



REUMATO MINAS

editorial

CANABINOIDES

na reumatologia

Beatriz Mota Tibúrcio
Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães





Seja sócio da Sociedade Mineira de Reumatologia

Tenha vantagens **exclusivas**
como associado!



Saiba mais em:

ammg.org.br

Secretaria da Sociedade Mineira de Reumatologia:

(31) 3247-1613

Entre em contato:

smmg@ammgmail.org.br

Sociedade Mineira de Reumatologia

Gerente geral:
Marielza Ribeiro

Diretor de produção:
Carlos Alberto Martins

Diretora de Atendimento:
Maria Eugenia Campos

Administrativo:
Kelly Secco

Financeiro:
Tânia Amaral

Produção gráfica:
Dario Monteiro

Gerente editorial:
Luana Franco

Analista editorial:
Felipe Yuri

Direção de arte:
Victor Melo

Diagramação:
Gabrielle Rocha
Mauricio Marcelo

Departamento científico:

Heloisa Ribeiro
Mahira Ramalho
Lígia Cury Casula
Marcos Malaquias
Nathalia Zerbinatti

Revisão:
Aileen Monteiro
Renata Lopes Del Nero
Talytha Duarte

Banco de imagens:
Shutterstock

REUMATO MINAS

É uma publicação quadrimestral da Sociedade Mineira de Reumatologia produzida pela Editora Planmark.

Material de distribuição exclusiva à classe médica.

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade do anunciante.

O conteúdo desta publicação reflete exclusivamente a opinião dos autores e não necessariamente a opinião da Planmark Editora EIRELI ou da Sociedade Mineira de Reumatologia.

Para adquirir os direitos de reprodução de textos e imagens da revista *ReumatoMinas* acesse: www.grupoplanmark.com.br

©2021 Planmark Editora EIRELI. Todos os direitos reservados e protegidos pela lei 9.610 de 19/02/1998. Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida sem autorização prévia, por escrito, da Planmark Editora EIRELI, sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros. OS 10754 - mar21.

FALE COM A GENTE

ATENDIMENTO AO LEITOR

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



EDITORIAL

Queridos colegas,

Começamos o ano ainda em situação triste e alarmante no Brasil e no mundo. O distanciamento social continua e nossos encontros científicos, que agregam tanto conhecimento à nossa prática clínica, ainda não são possíveis. Nesse momento, faz-se ainda mais necessário levar informações confiáveis a todos. Este é o grande objetivo da *ReumatoMinas*!

Torna-se importante ressaltar que nosso grupo editorial da revista aumentou, assim como nossas seções.

Vamos contar com uma parte cultural que se inicia com um poema de uma querida reumatologista mineira, a Dra. Maria Vitória Quintero.

A parte científica continua mantendo a forma de abordagem das edições anteriores, e agora também buscaremos trazer trabalhos produzidos nos serviços mineiros.

Espero que gostem dessas novidades, e agradeço por prestigiar e colaborarem sempre com nossa revista.

Abraços e boa leitura!

Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães

Editora da *ReumatoMinas*



Caros membros da Sociedade Mineira de Reumatologia (SMR),

Com muita alegria assumi a SMR para o biênio 2020-2022. Ciente da responsabilidade que me cabe de conduzir uma entidade tão importante, venho me dedicando com o objetivo de valorizar, fortalecer e ampliar a nossa sociedade.

Nossa diretoria está desenvolvendo diferentes projetos como a criação de uma comissão científica na SMR com representantes para diferentes patologias, a intensificação das publicações de mídias com conteúdo acadêmico robusto que beneficie toda a população, o retorno da Esquina do Reumatismo como evento on-line mensal para toda a sociedade e o aumento da frequência dos podcasts, sempre com temas atuais e interessantes!

A revista *ReumatoMinas* foi uma brilhante criação da gestão da Viviane Angelina e da editora Maria Fernanda! Um marco na SMR com uma produção séria, de alto nível científico e com leitura agradável. Fico honrada em participar e poder contribuir com essa criação. Trazemos algumas novidades neste ano, como a seção artística, inaugurada com um belo poema da querida Maria Vitória, a seção social e a valorização das publicações científicas dos mineiros.

Tudo isso tem o objetivo de nos unir mais e nos "vermos" com mais frequência na SMR! Seja digitalmente, seja em uma bela leitura, estaremos mais próximos; enquanto aguardamos ansiosamente para estarmos próximos de verdade!

Grande abraço,

Mariana Peixoto

Presidente da Sociedade Mineira de Reumatologia





Sumário

5

Apresentação da diretoria

7

História da febre reumática

Flávia Patrícia Sena Teixeira Santos

10

Editorial

Canabinoides em reumatologia

Beatriz Mota Tibúrcio e Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães

16

Atualização

Atualização em biomarcadores vasculares não invasivos na doença de Behçet

Cláudia Lopes Santoro Neiva, Lillian Santuza Santos Porto

20

Caso clínico

Relato de caso clínico de paciente com vasculopatia livedoide

Felipe Prata Misiara, Inara Julian Gato de Moraes, Maíra Rodrigues Pereira, Taciana Fernandes Araújo Ferreira

22

Caso clínico

Caso clínico de paciente com tofo bolhoso — Uma manifestação rara na gota

Eduardo José do Rosário e Souza, Gustavo Lamego de Barros Costa, Luiza Ferreira Ribeiro Tadeu

24

Headlines

Achiles de Almeida Cruz Filho

28

Drogas em reumatologia

O valor e as possíveis novas aplicações da colchicina

Ricardo da Cruz Lage

30

Estudo original

Segurança e eficácia do rituximabe em pacientes com doenças reumáticas sistêmicas: série de casos

Cláudia Lopes Santoro Neiva, Lillian Santuza Santos Porto, Marcella Maria Soares Mello, Thales Viana de Azevedo

36

Seção cultural

Entre artrites e paixões

Maria Vitória Pádua de Quintero

38

Agenda social

APRESENTAÇÃO DA DIRETORIA

Em dezembro de 2020, a nova diretoria da SMR tomou posse. Seguindo os passos das diretorias anteriores estamos cientes da responsabilidade e dos grandes desafios, mas animados para fazermos nosso melhor em prol da reumatologia mineira.

De maneira inovadora criamos uma Comissão Científica com representantes especialistas em cada patologia, que apresentamos a seguir:

DIRETORIA EXECUTIVA



Mariana Peixoto
Guimarães Ubirajara
e Silva de Souza
Presidente



Maria Fernanda
Brandão Resende
Guimarães
Vice-Presidente



Viviane Angelina de
Souza
Diretora Científica



Cláudia Lopes
Santoro Neiva
Tesoureira



Gustavo Braga
Hallais França
**1º secretário e
Representante
Governamental**



Leandro Augusto
Barros
2º Secretário

COMISSÃO CIENTÍFICA

Representantes



Adriana Maria
Kakehasi
Artrite Reumatoide

Roberto Ranza
Espondiloartrite e Artrite Psoriásica



Mariana Cecconi
**Espondiloartrite e
Artrite Psoriásica**



Cláudia Lopes
Santoro Neiva
Lúpus



Ênio Ribeiro Reis
**Síndrome do
Anticorpo
antifosfolípide**



Gustavo
Henrique
Moreira Gomes
Sjögren



Gilda Aparecida
Ferreira
Vasculites



Carlos Alexandre
de Souza
Bomtempo
**Artrites
Microcristalinas**



Thiago
Henrique Xavier
Guimarães
**Doenças
Osteometabólicas**



COMISSÃO CIENTÍFICA

Representantes



Eduardo José do Rosário e Souza
Esclerodermia



Denise Leite dos Santos
Doenças Infecciosas



Anna Carolina Faria Moreira
Gomes Tavares
Vacinas



Rafaela Bicalho Vianna Macedo
Relacionamento com grupo de pacientes



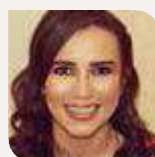
Marcella Maria Soares Mello
Interface com os residentes



Vania Schinzel
Pediatria



Thales Henrique Viana Azevedo
Mídias sociais



Samara de Quadros Lobô
Podcast

GRUPO EDITORIAL

da revista *ReumatoMinas*



Maria Fernanda Brandão Resende Guimarães
Editora-chefe



Mariana Peixoto Guimarães Ubirajara e Silva de Souza
Presidente



Reginaldo Botelho Teodoro
Revisor



Gustavo Lamego de Barros Costa
Revisor



Ricardo da Cruz Lage
Revisor



Carina Mori Frade Gomes Chebel
Revisora



Achilles de Almeida Cruz Filho
Hot Topics

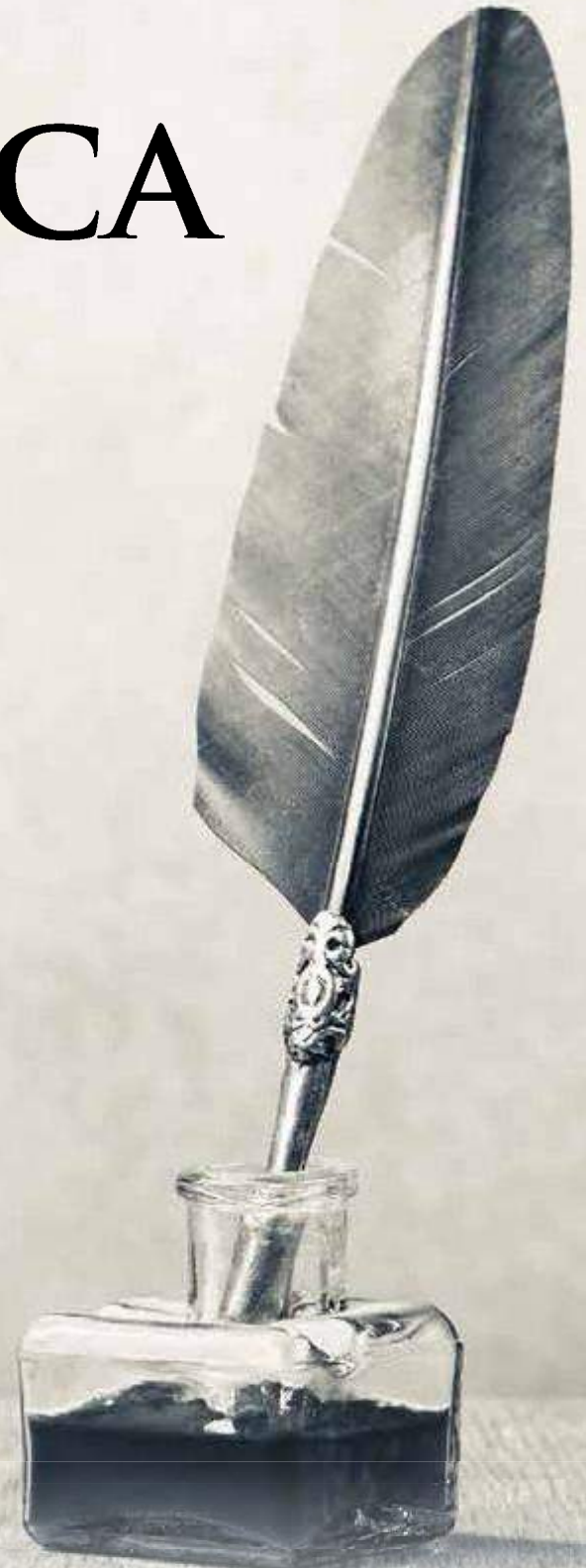
História da

FEBRE REUMÁTICA

Flavia Patricia Sena Teixeira SantosServiço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da
Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG)

