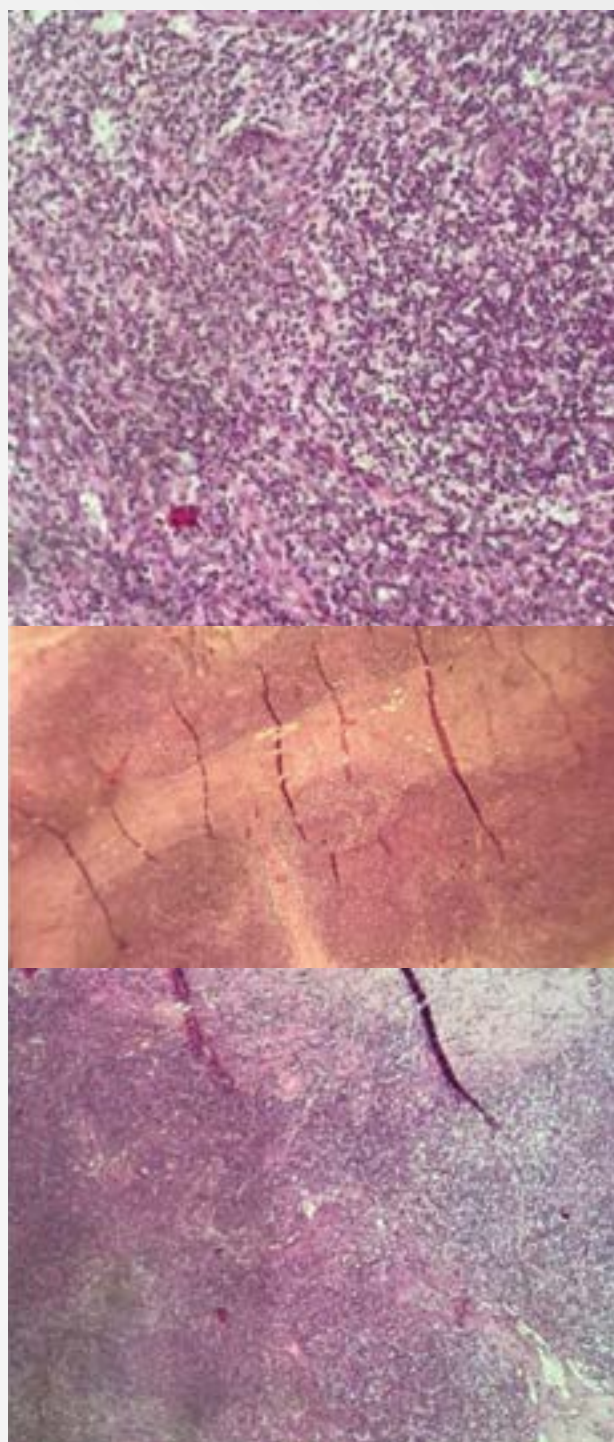
## Caso clínico

Paciente do sexo masculino, 49 anos de idade, iniciou em outubro de 2019 sintomas de febre intermitente, adinamia, hiporexia, dispneia aos médios esforços, tosse produtiva sem hemoptoicos, emagrecimento de 5 kg em um mês e espumúria. Ao exame físico: linfadenomegalia inguinal e axilar, sem outras alterações.

Diagnóstico em 2012 de síndrome de Sjogren com as seguintes manifestações: sintomas secos, artrite simétrica não erosiva em metacarpofalângicas e interfalângicas proximais, anticorpo antinuclear positivo 1:2560 padrão nuclear pontilhado fino, anti-Ro positivo em altos títulos, anti-La positivo, eletroforese de proteínas com aumento policlonal na região de gama-globulinas, teste de olho seco com tempo de ruptura do filme lacrimal reduzido bilateralmente, Schirmer normal e *ocular staining score* alterado. Apresentava também silicose pulmonar em acompanhamento com pneumologia. Ambas comorbidades estáveis, sem uso de imunossupressores desde 2016.

Na investigação do quadro, havia anemia hipoproliferativa, com Coombs direto positivo (Hb 8,1 g/dL); leucopenia e plaquetopenia leves; elevação de provas inflamatórias; proteinúria de 24h = 1.488 mg; consumo de complementos, eletroforese de proteínas mantendo hipergamaglobulinemia sem pico monoclonal; imunofixação sérica e urinária normais; lavado broncoalveolar negativo para tuberculose e fungos; teste tuberculínico negativo; biópsia renal com baixo rendimento (01 glomérulo, nefropatia membranosa estágio I); biópsia de medula óssea sem alterações; sorologias para hepatites virais, vírus da imunodeficiência, Epstein-Barr e citomegalovírus negativas; tomografias de tórax e abdome com nova linfadenomegalia mediastinal e derrame pleural à esquerda. Realizada biópsia de linfonodo inguinal, que mostrou folículos linfoides com centros germinativos escleróticos, por vezes penetrados por arteríolas e áreas de histiocitose sinusal, plasmocitose e proliferação de vênulas pós-capilares compatíveis com área tipo Castleman (Figura 1). Realizada imunohistoquímica do linfonodo com pesquisa de HHV8 negativa.