A febre reumática é uma doença inflamatória imunomediada que ocorre predominantemente em crianças e adolescentes que se segue a uma infecção por *Streptococcus pyogenes*. Caracteriza-se por febre, poliartrite migratória, predominantemente de grandes articulações, pele e tecidos moles (eritema marginatum e nódulos subcutâneos), pancardite e coreia de Sydenham. A doença cardíaca reumática se refere à doença valvular, predominantemente da mitral e, menos frequentemente, da aorta, como resultado de um primeiro episódio grave ou múltiplos episódios recorrentes de febre reumática, e é uma importante causa de morbidade global e de mortalidade prematura, estimada em mais de 350 mil mortes por ano em todo o mundo.¹

A primeira menção histórica a uma poliartrite aguda foi feita por Hipócrates em 4000 a.C. Celso, Galeno e Aretaeus, nos séculos I e II a.C., registraram quadros articulares agudos em crianças. Thomas Sydenham (1624-1689), além de ter descrito a coreia que levou seu nome em 1686, descreveu o quadro articular migratório que acometia crianças depois do processo infeccioso febril. Em 1761 Richard Pulteney, um farmacêutico inglês, reportou quadro sugestivo de insuficiência cardíaca que evoluiu para óbito em um homem de 32 anos de idade com histórico de doença crônica desde a infância. O estudo *post-mortem* mostrou acentuada cardiomegalia e aderência difusa do pericárdio, sugestiva de pancardite.²





A associação definitiva entre febre reumática e doença cardíaca foi inicialmente relatada por David Pitcairn (1749-1809) e Edward Jenner (1749-1823). Os nódulos subcutâneos foram originalmente descritos em 1812 por Charles Wells (1757-1817). O primeiro estudo epidemiológico sobre a febre reumática foi realizado em 1895 pelo médico inglês Sir Arthur Newsholme (1857-1943), o qual concluiu que a doença que se seguia a uma dor garganta tinha tendência a recidivar e a cursar com ataques recorrentes e que a infectividade dos pacientes era muito reduzida. William Cheadle (1836-1910) organizou as diversas manifestações da febre reumática, o que ficou posteriormente conhecido como “*Cheadles’s cycle*”: endocardite, pericardite, pleurite, eritema exudativo, coreia, nódulos e tonsilite.^{2,3}

No início do século XX a associação com a infecção pelo *Streptococcus* foi identificada por diversos autores. A hipótese de que uma reação alérgica ao *Streptococcus* seria a etiologia da febre reumática foi amplamente desenvolvida por Swift em 1929.^{4,5}

Considera-se de baixo risco a população na qual a incidência de febre reumática é menor que 2/100 mil crianças entre 5 e 14 anos de idade/ano ou prevalência da doença cardíaca reumática em qualquer grupo etário menor ou igual a 1/100 habitantes/ano⁹



Em 1939 Todd et al. descobriram que os títulos da antiestreptolisina O estão relativamente elevados durante o ataque da febre reumática aguda e particularmente altos em sua recidiva, com redução dos níveis séricos com a melhora clínica.⁶

Os primeiros critérios diagnósticos para a febre reumática foram desenvolvidos por Jones em 1944 e posteriormente modificados pela American Heart Association em 1992.⁷ Esses critérios foram revistos novamente em 2015.⁸ Esta última revisão propõe que os pacientes sejam estratificados em graus de risco baixo ou moderado/elevado com base em dados epidemiológicos. Considera-se de baixo risco a população na qual a incidência de febre reumática é menor que 2/100 mil crianças entre 5 e 14 anos de idade/ano ou prevalência da doença cardíaca reumática em qualquer grupo etário menor ou igual a 1/100 habitantes/ano. Aqueles originários de comunidades com índices superiores a esses são considerados de risco moderado ou alto. A população brasileira se encaixa neste último grupo. A segunda alteração importante foi a possibilidade de se considerarem os critérios de Jones modificados para o diagnóstico de recidivas da febre reumática. Uma terceira grande mudança foi o reconhecimento da cardite reumática subclínica,

que cursa sem alterações à ausculta, diagnosticada independentemente do grupo de risco.⁹ O diagnóstico de febre reumática, especialmente nos países em desenvolvimento, continua sendo um grande desafio, especialmente para os jovens reumatologistas.

Poucas doenças sofreram uma mudança tão notável em sua epidemiologia ao longo do século passado sem a influência de uma vacina. Depois de ser um problema de saúde pública nas décadas de 1940 e 1950,¹ a febre reumática praticamente desapareceu dos países industrializados. No entanto, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o Brasil tem 10 milhões de casos de faringotonsilite a cada ano, levando a aproximadamente 30 mil casos de febre reumática aguda. Cerca de 70% dos pacientes com febre reumática aguda evoluem para cardite, e um terço das cirurgias cardiovasculares realizadas no Brasil é decorrente de sequelas da doença cardíaca reumática.¹⁰ Melhoras das condições de higiene, melhor acesso aos cuidados médicos e o tratamento adequado das infecções bacterianas certamente refletirão em uma redução dos casos da doença e conseqüentemente de suas graves conseqüências tanto individuais quanto para a saúde pública.¹¹

Referências

1. Steer AC. Historical aspects of rheumatic fever. *J Paediatr Child Health*. 2015 Jan;51(1):21-7.
2. Manson G. A history of rheumatic fever. *Henry Ford Hosp Med Bull*. 1959 Sep;7:145-55.
3. Caulfield E. **Cheadle on rheumatic fever.** *Pediatrics*. 1955 May;15(5):601-2.
4. Swift HF. Rheumatic Fever: Hektoen Lecture, Billings Foundation. *JAMA*. 1929;92(25):2071-83.
5. Derick CL, Hitchcock CH, Swift HF. An Address on the allergic conception of rheumatic fever. *Can Med Assoc J*. 1929 Apr;20(4):349-55.
6. Todd EW, Coburn AF, Hill AB. Antistreptolysin S Titres In Rheumatic Fever. *Lancet*. 1939;234(6067):1213-7.
7. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. *JAMA*. 1992;268(15):2069-73.
8. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al.; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 May 19;131(20):1806-18.
9. Lanna CC, Quintero MV. "Febre reumática". In: Carvalho MAP, Lanna CCD., et al (Eds.). *Reumatologia — Diagnóstico e Tratamento*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.
10. Figueiredo ET, Azevedo L, Rezende ML, Alves CG. Rheumatic Fever: A Disease without Color. *Arq Bras Cardiol*. 2019 Jul 29;113(3):345-54.
11. Szczygielska I, Hernik E, Kołodziejczyk B, Gazda A, Maślińska M, Gietka P. Rheumatic fever - new diagnostic criteria. *Reumatologia*. 2018;56(1):37-41.



Editorial

CANABINOIDES

na reumatologia



Beatriz Mota Tibúrcio

Residente de Reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte

Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães

Preceptora de Residência de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais; Professora Adjunta do Centro Universitário de Belo Horizonte



Introdução

A dor é um dos principais motivos de procura por auxílio médico, principalmente na reumatologia, pois é a manifestação inicial de diversas doenças osteomusculares.¹ Entre as medicações disponíveis, há anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), opioides, corticoides e antidepressivos. Devido aos efeitos colaterais provenientes desse uso, analgesias alternativas estão sendo estudadas, e uma das opções mais antigas conhecidas são os canabinoides. Esses medicamentos vêm sendo usados para controle algíco em diversas causas de dores crônicas, o que demanda discussões atualizadas sobre as evidências vigentes.² Sua legalidade ainda é variável de acordo com a lei de cada país e no Brasil são considerados ilegais sob todas as suas formas.³ O uso de canabinoides para consumo recreativo e medicinal está aumentando progressivamente, sendo hoje a droga ilícita mais usada mundialmente, e seu uso é amplamente realizado como automedicação em pacientes com dores articulares.³

Apresentações e formulações

Os canabinoides estão disponíveis na forma natural, na forma sintética e em moléculas endógenas do sistema endocanabinoide derivadas do ácido araquidônico. As naturais, ou fitocannabinoides, provêm da planta *Cannabis* e contêm mais de 500 compostos químicos, havendo partes farmacologicamente ativas em folhas, flores e resina. Podem ser consumidas como erva, resina, estrato, tintura, óleos para inalação e em preparações comestíveis. O delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC) é seu principal composto, responsável pelos efeitos psicoativos em humor, comportamento, nocicepção, sensibilidade térmica e atividade sexual. O canabidiol (CBD) também age no comportamento, humor, nocicepção, sensibilidade térmica, atividade sexual e tem efeito antiemético e antitumoral. Há outras moléculas, como terpenos, que são lipofílicos e têm efeito sinérgico aos canabinoides, conferindo fragrância e sabor à erva; e os flavonoides, pigmentos responsáveis pelo sabor e pelo cheiro, e exercem atividade farmacológica. Entre os canabinoides sintéticos, os canabimiméticos, há dronabinol (THC semissintético) e nabilonona (THC sintético), canabinol (CBN), canabigerol (CBG), reetra-hidrocanabivarina (THCV), canabicromeno (CBC), além dos respectivos ácidos de cada molécula, como o ácido tetra-hidrocanabinol (THCA).^{2,3}