Os sintomas constitucionais, serosite, citopenias, proteinúria, presença de mais de duas cadeias de linfonodos comprometidas, exclusão de doenças infecciosas e linfoproliferativas, associados ao achado histopatológico citado, permitiram chegar ao diagnóstico de doença de Castleman multicêntrica.



Arquivo pessoal dos autores.

**Figura 1.** Linfonodo apresentando alguns folículos linfoides com centros germinativos escleróticos, por vezes, penetrados por arteríolas. Coexistem áreas com histiocitose sinusal/plasmocitose e proliferação de vênulas pós-capilares. Conclusão: linfonodo com hiperplasia linfóide reacional com área tipo Castleman.

## Discussão

Desde a primeira descrição por Benjamin Castleman em 1956 de um padrão histológico peculiar observado em linfonodos, o espectro da doença se estendeu consideravelmente.<sup>5</sup> A confirmação

diagnóstica é difícil por sua raridade e por mimetismo com outras doenças, sendo tema de estudos na reumatologia, hematologia, infectologia e outras especialidades.<sup>6,7</sup>

A forma idiopática multicêntrica requer 2 critérios maiores (histologia típica do linfonodo e diâmetro mínimo  $\geq 1$  cm em  $\geq 2$  sítios), 2 dos 11 critérios menores (clínicos e laboratoriais, sendo ao menos um laboratorial), além de avaliar os critérios de exclusão.<sup>6</sup> A biópsia do linfonodo é essencial para a confirmação da doença, sendo os achados muito específicos, mas não patognomônicos.<sup>7</sup>

No caso clínico em questão, observamos um paciente com síndrome de Sjogren com evolução inicialmente benigna, que abre um quadro sistêmico inesperado, não relacionado à atividade da doença de base, infecções ou malignidades. A literatura alerta para a pesquisa de doença de Castleman

quando há mudanças nas características da doença do tecido conjuntivo ou quando a doença se mostra refratária ao tratamento.<sup>8</sup>

O tratamento varia conforme a severidade e o subtipo da doença, sendo a terapia anti-IL-6 a primeira linha na forma multicêntrica idiopática (tradicionalmente o siltuximabe, com tocilizumabe como segunda opção). O corticoide é adjuvante na redução de sintomas. Casos relacionados a infecções ou doenças hematológicas são conduzidos por especialistas.<sup>9</sup>

## Conclusão

A hipótese de doença de Castleman ainda é pouco considerada na prática clínica do reumatologista. Este cenário nos leva à reflexão sobre a importância de complementação com biópsia diante de uma linfadenomegalia inexplicada com sintomas sistêmicos sempre que possível.

## Referências

1. Munshi N, Mehra M, van de Velde H, et al. Use of a claims database to characterize and estimate the incidence rate for Castleman disease. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(5):1252-60.
2. Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease. *Blood*. 2020;135(16):1353-64.
3. Liu AY, Nabel CS, Finkelman BS, et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review. *Lancet Haematol*. 2016;3(4):e163-e75.
4. Musters A, Tass SW. Immunologic dysregulation of Castleman's disease. Switzerland: Springer Nature, 2019.
5. Wang HW, Pittaluga S, Jaffe ES. Multicentric Castleman disease: Where are we now?. *Semin Diagn Pathol*. 2016;33(5):294-306.
6. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2017;129(12):1646-57.
7. Larroche C, Cacoub P, Soulier J, et al. Castleman's disease and lymphoma: report of eight cases in HIV-negative patients and literature review. *Am J Hematol*. 2002;69(2):119-26.
8. Muskardin TW, Peterson BA, Molitor JA. Castleman disease and associated autoimmune disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(1):76-83.
9. Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ, et al. The clinical spectrum of Castleman's disease. *Am J Hematol*. 2012;87(11):997-1002.

Caso de imagem

# Ceratite ulcerativa periférica e artrite reumatoide: descrição de caso clínico

## **Gustavo Lamego de Barros Costa**

Coordenador do Programa de Residência Médica de Reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte

## **Izabela Guimarães Vieira Coelho**

Residente do Segundo Ano de Reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte

## **Luiza Ferreira Ribeiro Tadeu**

Residente do Segundo Ano de Reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte

## **Marcella Maria Soares Mello**

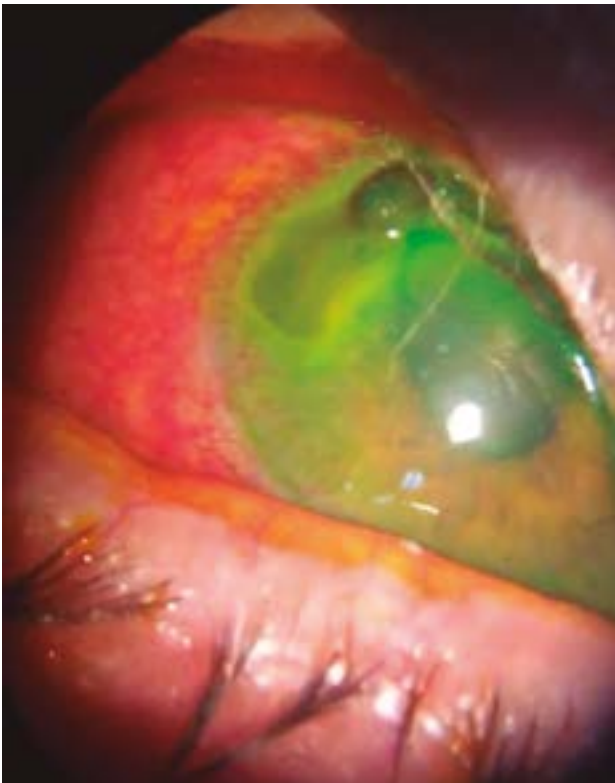
Residente do Segundo Ano de Reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte

### **Caso clínico**

Paciente do sexo feminino, de 65 anos de idade, evoluindo há cerca de 30 dias com quadro de prurido e secreção purulenta em ambos os olhos. Relata ter recebido diagnóstico de conjuntivite e utilizado colírio à base de corticoide, mas sem apresentar melhora. Posteriormente, evoluiu com dor ocular em olho direito, motivo que levou a

paciente a ser referenciada para a clínica de olhos da Santa Casa.

Na avaliação inicial da oftalmologia, foi visto que a paciente apresentava “olho direito quente, com afinamento corneano e perfuração temporal superior com tamponamento iriano” (Figura 1). Foi realizada a hipótese de ceratite ulcerativa periférica e solicitada avaliação da reumatologia.



Arquivo pessoal dos autores.

**Figura 1.** Ceratite ulcerativa periférica.

A paciente relatava ser portadora de artrite reumatoide desde 2013, sendo inicialmente tratada com metotrexato, posteriormente substituído por hidroxicloroquina. Desde 2018, no entanto, estava sem acompanhamento da doença e sem tratamento, e não apresentava atividade articular. Na prope-dêutica solicitada, apresentava fator reumatoide (FR) de 64 U/mL e anti-CCP 200 U/mL.

A paciente recebeu pulsoterapia de metilpred-nisolona de 500 mg por três dias e ciclofosfamida (500 mg/dose), com tratamento sequencial com prednisona de 40 mg e ciclofosfamida IV quinzenal-mente por três meses. Após estabilização, foi op-tado por realizar o transplante de córnea, que foi bem-sucedido.

## Discussão

O acometimento ocular na artrite reumatoide corresponde a cerca de 15% a 25%, podendo ser das seguintes formas: ceratoconjuntivite seca, ceratite ulcerativa periférica (PUK), episclerite e esclerite anterior. A ceratoconjuntivite seca é a mais comum.

A PUK é uma manifestação rara, que se caracte-riza por afilamento progressivo da córnea periférica, e a manifestação clínica é marcada por dor ocular, além de irritação ocular, vermelhidão, fotofobia e opacificação corneana. Pode evoluir para perfura-ção da córnea, se não for tratada inicialmente. É importante, diante de um quadro de PUK, excluir a presença de infecções bacterianas secundárias. Está associada a artrite reumatoide avançada e pre-sença de fator reumatoide em altos títulos. Não é uma condição exclusiva da artrite reumatoide, po-dendo ser vista também em casos de granulomato-se com poliangeíte, policondrite recidivante, lúpus eritematoso sistêmico e esclerose sistêmica.

O tratamento imunossupressor deve ser pronta-mente iniciado, sendo descrito uso de corticoterapia sistêmica, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, azatioprina e, mais recentemente, de anti-TNF e anti-IL-6. Tratamento local com cola de cianoacri-la-to e enxertos de retalho da córnea também são des-critos. Os corticoides tópicos são ineficazes para o tratamento e podem acelerar o adelgaçamento da córnea e aumentar o risco de perfuração.

## Referências consultadas

- Cao Y, Zhang W, Wu J, et al. Peripheral ulcerative keratitis associated with autoimmune disease: pathogenesis and treatment. *J Ophthalmol.* 2017;2017:7298026.
- Clewes AR, Dawson JK, Kaye S, et al. Peripheral ulcerative keratitis in rheumatoid arthritis: successful use of intravenous cyclophosphamide and comparison of clinical and serological characteristics. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(6):961-2.
- Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al. *Reumatologia.* 2016. cap. 34, p. 91,92. ISBN: 978-8535283228.
- Yu-Keh, et al. What is the role of cyclophosphamide in the treatment of peripheral ulcerative keratitis(PUK)? *Medscape.* 2019.