O THC, comercializado como Marinol®, é usado para controle de náusea pós-quimioterapia refratária

e outras drogas e para anorexia associada ao HIV. O THC semissintético, nabilone (Cesamet®), também tem uso antiemético. O CBD em solução oral (Epidiolex®) surge como opção anticonvulsivante na síndrome de Lennox-Gastaut e síndrome de Dravet (subtipos de epilepsia raras da infância) e na esclerose tuberosa. A mistura de quantidades iguais de THC e CBD recebeu o nome de “nabiximols” (Sativex®), simulando o efeito da própria erva in natura, usada na dor neuropática da esclerose múltipla e em dores não responsivas a opioides. A porcentagem da mistura entre THC e CBD define a potência da droga e seus efeitos colaterais. Em altas taxas de THC/CBD, há mais euforia e efeitos ansiolíticos; em baixas proporções, predomina-se a sedação. Todas essas preparações sintéticas aumentam o risco de convulsão e têm maiores efeitos colaterais do que as formulações naturais. Em alguns países, vendem-se preparações farmacêuticas naturais de *Cannabis* com possível redução desses efeitos.³

Mecanismos de ação

O sistema endocanabinoide está envolvido com analgesia, cognição, memória, sistema locomotor, apetite, náusea, vômito e efeitos imunológicos.³ Possui dois receptores canabinoides acoplados à proteína G responsáveis por mediar seus efeitos celulares. O principal receptor é o tipo 1 (CB1), um receptor predominantemente expresso em axônios e terminações pré-sinápticas do sistema nervoso.^{3,4} Agonistas do receptor CB1 induzem resposta antinociceptiva, tendo papel fundamental na analgesia mediada pela via endocanabinode. Entretanto, exercem efeitos psicotrópicos, já que atuam no sistema nervoso central. Idealmente, seriam necessárias moléculas que agissem apenas na via periférica, sem ultrapassar a barreira hematoencefálica, a fim de reduzir esse efeito.³ O CB1 também está presente em outros órgãos e tecidos como condrócitos e osteócitos, locais de interesse na reumatologia. É possível que os receptores CB1 facilitem a adesão da fibronectina, reduzindo a destruição de cartilagem.⁴

O segundo tipo (CB2) é considerado um receptor periférico, expresso majoritariamente em células do sistema imune além de condrócitos, osteócitos, fibroblastos. Em modelos experimentais com roedores, seus agonistas demonstram efeito analgésico provavelmente pela ação anti-inflamatória, ao reduzir a ativação da micróglia no sistema nervoso central. São ativados por endocannabinoides, canabinoides naturais e sintéticos. Assim, vê-se que a analgesia



pode ser explicada por ambos receptores, mas também por outros receptores ligados ou não à proteína G que ainda estão em estudos, como o receptor ativado por proliferadores peroxissomais tipo alfa (PPAR- α), que é predominantemente expresso em tecido musculoesquelético, hepatócitos, condrócitos e osteócitos, e estimula diversas vias desse sistema.^{3,4}

O THC natural ou sintético se liga a receptores proteicos CB1 e CB2 agindo como agonistas parciais, inibindo a síntese intracelular da adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP) que participa na sinalização de diversas etapas do metabolismo. Os efeitos psicoativos da *Cannabis* se devem majoritariamente a esse composto, que exerce efeito em comportamento, nocicepção, hipotermia, regulação do humor e apetite, e efeito antitumoral, antiemético e adicção. O THC também tem efeitos menos expressivos em outros receptores como gaba, mu-opioide, serotoninérgico (5-HT_{2A}) e dopaminérgicos.²

Alguns estudos sugerem que existam receptores CB2 em neurônios, incluindo os que inervam a sinóvia, regulando a dor.³

Já o CBD não tem efeito direto nos receptores canabinoides, pois age em receptores serotoninérgicos (5-HT), opioides (mu e delta), vaniloides (TRPV 1 e 2), PPAR- γ e outros. Não exerce efeitos psicotrópicos e não tem relação com abuso, exercendo efeito anticonvulsivante, analgésico, ansiolítico, antiemético, anti-inflamatório, antioxidante, neuroprotetor e antitumoral.² Já foi sugerido que o CBD possa antagonizar os efeitos psicotrópicos do THC, portanto medicamentos contendo ambos seriam melhores. Diferentes preparações contêm combinações distintas de moléculas ativas, sendo a porcentagem de THC e sua proporção com o CBD o que define a potência e os efeitos psicoativos dos canabinoides.³ Quanto maior a razão THC/CBD, maior o efeito ansiolítico; quanto menor a razão, maior a sedação.²

Revisão publicada recentemente no *JAMA* mostrou que o uso de canabinoides para dor crônica pode ser 30% mais efetivo que o placebo⁵

Uso

Além dos efeitos psicotrópicos e no humor, os canabinoides têm efeito sobre apetite, dor, metabolismo e inflamação, sendo indicados para alívio da dor e da espasticidade, distúrbios do sono, náusea, vômito e aumento da qualidade de vida em pacientes com doenças crônicas. Também são estudadas as propriedades anticancerígenas e em doenças neurodegenerativas. Nas dores musculoesqueléticas e na artrite, consideradas causas de dores crônicas em que a analgesia convencional tem baixa eficácia, os canabinoides podem ter efeitos anti-inflamatórios associados ao efeito nociceptivo já que os receptores endocanabinoides estão envolvidos nessa via.¹

Uso nas doenças reumatológicas

Dor musculoesquelética e artrite representam um grupo de condições de dor crônica com resposta insuficiente aos analgésicos, tornando os derivados canabinoides uma opção terapêutica viável.⁴ Os estudos relacionados a esse uso ainda são limitados, porém sugerem que este pode ser útil no alívio da dor tanto pela ação no sistema nervoso central e periférico quanto diretamente pela redução da inflamação articular, já que esse tecido contém receptores CB1 e CB2.³

Dor crônica

Há múltiplas causas de dor crônica, tais como neuropática, oncológica, neuropática diabética, fibromialgia, neuropatia sensorial associada ao HIV, relacionada à esclerose múltipla ou a outras condições neurológicas, artrite reumatoide, alterações musculoesqueléticas e dores induzidas por quimioterapia. Revisão publicada recentemente no *JAMA* mostrou que o uso de canabinoides para dor crônica pode ser 30% mais efetivo que o placebo.⁵ Para isso, foram utilizadas escala de classificação numérica, avaliação do inventário de dor e outras escalas.⁶ Comparando-se os canabinoides testados, o que trouxe melhores efeitos foi a preparação mista contendo THC e CBD (nabiximols).³

O uso de formulações recreativas também mostra benefício no controle de dores articulares. Por exemplo, uma pesquisa com usuários de *Cannabis* recreativa nos Estados Unidos demonstrou que 77% de pacientes com fibromialgia, 63% de portadores de artrite e 51% dos que sofrem de dor neuropática observaram alívio importante da dor com concomitante redução de outros fármacos, incluindo opioides. Mas, como os canabinoides têm ação concomitante em depressão, insônia e ansiedade, comorbidades

comumente presentes nesses pacientes, o alívio da dor pode ter sido observado indiretamente.³

Fibromialgia

A fibromialgia é um quadro de dor crônica, de caráter difuso e associada à fadiga e a alterações de sono. Exercícios físicos e reabilitação são considerados tratamento de primeira linha pela European League Against Rheumatism (EULAR), mas o uso de antidepressivos e analgésicos para alívio sintomático também é feito, já que a característica de sua dor é comparável à dor neuropática.⁷ Fitzcharles, Clauw e Hauser, em seu primeiro estudo no uso de canabinoides para fibromialgia, concluíram que THC/CBD e nabilone eram superiores ao placebo, o que é similar aos achados de outro estudo conduzido por Walitt et al. em 2016.^{8,9} O uso de *Cannabis* demonstrou alívio da dor, redução da rigidez e sensação de bem-estar cerca de duas horas depois da administração. Em um estudo israelense, 94% dos pacientes relataram melhora da dor e 93% relataram melhora do sono, além de haver um impacto positivo em depressão e ansiedade.⁷ Todos os estudos conduzidos foram de curta duração e forneciam amostras pequenas, e estas já foram suficientes para a liberação do uso desse composto para tratamento de fibromialgia em alguns locais dos Estados Unidos.⁴

Osteoartrite

A osteoartrite é uma doença crônica, cujo tratamento também é realizado visando-se alívio da dor, sem remédio que modifique a doença. Ela é a doença mais diagnosticada entre os usuários de maconha, e o uso de *Cannabis* pode ser uma alternativa analgésica viável, já que há expressão de receptores CB1 e CB2 em sinóvias e condrócitos.⁴ Em modelos experimentais,

O uso de Cannabis demonstrou alívio da dor, redução da rigidez e sensação de bem-estar cerca de duas horas depois da administração. Em um estudo israelense, 94% dos pacientes relataram melhora da dor e 93% relataram melhora do sono, além de haver um impacto positivo em depressão e ansiedade⁷

observou-se que drogas que têm como alvo os receptores CB1 expressos no tecido articular, em vez do sistema nervoso central, são eficazes no tratamento de artralgia.³ Outro estudo observou que a atividade de





uma enzima suspeita de causar ruptura da cartilagem foi reduzida com o uso de canabinoides.⁷ Já um terceiro estudo em ratos demonstrou atenuação da dor e de inflamação articular em osteoartrite de joelho.⁷

Artrite reumatoide

Uma causa autoimune de dor é a artrite reumatoide, que cursa com poliartrite simétrica, rigidez matinal e destruição articular. Inicialmente tratada com analgesia até que o efeito dos medicamentos modificadores de doença exerçam seu pleno efeito, os analgésicos e anti-inflamatórios são arsenais terapêuticos utilizados na exacerbação da doença para alívio sintomático. O uso de canabinoides pode ser aventado no tratamento, já que o CBD foi associado à redução de citocinas pró-inflamatórias e à redução de proliferação linfocitária em sinóvia de pacientes expostos contendo dois endocanabinoides, o que não foi encontrado no grupo-controle.⁷ Também já foi observada a presença de receptores CB1 e CB2 no tecido sinovial, e estudos in vitro demonstraram que a exposição ao canabidiol ou de agonistas do CB2 reduziu a gravidade de artrite, infiltração inflamatória de células, destruição óssea, produção de anticolágeno tipo II, entre outros; outros tipos de canabinoides foram responsáveis por reduzir anticorpos séricos, atenuar a destruição óssea e articular e reduzir a inflamação sinovial.^{4,7} Com base em um estudo de modelo animal, foi sugerido que os canabinoides exerçam modulação inflamatória em células imunes, com impacto na melhoria de qualidade de vida.⁷ O uso de nabiximol já foi avaliado em um ensaio clínico, apresentando redução de dor ao repouso e ao movimento associada à melhora da qualidade do sono, em comparação ao placebo, sem ocorrência de efeitos adversos graves.⁷