# Headlines

## Achiles Cruz Filho

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

### ***Biosimilar uptake in academic and veterans health administration settings: influence of institutional incentives***

Baker JF, Leonard CE, Lo Re V, et al., 2020.<sup>1</sup>

Grupos de autores norte-americanos estudam o uso de biossimilares em duas instituições da Filadélfia: uma instituição privada, a Veterans Affairs Medical Center (VAMC) e o comparam com uma instituição acadêmica, a University of Pennsylvania Health Service (UPHS). Foram estudadas duas substâncias: o filgrastim e o infliximabe (INF), tendo como base prescrição de ambas no mesmo período. Realizadas 15.761 infusões de INF. No University of Pennsylvania Health System (UPHS), 99% das prescrições foram para o produto de referência, enquanto no VAMC foram 446 infusões e só 62% do produto de referência. As bases de custo dos produtos foram o índice médio de preços para UPHS e a tabela de reembolso do Medicare para a instituição privada VAMC. A média de preços no mercado foi consistentemente mais baixa para o biossimilar. O preço do frasco-ampola de INF e de *infliximab-abda* foi de US\$ 623,48 e US\$ 115,58, respectivamente, com diferença de US\$ 507,90, respectivamente, por ampola. Concluem os autores que o uso do biossimilar do INF foi menor em instituição acadêmica do que na VAMC, na qual a economia financeira é realizada pela instituição.

#### **Comentário**

Vemos, assim, que a diferença de custo entre o biossimilar e o produto de referência é muito grande nos EUA, maior que em nosso meio. E que essa diferença faz seu uso ser mais frequente em instituição privada do que em centro acadêmico.

## **Association of a type 2–polarized T cell phenotype with methotrexate nonresponse in patients with rheumatoid arthritis**

Slauenwhite D, McAlpine SM, Hanly JG, et al., 2020.<sup>2</sup>

Considerando que metade dos pacientes com artrite reumatoide (AR) responde a doses medianas do metotrexato (MTX) em seis semanas e a outra metade não, autores canadenses, em estudo publicado no *Arthritis & Rheumatology* de agosto, estudam o papel dos linfócitos T tipo 2 polarizados nessa diferença. Em uma série, 32 pacientes com AR precoce receberam MTX, sendo que 15 deles responderam. Foi então realizada imunofenotipagem, depois de seis meses de tratamento e acompanhamento por mais seis meses. Os dados basais, como o Escore de Atividade da Doença – 28 articulações (DAS28), velocidade de sedimentação das hemácias (VHS) e níveis de proteína C reativa (PCR) eram idênticos antes do tratamento, em ambos os grupos. A relação CD4:CD8 foi maior em não respondedores, assim como a proporção de linfócitos T reguladores (Treg) indutível foi significativamente maior em não respondedores. Outros parâmetros imunológicos também se mostraram diferentes nos dois grupos. Concluem os autores terem observado diferenças nos linfócitos T tipo 2 polarizados em sangue periférico de pacientes com AR não respondedores ao MTX. Vislumbra-se, assim, alterações imunológicas que podem ser preditores da resposta ao MTX.

### **Comentário**

Para o reumatologista, significa que a não resposta da AR ao MTX, em seis meses, está relacionada com padrão imunológico. Descartados outros fatores (dose subterapêutica, absorção insuficiente por via oral), é de se supor que os artríticos, que não responderam ao MTX em seis meses, provavelmente não o farão, eventualidade em que outras estratégias de tratamento deverão ser consideradas.

## **Association of visceral adiposity with pain but not structural osteoarthritis**

Li S, Schwartz AV, LaValley MP, et al., 2020.<sup>3</sup>

A dor da osteoartrite é exacerbada por inflamação de baixo grau na articulação. Autores de Boston investigam se a gordura visceral, fonte de citocinas e adipocinas, poderia influenciar a dor nesses casos. Em uma série, 2.961 indivíduos entre 50-70 anos de idade, com artrose de joelho ou predispostos a tê-la, foram avaliados. De início, submetem-se a absorciometria de corpo inteiro pelo raio X dual e radiografia e ressonância nuclear magnética dos joelhos no período basal, com 30 e 60 meses. Acompanhada relação entre índice de gordura com alterações locais dos joelhos, assim como avaliação da escala de dor referida pelos pacientes. Após ajuste de covariantes, medidas de gordura não mostraram relação com alterações estruturais. Gordura total e visceral, mas não a subcutânea, se relacionaram com agravamento da dor em joelhos e dor difusa. Uma quantidade de gordura visceral se associou com maior número de articulações dolorosas. Concluem que gordura visceral se associa com maior risco de dor musculoesquelética e dor difusa.

### **Comentário**

Já sabemos que a obesidade agrava a dor fibromiálgica e da artrite. O presente estudo mostra que a gordura total e visceral, mas não a subcutânea, é responsável por essa exacerbção da dor. Fiquemos atentos para nossos pacientes obesos, e insistir no controle do peso (função desafiadora).

## **Clinical features of rheumatic patients infected with covid-19 in Wuhan, China**

Ye C, Cai S, Shen G, et al., 2020.<sup>4</sup>

Autores chineses de Wuhan estudam aspectos clínicos de pacientes reumáticos com doença do coronavírus – 2019 (covid-19). Avaliados 2.326 pacientes, dos quais 21 com doença reumática, entre 13 de janeiro e 15 de março de 2020. A permanência em hospital foi similar nos pacientes com e sem quadro reumático, mas a incidência de comprometimento pulmonar foi maior em pacientes com processo reumático (38% vs. 10%). Febre, fadiga e diarreia foram constatadas em 76%, 43% e 23%, respectivamente. Houve 4 pacientes reumáticos, que desenvolveram *flare* durante internamento, com dores músculo-articulares, lombares e *rash*. Na imagem do pulmão, pacientes reumáticos mostraram, com a mesma frequência dos demais, imagens em “vidro fosco” e opacificações pulmonares. Pacientes com doença intersticial prévia mostraram faixas fibrosas precocemente. Do grupo de pacientes reumáticos, cinco usavam hidroxicloroquina (HCQ) previamente, nenhum dos quais evoluiu para fase crítica da doença. Concluem os autores que a insuficiência respiratória foi mais frequente entre pacientes reumáticos com covid-19 e que se deverá estabelecer diagnóstico diferencial entre um *flare* da doença e a covid-19.