Esclerose sistêmica

A patologia de pele de alguns animais se assemelha à de pacientes com a forma cutânea difusa da esclerose sistêmica. No estudo da via endocanabinoide, observou-se que a ativação do CB1 parece exacerbar a fibrose enquanto a do CB2 pode proteger contra a esclerose sistêmica, pois parece agir como

um modulador da fibrogênese, reduzindo a proliferação de fibroblasto e o surgimento de anticorpos, prevenindo o desenvolvimento de fibrose cutânea e pulmonar, com concomitante redução da proliferação de fibroblasto e de anticorpos.⁷ Já a análise da pele humana obtida por biópsia indicou superexpressão de CB1 e CB2 em fibroblastos de pacientes em comparação com amostras saudáveis.⁴

Efeitos adversos

Os efeitos colaterais do uso crônico dos canabinoides depende do composto administrado, da dose, da via de administração, da idade e do tempo de uso, sendo mais presentes nas formulações sintéticas do que nas naturais, e também maiores no uso recreativo. Alguns efeitos já relatados são agitação, náusea, taquicardia, sonolência, letargia, vômitos e confusão mental, todos similares à de uma intoxicação por outras drogas e aliviados com sintomáticos. Alguns efeitos mais graves já descritos foram déficit de memória a curto prazo, infarto agudo do miocárdio, ataque isquêmico transitório, lesão renal aguda, convulsão tônico-clônica generalizada, prejuízo de função executiva, psicose e ideação suicida.² Já o uso crônico é associado ao aumento de dependência e risco de desenvolvimento de doenças psiquiátricas, como a psicose e esquizofrenia, cujo risco maior é em adultos jovens que usam a forma sintética em alta dosagem. Há casos de persistência do déficit cognitivo depois da intoxicação imediata, especialmente em adolescentes que fazem uso contínuo.^{3,5} O uso quase diário da droga é associado a piora do status funcional, menor salário, dependência de auxílios socioeconômicos, desemprego, atividades criminais. Também há impacto na gestante, com uma taxa de partos pré-termos 6% maior do que em não usuários.⁵





Conclusão

O uso de canabinoides está aumentando progressivamente, tanto na forma recreativa quanto na medicinal, mas ainda faltam estudos de qualidade para indicar seu uso e há controvérsia em sua indicação devido ao possível impacto na saúde global como dependência, abuso e efeitos do uso crônico.^{3,10} A Organização Mundial da Saúde (OMS) já reconhece o CBD como seguro e sem potencial de abuso, não sendo considerado uma droga.⁸ Apesar das evidências fracas, os canabinoides já são prescritos por médicos para manejo de diversas condições, sendo indicado seu uso em mais de 50 doenças nos Estados Unidos.⁵ A *Cannabis* parece ser útil em sintomas de dor crônica de diversas origens e, considerando a baixa eficácia dos analgésicos disponíveis atualmente para o tratamento dessas dores, novas substâncias para controle algico tornam-se necessárias.² Com o uso crescente e a legalização da *Cannabis* aumentando em todo o mundo, é imprescindível buscar novas pesquisas clínicas para fundamentar o uso, visto seu grande potencial no manejo de várias comorbidades, incluindo doenças reumáticas.

Referências

1. Miller RJ, Miller RE. Is cannabis an effective treatment for joint pain?. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 107(5):59-67.
2. Perrot S, Trouvin AP. Cannabis for musculoskeletal pain and arthritis: Evidence is needed. *Joint Bone Spine*. 2019;86(1):1-3.
3. Papaseit E, Pérez-Mañá C, Pérez-Acevedo AP, et al. Cannabinoids: from pot to lab. *Int J Med Sci*. 2018;15(12):1286-95.
4. Katz-Talmor D, Katz I, Porat-Katz BS, Shoenfeld Y. Cannabinoids for the treatment of rheumatic diseases — where do we stand? *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(8):488-98.
5. Hill KP. Medical Use of Cannabis in 2019 Hill KP. *JAMA*. 2019 Aug 9.
6. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis [published correction appears in *JAMA*. 2015 Aug 4;314(5):520.
7. Gonen T, Amital H. Cannabis and Cannabinoids in the Treatment of Rheumatic Diseases. *Rambam Maimonides Med J*. 2020;11(1):e0007.
8. Fitzcharles MA, Clauw DJ, Hauser W. A cautious hope for cannabidiol (CBD) in rheumatology care. *Arthritis Care Res* 2020;10.1002/acr.24176.
9. Walitt B, Klose P, Fitzcharles M-A, Phillips T, Häuser W. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016, Issue 7. Art. No.: CD011694.
10. Miller RJ, Miller RE. Is cannabis an effective treatment for joint and safety of cannabis-based medicines for chronic pain Miller RJ, Miller RE. Is cannabis an effective treatment for joint 2018;22(3):455-70.



Atualização

Atualização em biomarcadores vasculares não invasivos na doença de Behçet

Cláudia Lopes Santoro Neiva

Serviço de Reumatologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte

Lílian Santuza Santos Porto

Serviço de Reumatologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte

Resumo

A inflamação vascular contribui substancialmente para o aumento da mortalidade na doença de Behçet (DB). As manifestações mucocutâneas, articulares e oculares ocorrem no início da doença, em torno de cinco a dez anos antes do acometimento vascular. Esse intervalo de tempo representa uma “janela de oportunidades” para a introdução de estratégias de predição e prevenção da doença vascular. Porém não existe, até o momento, nenhum biomarcador vascular que possa ajudar a prever quais pacientes desenvolverão lesões vasculares. O presente artigo traz uma atualização sobre os biomarcadores vasculares não invasivos mais estudados na DB e seu possível papel na prática clínica.

Introdução

A DB é uma vasculite sistêmica de pequenos, médios e grandes vasos, de etiologia desconhecida, que se caracteriza pela presença de lesões orais, genitais e cutâneas, além de complicações oculares, neurológicas e vasculares.¹ A prevalência de lesões vasculares pode chegar a 40%, de acordo com a etnia estudada. O acometimento vascular é predominantemente venoso, sendo a tromboflebite superficial e a trombose venosa profunda as manifestações mais comuns. As oclusões da veia cava superior e inferior, da veia supra-hepática e das veias cerebrais variam de 3% a 40%. O acometimento arterial varia de 0,5% a 17% e pode ser assintomático.² A formação de aneurismas é mais comum nas artérias pulmonares, mas pode ocorrer nas femorais, poplíteas, subclávias, carótidas comuns e aorta. Pode haver também obstruções arteriais.

Um estudo que avaliou 387 pacientes com DB com idade entre 14 e 24 anos observou uma taxa de mortalidade padronizada dez vezes maior que a da população geral. As principais causas de óbito foram as manifestações vasculares (aneurismas de artéria pulmonar e aorta e síndrome de Budd-Chiari), seguidas das causas neurológicas. Esse mesmo trabalho também mostrou que as manifestações mucocutâneas, articulares e oculares ocorrem no início da doença, enquanto o acometimento vascular costuma aparecer em torno de cinco a dez anos depois do início dos sintomas.³ Esse intervalo de tempo representa uma “janela de oportunidades” para a introdução de estratégias de predição e prevenção da doença vascular.⁴ Segundo a European League Against Rheumatism (EULAR), o principal objetivo do tratamento da DB é a prevenção do dano irreversível que leva ao aumento de mortalidade e incapacidade.^{5,6} Porém não existe, até o momento, nenhum biomarcador vascular que possa ajudar a prever quais pacientes desenvolverão lesões vasculares.⁴

Biomarcadores vasculares não invasivos arteriais

Uma metanálise recente sobre a presença de aterosclerose subclínica em pacientes com DB evidenciou que a dilatação mediada por fluxo, em nível da artéria braquial, que é um marcador da disfunção endotelial da macrocirculação, está aumentada nos pacientes com DB.² Porém até o momento não há dados validados sobre a habilidade da dilatação mediada por fluxo ou qualquer outro marcador da disfunção endotelial em prever resultados, reclassificar o risco cardiovascular ou guiar o tratamento na DB.⁴

Segundo a European League Against Rheumatism (EULAR), o principal objetivo do tratamento da DB é a prevenção do dano irreversível que leva ao aumento de mortalidade e incapacidade^{5,6}

Essa mesma metanálise mostrou que os pacientes com DB também apresentam aumento da espessura média-intimal da carótida comum bem como aumento do índice de placas carotídeas, medidas pelo ultrassom de alta resolução.² Esse trabalho mostrou a presença da aterosclerose acelerada nos pacientes com DB, o que pode explicar uma maior mortalidade cardiovascular nestes. A presença de disfunção endotelial, inflamação intermitente (vasculite), mecanismos autoimunes bem como o uso crônico de corticoide podem contribuir para a aterosclerose acelerada presente nos pacientes com DB. Mas até o momento não há dados válidos na literatura de que a presença de placas ou o aumento da espessura média-intimal da carótida comum possam prever resultados, reclassificar o risco cardiovascular ou guiar o tratamento na DB.⁴

A rigidez vascular (arteriosclerose) pode ser facilmente medida e reproduzida na prática clínica por vários métodos não invasivos.⁴ A velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral é considerada um preditor de risco cardiovascular e é o principal indicador da rigidez arterial. Em artérias com paredes rígidas, a velocidade de onda de pulso aumenta; no entanto, em artérias elásticas, jovens e isentas de lesões ateroscleróticas, a velocidade de onda de pulso é baixa, em torno de 3 a 5 m/s.⁷

Uma metanálise de 2017 evidenciou um aumento da velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral em pacientes com DB em relação aos controles saudáveis.¹ A rigidez arterial está aumentada nos pacientes com DB, mesmo quando comparados aos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e com artrite reumatoide, doenças que sabidamente aumentam o risco cardiovascular.⁸ A disfunção endotelial encontrada na DB e a inflamação intermitente dos vasos podem levar à subsequente rigidez vascular e possivelmente ao dano vascular já bem conhecido da DB, como a formação de lesões aneurismáticas e de trombooses vasculares.^{4,9} Porém ainda não há dados de estudos prospectivos que possam determinar as implicações prognósticas do aumento da rigidez arterial na DB.¹



Outros biomarcadores vasculares não invasivos arteriais de risco cardiovascular estudados na DB são a **pressão sistólica da artéria aorta** e as reflexões da pressão de pulso, como o índice de aumentação (Alx) e o índice de aumentação corrigido pela frequência cardíaca (Alx@75).^{4,7} Um estudo realizado por Protogerou, Achimastos e Chopoulos mostrou que pacientes com DB inativa e livres de corticoide tinham aumento da pressão sistólica da aorta e do Alx, quando comparados aos controles saudáveis, com fatores de risco cardiovasculares semelhantes. Porém em pacientes com doença ativa tanto a pressão sistólica da aorta quanto o Alx foram menores que os dos controles, apesar de a rigidez arterial estar aumentada (medida através da velocidade de onda de pulso).¹⁰ Outro trabalho conduzido por Celik et al., que fez uso de um método de avaliação por 24 horas da **pressão sistólica e das reflexões da pressão de pulso**, mostrou que o Alx@75 se correlacionou negativamente com a proteína C reativa (PCR) e, apesar de não ter encontrado significância estatística ($p = 0,6$), o Alx@75 foi menor nos pacientes com DB ativa.¹¹ Apesar de não haver nenhuma evidência sólida que explique essas alterações hemodinâmicas em pacientes com DB ativa e inativa, Protogerou et al. fizeram algumas especulações:⁴

- O aumento da rigidez arterial nos pacientes com DB é a principal causa de aumento da pressão sistólica e das reflexões da pressão de pulso.
- A lesão permanente causada pela vasculite da microcirculação desde o leito distal arterial pode aumentar os coeficientes das reflexões da pressão de pulso e da pressão na aorta.
- Por outro lado, durante as recaídas e nos períodos de aumento de atividade inflamatória da DB, uma queda transitória dos índices de reflexão distais poderia ocorrer devido à vasodilatação periférica.

Biomarcadores vasculares não invasivos venosos

Sabe-se que o acometimento vascular da DB é predominantemente venoso e que os biomarcadores arteriais estudados estão fortemente associados também aos sintomas venosos e não somente aos sintomas arteriais. Isso acontece, certamente, devido à natureza sistêmica do acometimento vascular.⁴

Dois centros de Istambul estudaram a espessura da parede venosa em pacientes com DB.¹²⁻¹⁴ Seyahi

et al.¹² estudaram 50 pacientes com DB com quadro de trombose venosa profunda, 50 pacientes com DB sem acometimento vascular conhecido e 50 controles saudáveis. A medida da espessura da parede venosa foi feita por dois examinadores “cegos”, através de ultrassonografia na **veia femoral comum, na veia femoral e na veia safena magna** de ambos os lados. Aqueles pacientes com trombose venosa profunda apresentaram os maiores valores de espessamento da parede venosa. Porém os pacientes com DB sem acometimento vascular conhecido apresentaram valores maiores de espessura da parede venosa quando comparados aos controles saudáveis. Alibaz-Oner et al.¹³ estudaram 61 homens com diagnóstico de DB (50% apresentavam acometimento vascular), 37 pacientes com espondilite anquilosante e 37 controles saudáveis. Um único examinador realizou a medida da espessura da parede venosa da veia femoral comum e também do diâmetro da veia safena magna e da veia safena parva, através de ultrassom. Todas essas medidas foram estatisticamente **significativas maiores nos pacientes com DB**. Não houve diferença entre os pacientes com espondilite anquilosante e os controles. Embora todas essas medidas tenham sido maiores nos pacientes com DB com acometimento vascular, somente a medida da espessura **na veia femoral comum foi estatisticamente significativa**. Em agosto de 2020, Alibaz-Oner et al.¹⁴ publicaram outro artigo, no qual estudaram 152 pacientes com DB, 27 com espondilite anquilosante, 29 com insuficiência venosa periférica, 43 com síndrome do anticorpo antifosfolípide, 25 com trombose venosa profunda, sem causa inflamatória, e 51 controles saudáveis. Foi realizada a medida da espessura venosa da veia femoral comum bilateral por um único examinador “cego”. A medida da espessura venosa foi maior nos pacientes com DB em relação a todos os grupos controles. O valor de *cut-off* de 0,5 mm teve sensibilidade > 90% e especificidade > 80% (valor preditivo positivo [VPP] de 79,2-76,5% e valor preditivo negativo [VPN] de 92-91,8%), em comparação a todos os grupos controles, exceto o grupo

Estudos prospectivos são necessários para estabelecer o papel no diagnóstico e no prognóstico em desenvolvimento de acometimento vascular nos pacientes com DB



de síndrome do anticorpo antifosfolípide. Os autores concluíram que estudos prospectivos são necessários para estabelecer o papel no diagnóstico e no prognóstico em desenvolvimento de acometimento vascular nos pacientes com DB.

Conclusão

Mesmo com todo o conhecimento atual em relação aos biomarcadores vasculares não invasivos na DB, há ainda muitas questões a serem respondidas: Os biomarcadores vasculares podem ser usados para monitorar a atividade da doença? Eles podem **identificar os pacientes com maior risco de desenvolver lesão vascular** e assim prevenir danos permanentes, diminuindo a morbimortalidade da doença? Eles

podem reclassificar os pacientes com DB como de alto risco para eventos cardiovasculares bem como guiar o tratamento preventivo? Qual é a verdadeira associação com o desenvolvimento de lesão vascular e complicações na DB? O tratamento da DB contribuirá para a melhora ou a piora desses parâmetros?

Apesar de o presente artigo ter mostrado evidências importantes do potencial uso futuro desses biomarcadores na prática clínica, até o momento nenhum desses exames devem ser recomendados para esse propósito.

Enfim, estudos clínicos prospectivos devem ser realizados para avaliar o verdadeiro papel desses biomarcadores no prognóstico da DB, pois são exames não invasivos, fáceis de realizar, de baixo custo e livres de efeitos colaterais.

Referências

1. Upala S, Yong WC, Sanguankeo A. **Increased arterial stiffness** in Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis. *Korean Circ J.* 2017;47(4):477-82.
2. Merashli M, Ster IC, Ames PRJ. Subclinical atherosclerosis in Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2016;45:502-10.
3. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine.* 2003;82:60-76.
4. Protogerou AD, Nasothimiou EG, Sfikakis PP, Tzioufas AG. Non-invasive vascular biomarkers in patients with Behçet's disease: review of the data and future perspectives. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(suppl.108):S100-S107.
5. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. EULAR Recommendations for the management of Behçet disease. *EULAR Expert Committee. Ann Rheum Dis.* 2008;67:1656-62.
6. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's Syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:808-18.
7. Pinto DM, Machado MGR. **Applications of Arterial Stiffness** Markers in Peripheral Arterial Disease. *J Vasc Bras.* 2019;18:e20180093.
8. Kocabay G, Hasdemir H, Yildiz M. Evaluation of pulse wave velocity in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Behçet's disease. *J Cardiol.* 2012;59:72-7.
9. Chang HK, Kim SK, Lee SS, Rhee MY. **Arterial stiffness** in Behçet's disease: increased regional pulse wave velocity values. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:415-6.
10. Protogerou AD, Achimastos A, Chopoulos VLA. **Reduced pressure wave reflections in patients with active clinical** status of Adamantiades-Behçet disease. *Hellenic J Cardiol.* 2008;49:408-14.
11. Celik G, Sema Yilmaz, Esmen SE. **Non-dipping blood pressure patterns and arterial stiffness parameters in patients with** Behçet's disease. *Hypertension Research.* 2015;38:856-61.
12. Seyahi E, Gloni M, Durmaz ES et al. Increased vein wall thickness in Behçet disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2019;7:677-84.
13. Alibaz-Oner F, Ergelen R, Mutis A, et al. Venous vessel wall thickness in lower extremity is increased in male patients with Behçet's disease. *Clin Rheumatol.* 2019;38:1447-51.
14. Alibaz-Oner F, Ergelen R, Yildiz Y, et al. Femoral vein wall thickness measurement: A new diagnostic tool for Behçet's disease. *Rheumatology.* 2021;60:288-96.



Caso clínico

Relato de caso clínico de paciente com vasculopatia livedoide

Felipe Prata Misiara

Médico Preceptor da Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

Inara Julian Gato de Moraes

Médica Residente em Reumatologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

Maíra Rodrigues Pereira

Médica Residente em Reumatologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

Taciana Fernandes Araújo Ferreira

Médica Preceptora da Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

Introdução

A vasculopatia livedoide é uma dermatose relativamente rara, de evolução crônica e recidivante. Acomete principalmente mulheres entre 15 e 50 anos de idade. Conhecida anteriormente como “vasculite livedoide”, não se trata de uma vasculite, mas sim de uma patologia trombo-oclusiva que se deve à deposição e à formação de trombos de fibrina na microcirculação dérmica. Pode ser classificada como primária (idiopática) ou secundária a patologias autoimunes, trombofilias e neoplasias.

Descrição do caso clínico

Paciente do sexo feminino, 65 anos de idade e ex-tabagista, iniciou em 2012 quadro de lesões purpúreas circulares, bem delimitadas, em pavilhões auriculares, além de máculas arroxeadas em membros inferiores, as quais evoluíram para lesões bolhosas e úlceras associadas à dor do tipo queimação, de forte intensidade. Foram realizadas sessões de câmara hiperbárica, com melhora do quadro. Depois de dois anos, houve recidiva e piora progressiva das lesões em membros inferiores (Figuras 1 e 2). A paciente foi então encaminhada para nosso serviço.



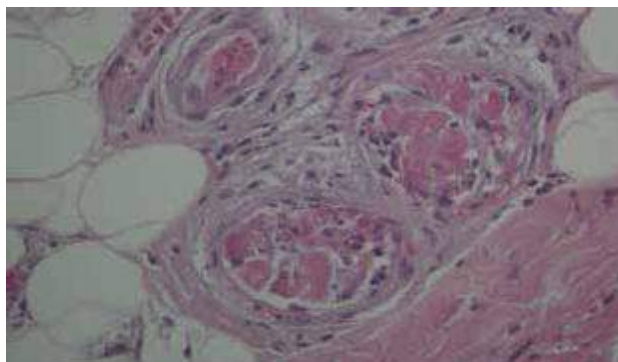
Arquivo pessoal dos autores.

Figura 1. Lesões necrotizantes em pododáctilos direitos.

Conduta — Aventou-se a hipótese diagnóstica de vasculopatia livedoide em virtude da característica das lesões, até mesmo com a presença de atrofia branca. Foram solicitados exames para melhor elucidação diagnóstica. Depois de resultados negativos para autoanticorpos e sorologias, além de exclusão de neoplasia hematológica e tumores sólidos, optou-se por realizar biópsia das lesões cutâneas — a qual foi inconclusiva. Assim, iniciou-se pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa na dose de 1 g por três dias e manutenção com prednisona na dose de 1 mg/kg/dia e ciclofosfamida na dose de 1 g por seis meses. Houve melhora progressiva e cicatrização completa das lesões, e o metotrexato foi prescrito na dose de 20 mg/semana como terapia de manutenção. Depois de cinco anos, houve surgimento de novas lesões, sendo então suspenso o uso do metotrexato e iniciado o uso da azatioprina na dose de 150 mg/dia — a qual foi usada por apenas dois lesões, até mesmo com a presença de atrofia branca. então nova biópsia cutânea, a qual foi compatível com vasculopatia trombótica (Figura 3), e realizou-se novo ciclo de metilprednisolona e ciclofosfamida, além de se associar o ácido acetilsalicílico e o nifedipino.