## **Adalimumab dose tapering in patients with rheumatoid arthritis who are in long-standing clinical remission: results of the phase IV PREDICTRA study**

Emery P, Burmester GR, Naredo E, et al., 2020.<sup>5</sup>

Este importante trabalho multinacional, coordenado por Paul Emery (Reino Unido) e com colaboração de Gerd Burmester (Alemanha), chamado de PREDICTRA Fase IV, estuda 146 pacientes de artrite reumatoide (AR) que estavam em remissão da doença, em uso de adalimumabe (ADA), para estudar espaçamento das injeções ou sua suspensão. O *endpoint* primário foi inflamação de mão/punho e *flare*. Do total, 122 pacientes passaram para uso da injeção de 3/3 semanas e 20 casos passaram a usar placebo no lugar das injeções. Ao final, constatou-se que 36% dos casos do grupo de 3/3 semanas e 45% do grupo que passou a usar placebo desenvolveram *flare*. Com retomada das injeções de 2/2 semanas, metade dos casos entrou em remissão de novo, após 16 semanas. Conclui-se que 1/3 dos casos de AR, com espaçamento e metade dos casos de suspensão do biológico tiveram *flare*.

### **Comentário**

Este trabalho traz luz sobre a dúvida que o reumatologista tem frequentemente, quando trata casos que entraram em remissão com o biológico. Vê-se que muitos casos com espaçamento da dose se mantiveram bem, mas 1/3 veio a fazer *flare*. E que esse *flare* se manifestou na metade dos casos que descontinuaram o ADA. Invertendo o raciocínio, metade dos que pararam a injeção continuaram bem e 2/3 dos que espaçaram também continuaram em remissão. E deve ser lembrado que dos casos que se reativaram, só a metade voltou à remissão.

## **MRI of sacroiliac joints for the diagnosis of axial SpA: prevalence of inflammatory and structural lesions in nulliparous, early postpartum and late postpartum women**

Hoballah A, Lukas C, Leplat C, et al., 2020.<sup>6</sup>

Autores franceses estudam ressonância magnética nuclear (RMN) de sacroilíacas em mulheres nulíparas, até 12 meses após o parto e acima de 24 meses do parto, para avaliar alterações que pudessem sugerir uma sacroileíte (Sis). As alterações pesquisadas eram edema ósseo (EO) e alterações estruturais, como erosões, osteófitos, anquilose e esclerose. EO foi mais presente em mulheres até 12 meses do parto (33%), do que em nulíparas (14%) e após 24 meses do parto (21%). Critérios do Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) para sinais de Sis foram presentes em 75%, 71% e 80%, respectivamente. Esclerose foi mais presente em até 12 meses do parto (38%), do que acima de 24 meses do parto (28%) e nulíparas (18%). Concluem que três quartos das mulheres com edema ósseo nas Sis preenchem critérios ASAS para sacroileíte, indicando que a presença desse edema, por si só, não é suficiente para o diagnóstico de espondilite anquilosante (EA), devendo o clínico considerar dados clínicos e laboratoriais associados.

### **Comentário**

Há muito se sabe que a gestação pode induzir alterações na imagem da RNM de Sis; portanto, prudência ao se firmar diagnóstico com base exclusiva nesses dados. Ao avaliar o caso, considerar gestações prévias e idade da paciente.

## **Lack of EULAR/ERA-EDTA response at 1 year predicts poor long-term renal outcome in patients with lupus nephritis**

Moroni G, Gatto M, Tamborini F, et al., 2020.<sup>7</sup>

Um grupo de 12 autores italianos avalia critérios de prognóstico a longo prazo da nefrite lúpica, com base no estudo de resposta inicial ao tratamento. Analisados 381 casos com nefrite lúpica constatada à biópsia renal, que avaliava atividade e cronicidade da doença. Esses casos foram submetidos à terapia de indução, entre janeiro de 1970 e dezembro de 2016, tendo sido classificados em 1 ano com resposta completa (proteinúria/24 h < 0,5 g), parcial (proteinúria/24 h inicial reduzida em pelo menos 50%) e falta de resposta. Os índices obtidos foram, respectivamente: 58%, 26% e 16%. Ao final de 10 anos, 53 casos evoluíram para doença renal crônica (DRC). Em 15 anos, o índice de DRC foi de 95%, 87% e 55%, respectivamente, nos 3 grupos. Esse índice não foi significativamente diferente para os respondedores totais ou parciais. Os autores concluem que resposta em 1 ano, em caso de nefrite lúpica, prediz DRC.

### **Comentário**

Esse estudo italiano, com um “n” significativo, nos mostra que casos de nefrite lúpica que não mostram resposta em 1 ano têm prognóstico desfavorável em 15 anos, com DRC, um parâmetro importante para definir o prognóstico desses casos.

## **Does cartilage loss cause pain in osteoarthritis and if so, how much?**

Bacon K, LaValley MP, Jafarzadeh SR, et al., 2020.<sup>8</sup>

Grupos americano e britânico estudam, em caso de osteoartrite de joelhos, se a redução da cartilagem articular se relaciona com nível de dor nessas articulações, usando dados da *Osteoarthritis Initiative*. Examinadas 600 ressonâncias magnéticas nucleares (RMNs) de joelhos, no período basal, e após 1 e 2 anos, com medidas quantitativa e semiquantitativa das alterações estruturais. Constataram que a perda de cartilagem articular se relaciona com dor apenas em pequena quantidade. Por outro lado, constataram que a dor se relaciona em parte com a sinovite. Concluem que é questionável se a condroproteção na osteoartrite do joelho reduz a dor.

### **Comentário**

O estudo mostra que a redução da cartilagem do joelho é responsável pela dor apenas em pequena parte, sendo que a sinovite associada responde por outra parte. A condroproteção, tão abordada nos últimos tempos, ainda carece de fatos que a comprovem.

## **Hydroxychloroquine dosing in systemic lupus erythematosus: response to ‘Comment on the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus by Fanouriakis et al’ by Costedoat-Chalumeau et al.**

Fanouriakis A, Bertsias G, Boumpas DT. 2020.<sup>9</sup>

O que lhes trago aqui não é um trabalho de investigação, mas um comentário de autores gregos, aí incluí o renomado Dimitrios Boumpas, sobre trabalho anterior, de autoria de grupo que incluía David Isenberg e Michelle Petri, sobre redução da dose recomendada de hidroxycloquina (HCQ) no lúpus eritematoso sistêmico (LES), agora para 5 mg/kg/dia. O grupo grego questiona essa recomendação de reduzir dose e apresenta três argumentos. **1)** Não há estudos mostrando que a dose de 5 mg/kg/dia tem a mesma eficácia da dose anterior, de 6,5 mg/kg/dia. **2)** A população média, em que se verificou alto índice de retinopatia, era de indivíduos mais velhos, com artrite reumatoide (AR), que não correspondem à população jovem com LES. **3)** A falta de aderência ao tratamento, constatada em vários estudos, combinada com redução da dose, pode levar a níveis subterapêuticos da HCQ. Comentam, ainda, que o diagnóstico de retinopatia hoje é mais aprimorado e com mais recursos.

### **Comentário**

A redução da dose de HCQ de 6,5 para 5 mg/kg/dia é também recomendação do Colégio Americano de Oftalmologia, que constatou maior incidência de retinopatia em usuários de HCQ a longo prazo. Realmente, faltam estudos para mostrar que essa dose reduzida também é tão eficaz, pelo menos em parte, com relação à dose anterior. Também é verdade que o acompanhamento retiniano hoje dispõe de mais recursos, por exemplo, a tomografia de coerência óptica (OCT), que deve ser realizada durante acompanhamento. Minha conduta é recomendar OCT anualmente, a partir do sétimo ano de uso de HCQ, quando a incidência de retinopatia começa a crescer.

## ***A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for covid-19***

Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al., 2020.<sup>10</sup>

Um grupo de 12 autores americanos investiga se a hidroxicloroquina (HCQ) poderia prevenir covid-19, estudando 821 casos assintomáticos, que referiam contato domiciliar ou profissional com portadores da virose, controlados com grupo placebo (PBO). A dose de HCQ usada foi de 800 mg como dose inicial, depois seguida de 600 mg a cada 6-8 h no 2º dia e finalmente 600 mg por mais 4 dias. Constatou-se que a covid-19 incidiu em 11,8% (49/414) dos casos que usaram HCQ e em 14,3% (58/407) dos que usaram PBO. Efeitos colaterais foram mais frequentes no grupo da HCQ (40,1% vs. 16,8%), mas sem efeito adverso sério. Concluem que, após exposição de risco alto ou moderado à covid-19, HCQ não preveniu doença compatível com covid-19, quando usada como profilaxia dentro de 4 dias após a exposição.