Discussão

A vasculopatia livedoide tem como manifestação inicial a presença de máculas ou pápulas purpúreas



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 3. Anatomopatológico (julho de 2020).



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 2. Úlcera profunda bem delimitada em região perimaleolar e atrofia.

puntiformes ou lenticulares, dolorosas, presentes nos membros inferiores, principalmente em tornozelos e dorso dos pés. Em seguida, as lesões sofrem ulcerações e cicatrizam em semanas ou meses, gerando cicatrizes atróficas e nacaradas (atrofia branca), telangectasias puntiformes, pigmentação acastanhada, acompanhadas de livedo racemoso.

As alterações histopatológicas características ocorrem nos vasos sanguíneos da derme com espessamento e trombose focal, com proliferação endotelial e degeneração hialina da camada subintimal, além de infiltrado linfocitário perivascular discreto e deposição de material fibrinoide na luz vascular. A imunofluorescência direta é positiva para fibrina, complemento e deposição de imunoglobulina nos vasos dérmicos.

O diagnóstico diferencial pode ser feito com doença vascular periférica, pioderma gangrenoso e vasculites. Os objetivos do tratamento são o controle da dor e a prevenção de ulceração e de cicatrizes. Como opção terapêutica eficaz existem os anticoagulantes orais (rivaroxabana), esteroides anabolizantes e agentes antiplaquetários. A imunoglobulina endovenosa, a fototerapia com psoraleno + ultravioleta A (PUVA) e a oxigenoterapia hiperbárica estão associadas a uma excelente resposta clínica, porém possuem alto custo e baixa adesão do paciente. Outra terapêutica promissora é o ativador do plasminogênio tecidual, cujas segurança e eficácia devem ser confirmadas em estudos futuros.

Leitura recomendada

Franco Marques G, Criado PR, Alves Batista Morita TC, Cajas García MS. The management of livedoid vasculopathy focused on direct oral anticoagulants (DOACs): four case reports successfully treated with rivaroxaban. *Int J Dermatol.* 2018 Jun;57(6):732-41.

Maningding E, Kermani TA. Mimics of vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Jan 5;60(1):34-47.

Micieli R, Alavi A. Treatment for Livedoid Vasculopathy: A Systematic Review. *JAMA Dermatol.* 2018 Feb 1;154(2):193-202.

Provenza JR, Pedri LE, Provenza GM. Livedoid vasculopathy. *Rev Bras Reumatol.* 2016 Feb 17;S0482-5004(16)00027-9.



Caso clínico

Caso clínico de paciente com tofo bolhoso —

Uma manifestação rara na gota

Eduardo José do Rosário e Souza

Chefe do Serviço de Reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte

Gustavo Lamego de Barros Costa

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

Luiza Ferreira Ribeiro Tadeu

Residente de Reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte

Identificação da paciente — Sexo feminino, 87 anos de idade.

História progressa — Quadro de crises de artrite intermitente ao longo de anos, evoluindo com deformidades em mãos, punhos, tornozelos e pés. A paciente foi internada na Santa Casa de Belo Horizonte com quadro de **insuficiência renal crônica avançada** associada a diabetes melito e hipertensão arterial sistêmica.

Exame laboratorial — Hiperuricemia (ácido úrico = 10,9 mg/dL).

Exame de imagem — Radiografia de mãos e pés com lesões em saca-bocado importantes, mais pronunciadas nos pés, além de áreas de esclerose e erosões ósseas (Figura 1).

Conduta — A paciente desenvolveu artrite de punho durante a internação, sendo

iniciado o uso de prednisona em dose baixa. Houve o aparecimento de coleção em face medial de hálux direito não dolorosa, com leves sinais inflamatórios perilesionais (Figura 2), com conteúdo algo brancacento/amarelado e grumos, sugerindo cristais — a análise do conteúdo da coleção evidenciou presença de monourato de sódio, caracterizando tofo bolhoso.

Discussão — A formação de tofos na gota geralmente ocorre nas articulações ou no

tecido subcutâneo. Entretanto, pode haver deposição de microcristais na pele, formando tofos intradérmicos. Considerada uma manifestação rara na gota crônica, caracteriza-se como lesões esbranquiçadas múltiplas, minúsculas, superficiais, tipo pústula ou milia. Quando a deposição desses cristais na pele ocorre em forma de bolha denomina-se “tofo bolhoso”. Tal manifestação é bastante rara e é associada na literatura ao uso de corticoide e a trauma local.



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 1. Radiografia de pés com lesões em saca-bocado.



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 2. Coleção em face medial de hálux direita não dolorosa, com leves sinais inflamatórios perilesionais

Leitura recomendada

Ehlers PF, Mihara K. Urate bulla: a rare manifestation of gout. *J Gen Intern Med.* 2019;34(6):1069-70.

Krum Dos Santos AC, de Queiroz M, Zampese MS, Fortes Escobar G, Peruzzo J. Chalky white bulla. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(1):145.

Rott KT, Holland NW, Agudelo CA. Blister as the initial presentation of gout. *J Clin Rheumatol.* 2003;9(1):41-2.

Schumacher HR. Bullous tophi in gout. *Ann Rheum Dis.* 1977 Feb;36(1):91-3.



HEADLINES

Achiles de Almeida Cruz Filho

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

Tackling osteoarthritis during COVID-19 pandemic

Castro da Rocha FA, Melo LDP, Berenbaum F. Ann Rheum Dis. 2021 Feb;80(2):151-3.

Os autores abordam a estratégia de lidar com a osteoartrite durante a epidemia de covid-19, com base em trabalho recente que preconiza exercícios para pacientes reumáticos como alternativa para reduzir o ônus do isolamento. Cita-se uma metanálise recente que mostra que o efeito de exercícios para a osteoartrite dos joelhos é tão claro que não são necessários novos estudos nesse sentido. Infelizmente, embora recomendada, a prática de exercícios não tem tanta adesão, e a falta de exercícios acarreta riscos para a osteoartrite de joelhos. O mais habitual é que pacientes com osteoartrite usem mais analgésicos (incluindo a autoprescrição), e o uso dos anti-inflamatórios não

hormonais (AINH) pode agravar o risco de pior prognóstico no caso de esses pacientes contraírem a covid-19.

Comentário — Sabe-se que, entre as medidas não farmacológicas na abordagem da osteoartrite, os exercícios são fundamentais. Na osteoartrite do joelho, o reforço do quadríceps, especialmente do vasto intermédio, de onde deriva o músculo articular que transmite tônus à cápsula articular, é muito importante. Tenho observado alguma adesão ensinando aos pacientes exercícios isométricos para os quadríceps a serem feitos na própria cama antes de se levantarem pela manhã.

Factors associated with progression to inflammatory arthritis in first-degree relatives of individuals with RA following autoantibody positive screening in a non-clinical setting

Bemis EA, Demoruelle MK, Seifert JA, et al. Ann Rheum Dis. 2021 Feb;80(2):154-61.

Os autores investigaram o risco de parentes de primeiro grau de portadores de artrite reumatoide soropositiva desenvolverem a doença. Examinados 1.780 parentes, quando se pesquisaram o *anti-cyclic citrullinated peptide* (anti-CCP) e o fator reumatoide, considerando-se título elevado quando superior a duas vezes o *cut-off standard*. Dos casos testados, 304 indivíduos se mostraram positivos para fator reumatoide, dos quais 131 não tinham artrite. Anti-CCP em níveis iguais ou superiores a duas vezes o *cut-off standard* foi associado em 13 vezes à persistência do fator reumatoide. Ao longo de 4,4 anos, 20 indivíduos (15,3%) com fator reumatoide positivo desenvolveram artrite inflamatória. Em indivíduos com anti-CCP positivo, 26%

desenvolveram artrite em cinco anos. Concluiu-se que anti-CCP positivo confere aproximadamente quatro vezes mais risco de se desenvolver artrite futura.

Comentário — Já se conhece a maior probabilidade de indivíduos com fator reumatoide ou anti-CCP positivo desenvolverem artrite. O presente estudo avaliou apenas parentes de primeiro grau de casos com artrite reumatoide, concluindo que o risco de desenvolver artrite futura naqueles com anti-CCP positivo é quatro vezes maior em cinco anos. Tais indivíduos deverão ser monitorados para um tratamento precoce, se vierem a desenvolver sintomas. Fica a critério do reumatologista alertar esses indivíduos para a eventualidade de artrite.



Risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis, and its association with disease activity: a nationwide cohort study from Sweden

Molander V, Bower H, Frisell T, Askling J. *Ann Rheum Dis.* 2021 Feb;80(2):169-75.

Este trabalho sueco investigou a incidência de trombose venosa profunda (TVP) em artrite reumatoide, com base em 2.241 episódios de TVP dentro do período de um ano depois de consulta em casos de artrite reumatoide, em comparação a 5.301 eventos em coorte da população geral. Concluiu-se que o risco de TVP em artrite reumatoide foi de 1,88. Entre esses casos, o risco foi maior com maior atividade da doença, com base no *disease activity score 28* (DAS28) e na velocidade de hemossedimentação. Os autores acreditam que a atividade da artrite reumatoide pode servir como ferramenta adicional para se calcular o risco de TVP nessa doença.

Comentário — O reumatologista está habituado a incluir o risco de TVP no lúpus, mas na artrite reumatoide nem tanto. O presente estudo, com base em casuística significativa, mostra que o risco de TVP na artrite reumatoide quase dobra em relação ao risco da população geral e que cresce de acordo com a atividade da doença. O estudo não menciona pesquisa de síndrome de anticorpo antifosfolípide nesses casos. Esta é mais uma razão para que todo esforço seja realizado no controle da atividade da AR.

Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database

Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, et al.; EUSTAR collaborators. *Ann Rheum Dis.* 2021 Feb;80(2):219-27.