### **Referências**

1. Baker JF, Leonard CE, Lo Re V 3rd, et al. Biosimilar Uptake in Academic and Veterans Health Administration Settings: Influence of Institutional Incentives. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(7):1067-71.
2. Slauenwhite D, McAlpine SM, Hanly JG, et al. Association of a type 2-polarized T cell phenotype with methotrexate nonresponse in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(7):1091-102.
3. Li S, Schwartz AV, LaValley MP, et al. Association of visceral adiposity with pain but not structural osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(7):1103-10.
4. Ye C, Cai S, Shen G, et al. Clinical features of rheumatic patients infected with COVID-19 in Wuhan, China. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2020;79:1007-13.
5. Emery P, Burmester GR, Naredo E, et al. Adalimumab dose tapering in patients with rheumatoid arthritis who are in long-standing clinical remission: results of the phase IV PREDICTRA study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(8):1023-30.
6. Hoballah A, Lukas C, Leplat C, et al. MRI of sacroiliac joints for the diagnosis of axial SpA: prevalence of inflammatory and structural lesions in nulliparous, early postpartum and late postpartum women. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2020;79:1063-9.
7. Moroni G, Gatto M, Tamborini F, et al. Lack of EULAR/ERA-EDTA response at 1 year predicts poor long-term renal outcome in patients with lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2020;79:1077-83.
8. Bacon K, LaValley MP, Jafarzadeh SR, et al. Does cartilage loss cause pain in osteoarthritis and if so, how much?. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(8):1105-10.
9. Fanouriakis A, Bertsias G, Boumpas DT. Hydroxychloroquine dosing in systemic lupus erythematosus: response to 'Comment on the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus by Fanouriakis et al' by Costedoat-Chalumeau et al. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2020;79:e91.
10. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(6):517-25.

# Ciclofosfamida

**Gustavo Henrique Moreira Gomes**

Médico Reumatologista pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM); Membro Titular da Sociedade Brasileira de Reumatologia

Grande parte dos eventos adversos e complicações do tratamento com a ciclofosfamida está relacionada com a dose administrada na pulsoterapia e com a dose acumulada ao longo do tratamento

A ciclofosfamida é uma droga alquilante, análoga da mostarda nitrogenada, muito usada em oncologia. Age diretamente no DNA da célula, levando à morte celular. Com isso, leva à lise de células neoplásicas, mas também de células saudáveis, o que acarreta a maioria dos seus eventos adversos.

Essas propriedades da ciclofosfamida fazem com que ela seja um importante imunossupressor, já que também é capaz de causar a morte de células inflamatórias e de linfócitos B e T autorreativos, reduzindo a resposta imune humoral (produção de anticorpos) e a resposta imune celular. É empregada há anos com sucesso no tratamento das manifestações graves do lúpus eritematoso sistêmico, das vasculites sistêmicas primárias e secundárias, das manifestações sistêmicas e graves da artrite reumatoide e das diversas colagenoses, principalmente doenças intersticiais pulmonares, glomerulonefrites imunomediadas, manifestações hematológicas e síndromes neurológicas centrais e periféricas.

Pode ser administrada tanto por via oral, na dose de 1,5 a 2 mg/kg/dia ou endovenosa, na forma de pulsos mensais ou quinzenais, na dose de 0,5 a 1 g/m<sup>2</sup> por dose. O período de tratamento com a ciclofosfamida varia de 3 meses a 1 ano, dependendo da indicação e da gravidade da doença. Tem metabolização hepática, via citocromo p-450, mas grande parte de sua eliminação é renal. Por isso, deve ter sua dose corrigida em pacientes com *clearance* de creatinina menor que 30 mL/min/m<sup>2</sup>. Possui ação teratogênica e é contraindicada na gravidez e na amamentação, sendo administrada apenas em situações extremas nessas condições. Também devem ser pesquisadas infecções pelos vírus das hepatites B e C, com risco de agudização destas, principalmente da hepatite B.

Grande parte dos eventos adversos e complicações do tratamento com a ciclofosfamida está relacionada com a dose administrada na pulsoterapia e com a dose acumulada ao longo do tratamento.

Seus principais eventos adversos, em curto prazo, são náuseas, vômitos e neutropenia, com risco de infecções bacterianas graves (neutropenia febril). Esta ocorre comumente entre o 7º e o 21º dia após a pulsoterapia venosa. Felizmente, a neutropenia grave ( $< 500/\text{mm}^3$ ) é pouco comum em reumatologia, mas não deve ser esquecida. Mesmo na ausência de neutropenia, a ciclofosfamida aumenta o risco de diversas infecções, pela sua atuação na imunidade celular e humoral. Diante disso, qualquer episódio de febre deve ser bem monitorado nesses pacientes. A administração de vacinas de vírus vivos atenuados é, inclusive, contraindicada em usuários dessa medicação.

A médio e longo prazo, as principais complicações do tratamento com a ciclofosfamida são a falência ovariana precoce e a cistite hemorrágica. Também causa oligospermia em homens. A cistite hemorrágica é causada pelo acúmulo de um dos seus metabólitos; a acroleína, na bexiga, podendo levar ao câncer nesse órgão. É muito mais comum com a administração oral do que a venosa. Para reduzir o risco, recomenda-se a adequada ingestão hídrica e o esvaziamento frequente da bexiga. Pode também ser feito o emprego do mesna durante os pulsos, mas essa não costuma ser rotina na maioria dos serviços. Quanto à falência ovariana, esta é mais incidente em mulheres acima dos 30 anos e, principalmente, acima dos 40 anos de idade. Para diminuir esse risco é recomendável, quando possível, a redução da dose acumulada de ciclofosfamida. Para mulheres em idade fértil, uma alternativa é o congelamento de óvulos, mas há limitação devido aos custos envolvidos. Quando há uma maior resistência da paciente em relação a este risco, deve-se avaliar o custo-benefício de outro tratamento.