Grupo de colaboradores do EUSTAR estudou a evolução da doença intersticial pulmonar (DIP) na esclerose sistêmica, com base em 826 casos e na medida da capacidade vital forçada (CVF) a cada 12 meses ou menos três meses. Desses casos, 219 pacientes (27%) mostraram DIP moderada (5%-10% de redução da CVF) a significativa (> 10% da CVF), nos primeiros cinco anos, mas só uma minoria mostrou progressão em períodos consecutivos. Somente 8% dos casos mostraram declínio rápido, enquanto 33% não mostraram nenhum episódio de declínio. Fatores preditivos mais fortes para declínio em cinco anos foram sexo masculino, escore de Rodnan modificado e sintomas de refluxo/disfagia. Os autores concluíram que a DIP na esclerose sistêmica mostra evolução heterogênea e variável, motivo

pelo qual o monitoramento dos pacientes é importante. Novos conceitos terapêuticos com início de tratamento antes que ocorra declínio da CVF devem ajudar na prevenção de lesão orgânica irreversível.

Comentário — O estudo, com base numa extraordinária casuística de uma doença não tão frequente, mostra que a evolução da DIP na esclerose sistêmica é muito variável, sendo que evolução desfavorável ocorre numa minoria de casos. Enfatiza-se a necessidade de monitoramento dos casos para que se inicie terapêutica antes que ocorra declínio da CVF, para melhorar o prognóstico, uma vez que o dano é irreversível. Interessantemente, só 8% dos casos mostraram declínio rápido da CVF e 33% não apresentaram nenhum declínio.

A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19

Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al.; BCN-PEP-CoV2 Research Group. *N Engl J Med.* 2021 Feb 4;384(5):417-27.

Um grupo de estudo da Catalunha investigou o possível efeito da hidroxicloroquina na prevenção da covid-19, avaliando 2.314 pessoas saudáveis em contato com 672 pacientes com covid-19. Do total, 1.116 receberam hidroxicloroquina (800 mg inicialmente, depois 400 mg por seis dias) e 1.198, os cuidados habituais. Constatou-se que a incidência da infecção foi similar nos dois grupos (5,7% e 6,2%, respectivamente). Concluiu-se que a hidroxicloroquina não foi associada com menor incidência da covid-19

do que com cuidados habituais. Entretanto a incidência de efeitos adversos foi mais alta no grupo da hidroxicloroquina (56,1% e 5,9%).

Comentário — Apesar de vários trabalhos anteriores não confirmarem o efeito da hidroxicloroquina na covid-19, esse grupo espanhol investigou eventual efeito do fármaco na prevenção da infecção, o que não foi constatado. Esses dados falam contra possível efeito da hidroxicloroquina na prevenção da covid-19.



Health Assessment Questionnaire at One Year Predicts All-Cause Mortality in Patients With Early Rheumatoid Arthritis

Fatima S, Schieir O, Valois MF, et al.; CATCH Investigators. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Feb;73(2):197-202.

Grupo canadense investigou morte por qualquer causa em pacientes com artrite reumatoide precoce (menos de um ano), avaliando a robusta casuística de 1.724 pacientes, com idade média de 55 anos, sendo 72% mulheres, durante período de dez anos. Ocorreram 62 mortes (3,6%). Pacientes falecidos tinham índices do *health assessment questionnaire* (HAQ) mais altos e escore do *disease activity score 28* (DAS28) também mais alto, tanto no início do estudo quanto em um ano, em comparação com pacientes sobreviventes. Nesse caso, associaram à morte: idade avançada, sexo masculino, baixo nível educacional,

tabagismo, mais comorbidades, DAS 28 mais alto e uso de glicocorticoide.

Comentário — Esse interessante trabalho nos propicia uma avaliação a longo prazo sobre eventuais causas de morte em artrite reumatoide, com base em dados existentes já no início da doença. Ao reumatologista cabe uma vigilância mais vigorosa nos casos que apresentarem fatores de pior prognóstico. Quanto ao uso de corticoide, cabe perguntar se o fármaco influenciou o prognóstico ou se foi o fato de, sendo o caso mais grave, impor-se seu uso.

Obesity-Related Traits and the Development of Rheumatoid Arthritis: Evidence From Genetic Data

Tang B, Shi H, Alfredsson L, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Feb;73(2):203-11.

Grupo americano e sueco investiga possível relação genética entre obesidade e artrite reumatoide, usando genoma alargado de dados genéticos de mais de 850 mil indivíduos com ancestrais europeus. Estatísticas sumárias foram coletadas da associação de genoma alargado para dados de índice de massa corporal (IMC). Foram encontradas correlações genéticas em diferentes regiões do cromossoma 6, evidenciando uma base genética compartilhada. Além disso, constatou-se risco aumentado de artrite reumatoide com incremento de 4,8 kg/m² em indivíduos geneticamente predispostos, em ambos os sexos.

Comentário — Trata-se de um estudo bastante interessante, investigando um campo ainda pouco explorado da relação genética entre artrite reumatoide e obesidade. A investigação ocorreu em indivíduos com ancestrais europeus, de modo que não se pode simplesmente extrapolar seus dados para a indivíduos e outras origens étnicas. De qualquer maneira, fica o alerta de que obesidade pode se associar à artrite reumatoide. Considerando-se que muitos brasileiros são descendentes de europeus, tais resultados podem nos ser de valia.

Patients' Preoperative Expectations of Total Knee Arthroplasty and Satisfaction with Outcomes at One Year: A Prospective Cohort Study

Hawker GA, Conner-Spady BL, Bohm E, et al.; BEST-Knee Study Team. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Feb;73(2):223-31.

Os autores canadenses avaliaram o nível de satisfação de pacientes submetidos à artroplastia total de joelho em Alberta, Canadá, com base em 1.266 pacientes, com idade média de 67,2 anos, sendo 60,9% mulheres. Solicitou-se aos pacientes que preenchessem um questionário para avaliar as condições antes da prótese e um ano depois da cirurgia. Resultados obtidos: 74,7% dos pacientes estavam satisfeitos, 17,1% estavam em parte satisfeitos e 8,2% não estavam satisfeitos. Constatou-se que a expectativa de ajoelhar-se depois da artroplastia total de joelho assim como a expectativa psicológica de melhorar o bem-estar se associaram com níveis mais baixos de satisfação com

cirurgia. Concluem os autores que, em pacientes submetidos à artroplastia total de joelho, a expectativa de ajoelhar-se ou a expectativa psicológica de melhorar o bem-estar foram significativamente associadas com o nível de satisfação com a cirurgia.

Comentário — Embora a maioria dos pacientes submetidos à artroplastia total de joelho tenha-se mostrado satisfeita com a cirurgia, 25% não estão ou estão parcialmente satisfeitos depois de um ano da cirurgia. Para melhorar esse índice de satisfação, há que se esclarecer o paciente sobre o que esperar da cirurgia. Este é um papel que também cabe ao reumatologista, que indica o procedimento.

Imaging-Based Uveitis Surveillance in Juvenile Idiopathic Arthritis: Feasibility, Acceptability, and Diagnostic Performance

Akbarali S, Rahi JS, Dick AD, et al. Arthritis Rheumatol. 2021 Feb;73(2):330-5.

Grupo Londrino investigou o valor da tomografia de coerência óptica para estudo diagnóstico de uveíte em artrite idiopática juvenil (AIJ), com base em 26 crianças entre 3-15 anos de idade, das quais 12 com inflamação ativa. Concluiu-se por boa correlação positiva entre avaliação clínica e quantificação de células pela imagem. Sensibilidade de tomografia de coerência óptica para segmento anterior para contagem celular, visando diagnóstico de inflamação ativa, foi de 92%, a especificidade foi de 86% e o valor preditivo negativo (exclusão de uveíte) foi de 92%. Concluiu-se que imagem de alta resolução para acompanhamento de uveíte na AIJ é factível, aceitável pelos pacientes e promissora para a prática pediátrica.

Comentário — Apesar de um “n” baixo, a imagem por tomografia de coerência óptica do segmento anterior foi de valia nesse estudo tanto para o diagnóstico de uveíte quanto para sua exclusão em crianças com AIJ. Apesar de os autores citarem aceitação da tomografia de coerência óptica pelos pequenos pacientes, questiona-se se isso ocorrerá em todos os casos. Além disso, considerando-se a facilidade do controle clínico por um oftalmologista, imagina-se se o exame de imagem realmente poderia ser de grande valia no caso. De qualquer maneira, esse estudo enriquece a abordagem dos casos de uveíte por AIJ.

Incidence, Clinical Features, and Outcomes of Late-Onset Neutropenia From Rituximab for Autoimmune Disease

Zonozi R, Wallace ZS, Laliberte K, et al. Arthritis Rheumatol. 2021 Feb;73(2):347-54.

Os autores americanos estudaram a neutropenia tardia (< 1000 células/mm³) em pacientes em uso de rituximabe para tratamento de doenças autoimunes, avaliando o total de 738 pacientes, dos quais 71 mostraram 107 episódios de leucopenia. Geralmente eles ocorreram no primeiro ano de tratamento. Casos de lúpus eritematoso sistêmico em tratamento combinado de rituximabe e ciclofosfamida mostraram risco aumentado, com *hazard ratio* (HR) de 2,96 e 1,98 com cada fármaco, respectivamente. Leucopenia não foi observada em doença com alterações mínimas ou glomerulosclerose focal segmentar. Dos casos, 59,4% foram assintomáticos, 31,3% teve complicação febril e em 8,5% ocorreu sepse. Foram tratados com filgrastim 69% dos casos de leucopenia. O rituximabe foi

reintroduzido em 87% dos casos, dos quais 21% desenvolveram leucopenia tardia recorrente.

Comentário — O estudo demonstra — em 738 casos de doença autoimune em uso de rituximabe — que a leucopenia tardia ocorreu em quase 10% dos pacientes. Em nosso meio, embora o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Sistema Único de Saúde (SUS) restrinja uso do rituximabe em artrite reumatoide, frequente indicação do fármaco, ele ainda é usado em razoável número de casos de artrite reumatoide ou lúpus eritematoso sistêmico. E é nesta última patologia que a leucopenia se manifesta em particular. Dadas as consequências sérias que daí podem advir, é importante que o reumatologista fique atento para a leucopenia tanto quanto para a dosagem de imunoglobulina G (IgG) no uso prolongado do rituximabe.