Considerando os possíveis efeitos adversos mencionados, estratégias para reduzir a dose acumulada de ciclofosfamida têm sido tentadas. Tradicionalmente, nas vasculites, é administrada por via oral nas doses acima mencionadas ou em pulsos endovenosos mensais na dose de 0,7 a 1 g/m<sup>2</sup>, esquema National Institutes of Health (NIH), consagrado na nefrite lúpica.

O primeiro estudo a avaliar a eficácia de menor dose de ciclofosfamida foi o CYCLOPS de 2006, em vasculites associadas ao ANCA. Comparou-se o uso da medicação oral, dose diária de 2 mg/kg/dia por 3 meses, seguido de 1,5 mg/kg/dia mais 3 meses, com pulsos quinzenais de 1 g no primeiro mês e após a cada 3 semanas, completando 6 meses.

Nesse estudo, a dose acumulada de ciclofosfamida foi menor no esquema endovenoso (EV) em comparação ao oral e não houve diferença de eficácia na porcentagem de remissão em seis meses, mas houve maior recidiva no grupo que recebeu a dose venosa.

Outra tentativa de reduzir a exposição à droga foi o estudo EUROLUPUS de 2010. Nesse estudo foi feita a comparação do emprego da ciclofosfamida em pulsos mensais, esquema NIH por 6 meses, versus pulsos quinzenais de 500 mg por 3 meses. A dose acumulada foi menor no grupo de 500 mg e os desfechos remissão e resposta parcial foram semelhantes nos dois grupos. Porém, o estudo selecionou praticamente pacientes caucasianos, que geralmente têm lúpus menos grave do que os afro-americanos e excluiu formas mais graves de nefrite, com insuficiência renal aguda dialítica ou pré-dialítica. Além disso, houve maior recidiva da nefrite nos grupos que receberam o esquema quinzenal.

Outras opções de tratamento também têm sido tentadas, como uma alternativa à ciclofosfamida nos casos em que há contraindicação (ou eventos adversos) e para casos refratários. O medicamento mais utilizado tem sido o micofenolato, que foi testado no tratamento da nefrite lúpica em comparação à ciclofosfamida nos estudos ALMS e MANTAIN.

Ambos os estudos encontraram resultados não inferiores do micofenolato em comparação à ciclofosfamida. Tem o benefício de não causar mielossupressão nem falência ovariana, mas está também associado a um maior de risco de infecções. E ainda tem custo bastante elevado, o que limita um pouco seu uso na prática médica.

A ciclofosfamida ainda é uma medicação referência para doenças graves em reumatologia. Tem eficácia e eventos adversos bastante conhecidos, com relativo baixo custo, salva vidas e reduz bastante as complicações

Também tem-se tentado o uso do micofenolato em lúpus não renal e na esclerose sistêmica em substituição ou complementação à ciclofosfamida. Outra medicação empregada na tentativa de substituição da ciclofosfamida é o rituximabe. Foi feita comparação do uso em vasculites associadas ao ANCA, nos estudos RAVE e RITUXIVAS, em que o rituximabe mostrou não ser inferior à ciclofosfamida na indução da remissão e superior no caso de recidivas. Novamente deve-se salientar o fato do custo infinitamente maior do rituximabe em relação à ciclofosfamida e também o alto grau de imunossupressão determinado por essa medicação.

Em conclusão, a ciclofosfamida ainda é uma medicação referência para doenças graves em reumatologia. Tem eficácia e eventos adversos bastante conhecidos, com relativo baixo custo, salva vidas e reduz bastante as complicações potencialmente graves das nossas diversas doenças, se adequadamente empregada. Deve ser amplamente conhecida por reumatologistas e outros especialistas que tratam pacientes com doenças inflamatórias sistêmicas. Deve ser empregada na menor dose e por menor tempo necessários para levar à remissão da doença e prevenção de dano a órgão-alvo das diversas doenças reumáticas.

## Referências consultadas

Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1103-12.

Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, et al. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med*. 1993;119:366-9.

Carvalho MAP, Lanna CCD, Bertolo MB, et al. *Reumatologia, diagnóstico e tratamento*. 5a. edição 2019.

Cigni A, Faedda R, Atzeni MM, et al. Hormonal strategies for fertility preservation in patients receiving cyclophosphamide to treat glomerulonephritis: A nonrandomized trial and review of the literature. *Amer J Kidney Disease*. 2008;52:887-96.

Fraiser LH, Kenekal S, Kehher JP. Cyclophosphamide toxicity. Characterising and avoiding the problem. *Drugs*. 1991;42(5):781-95.

de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al.; EUVAS (European Vasculitis Study Group). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:670-80.

Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose

and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):61-4. PMID: 19155235.

Hoyle RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3962-70.

Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al.; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:211-20.

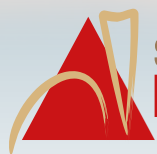
Ostensen M, Khamashta MH, Lockshin MD, et al. Antiinflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:209-25.

Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al.; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:221-32.

Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR Recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:414-22.

Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1583-94.





Sociedade Mineira de  
**Reumatologia**

**reumatominas**.com.br