Drogas em reumatologia

O valor e as possíveis novas aplicações da colchicina

Ricardo da Cruz Lage

Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG)

A colchicina é um alcaloide tricíclico derivado da planta *Colchicum autumnale*, também conhecida como “açafão-do-prado” ou “cólchio”. O primeiro registro de uso da planta para tratamento de “reumatismo” data de 1500 a.C., quando foi descrita no Papiro de Ebers pelos egípcios.¹ Entretanto, a colchicina somente foi isolada em 1820 pelos químicos franceses Pelletier e Caventou.² Apesar de ter sido usada por longos anos no tratamento das crises agudas e na profilaxia da gota, só foi aprovada oficialmente pela US Food and Drug Administration (FDA) em 2009.³

Sobre seu mecanismo de ação, sabe-se que a colchicina é capaz de se ligar fortemente à tubulina não polimerizada intracelular, o que impede o arranjo adequado dos microtúbulos do citoesqueleto e, dessa forma, inibe a motilidade dos neutrófilos e reduz a ação fagocítica destes e dos macrófagos;⁴ diminui também a adesão de neutrófilos, mediada por E-selectina, ao endotélio; regula a proliferação celular por ação antimitótica; bloqueia a transdução de sinal intracelular e a degranulação dos neutrófilos; reduz ainda a expressão do fator quimiotático induzido por cristais e da interleucina 1 (IL-1).⁵

Apesar de ainda considerado por alguns autores, o uso de doses altas de colchicina para o tratamento das crises agudas de gota tem sido cada vez menos recomendado. Classicamente, a colchicina deveria ser tomada na dose de 0,5 ou 0,6 mg a cada hora até que a crise articular tenha alívio ou até que surjam eventos adversos, como náusea, vômito ou diarreia, ou ser tomada na dose de 10 a 12 comprimidos. O problema é que os efeitos colaterais ocorriam em 50% a 80% dos pacientes submetidos a esse esquema. Tendo em vista a eficácia satisfatória e menos

efeitos colaterais, os anti-inflamatórios não hormonais (AINH) têm sido usados como primeira escolha nas crises agudas de gota. No caso de contraindicação aos AINH, os corticoides orais ou intra-articulares são uma boa alternativa.^{3,6} Ensaio clínico randomizado recente demonstrou que dose menor de colchicina é eficaz na crise aguda de gota, desde que iniciada dentro das primeiras 12 horas a partir do início da crise. **Utiliza-se uma dose de ataque de 1,2 mg, seguida de 0,6 mg depois de uma hora num total de 1,8 mg por crise.**⁷ Esse esquema de baixa dosagem foi referendado pelo painel de especialistas da European League Against Rheumatism (EULAR)⁸ e recomendado pelo American College of Rheumatology (ACR), que preconiza, adicionalmente, manter 0,6 mg de 12/12 horas até resolução da crise.⁹

Com relação à profilaxia de novas crises agudas de gota, as evidências, baseadas em ensaios clínicos randomizados, demonstraram boa eficácia da colchicina na dose de 0,5 mg uma a duas vezes ao dia.^{10,11} O ideal é iniciá-la em torno de uma a duas semanas antes do início da medicação uricorrredutora, o que proporciona uma redução de até 85% de novas crises. **A profilaxia deve ser mantida por cerca de três meses depois do alcance do nível desejado de ácido úrico em pacientes não tofáceos, e por cerca de seis meses depois do alcance da uricemia-alvo em pacientes tofáceos.**¹²

Mesmo quando utilizado o esquema de altas dosagens, a colchicina apresenta um bom perfil de segurança. Os eventos adversos, tais como náuseas, vômitos, cólicas abdominais e diarreia, são leves na maioria dos casos e cessam com a interrupção da medicação. Entretanto há que se ter cuidado com indivíduos suscetíveis a efeitos colaterais graves: idosos, usuários de diuréticos, estatinas, hepatopatas e aqueles com disfunção renal significativa. **Nesses casos, a redução de dose deve ser considerada, de acordo com orientações específicas.** O problema é que a colchicina tem uma faixa terapêutica estreita, entre 0,5 a 3 ng por mL de plasma, sendo o nível potencialmente tóxico, de 0,3 ng/mL ou mais, atingido facilmente no tratamento da dor aguda. A superdosagem de colchicina pode provocar alopecia, depressão de medula óssea, hepatotoxicidade e neuromiopia. Esta última caracteriza-se por fraqueza muscular proximal, que pode ser acompanhada ou não de aumento de creatinquinase e parestesia dolorosa. Deve-se ter cuidado na associação com estatinas ou hidroxicloroquina, que aumentam o risco de miotoxicidade. A colchicina deve ser evitada em pacientes em uso de inibidores do citocromo P450 3A4 ou da glicoproteína-P (importante transportador para a excreção biliar e fecal da colchicina). Entre estes, destacam-se a ciclosporina e os macrolídeos claritromicina e eritromicina. A azitromicina é um inibidor fraco da glicoproteína-P e não parece aumentar significativamente o nível sérico de colchicina.^{4,12}

A colchicina tem sido utilizada também no tratamento e na profilaxia da “pseudogota”, ou doença por deposição de cristais de pirofosfato de cálcio, apesar de essa indicação não ser baseada em evidência. Seu uso está bem estabelecido na febre familiar do Mediterrâneo e na doença de Behçet, sobretudo nas manifestações mucocutâneas desta última. Em doença não reumatológica, tem sido prescrita para o tratamento e a prevenção da pericardite — uso referendado por especialistas da cardiologia.⁴ Mais recentemente, foram publicados dados que sugerem um benefício da colchicina na prevenção, na fase aguda e na fase inflamatória da covid-19, mas estes ainda são preliminares.¹³

A verdade é que, no século XXI, na era dos imunobiológicos e de moléculas alvo-específicas, uma velha arma conhecida desde a Antiguidade consegue mostrar ainda seu valor e suas possíveis novas aplicações, e o reumatologista, como um conhecedor da inflamação, precisa acompanhar essa evolução.

Referências

1. Graham W, Roberts JB. Intravenous colchicine in the management of gouty arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1953 Mar;12(1):16-9.
2. Pelletier PS, Caventou JB. Examen chimique des plusieurs végétaux de la famille des colchicées, et du principe actif qu'ils renferment. [Cévadille (veratrum sabadilla); hellébore blanc (veratrum album); colchique commun (colchicum autumnale). *Annales de Chimie et de Physique.* 1820;14:69-81.
3. Burns CM, Wortmann RL. “Clinical Features and Treatment of Gout”. In: Firestein GS, Gabriel SE, McInnes IB, O’Dell JR (Eds.). *Kelley and Firestein’s textbook of rheumatology* 2. 10. ed. Philadelphia: Elsevier, 2017.
4. Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008. *Semin Arthritis Rheum.* 2009 Jun;38(6):411-9.
5. Ryckman C, Gilbert C, de Médicis R, et al. Monosodium urate monohydrate crystals induce the release of the proinflammatory protein S100A8/A9 from neutrophils. *J Leukoc Biol.* 2004 Aug;76(2):433-40.
6. Fellet AJ. “Gota”. In: Cecin HA, Ximenes AC (Eds.). *Tratado Brasileiro de Reumatologia.* São Paulo: Atheneu, 2015.
7. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: **Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study.** *Arthritis Rheum.* 2010 Apr;62(4):1060-8.
8. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1312-24.
9. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part I: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Oct;64(10):1431-66.
10. Seth R, Kydd AS, Falzon L, et al. Preventing attacks of acute gout when introducing urate-lowering therapy: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl.* 2014;92:42-7.
11. Yu TF, Gutman AB. **Efficacy of colchicine prophylaxis in gout. Prevention of recurrent gouty arthritis over a mean period of five years in 208 gouty subjects.** *Ann Intern Med.* 1961;55:179-92.
12. Telles RW, Lage RC, Pinheiro GRC. “Artrites por Deposição de Cristais”. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bertolo MB, Ferreira GA (Eds.). *Reumatologia, Diagnóstico e Tratamento.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.
13. Nozato S, Ito A, Terashima K, et al. Successful treatment of COVID-19 with colchicine in a kidney transplant recipient. *QJM.* 2020 Dec 7:hcaa323.



Estudo original

Segurança e eficácia do rituximabe em pacientes com doenças reumáticas sistêmicas: série de casos

Cláudia Lopes Santoro Neiva

Serviço de Reumatologia, Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, MG, Brasil; Serviço de Reumatologia, Rede Mater Dei de Saúde, Belo Horizonte, MG, Brasil

Marcella Maria Soares Mello

Serviço de Reumatologia, Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, MG, Brasil

Lílian Santuza Santos Porto

Serviço de Reumatologia, Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, MG, Brasil; Serviço de Reumatologia, Rede Mater Dei de Saúde, Belo Horizonte, MG, Brasil

Thales Viana de Azevedo

Serviço de Reumatologia, Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, MG, Brasil; Serviço de Reumatologia, Rede Mater Dei de Saúde, Belo Horizonte, MG, Brasil

Resumo

Introdução: O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico contra a proteína CD20. Tem sido observado seu uso crescente em outras doenças reumáticas sistêmicas, com segurança e eficácia. do rituximabe em pacientes de um serviço de reumatologia, para diversas recomendações, tanto para doenças em que seu uso já é aprovado por órgãos reguladores quanto para uso *off-label*.

Métodos: Análise retrospectiva de prontuários de pacientes em uso de rituximabe para doenças reumáticas sistêmicas, com segurança e eficácia. para uso do medicamento, data do diagnóstico, dose utilizada, eficácia clínica e eventos adversos foram anotados e analisados.

Resultados: Trinta e três pacientes foram incluídos. Os diagnósticos incluíam lúpus eritematoso sistêmico (LES) (21%), miopatias inflamatórias (21%), vasculites

associadas ao *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* (ANCA) (18%), artrite reumatoide (AR) (18%), síndromes de sobreposição (12%), esclerose sistêmica (6%), síndrome de Sjögren (3%). Dentre as indicações, destacaram-se os quadros pulmonares, com 45% dos casos, e hematológicos, com 18%. Em 60% foi usado de forma *off-label*. Dose fixa de 1 g/dose em duas infusões com intervalo de 14 dias foi utilizada em 97% dos pacientes. Cerca de 66% apresentaram resposta completa e 18% não responderam ao tratamento. Dez pacientes tiveram efeitos adversos relatados. Nenhum óbito foi atribuído ao uso do medicamento.

Conclusões: O uso do rituximabe como terapia de segunda linha para doenças reumatológicas vem sendo amplamente utilizado nos últimos anos, e *par-reumáticas sistêmicas, com segurança e eficácia. manter o acompanhamento próximo desses pacientes, visando minimizar efeitos adversos graves bem como expandir os estudos para situações em que sua utilização se dá de forma off-label.*



Introdução

O rituximabe, um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20, foi aprovado para o tratamento da AR e também recomendado para pacientes portadores de vasculites sistêmicas associadas ao ANCA.¹ Seu emprego de forma *off-label* é cada vez mais frequente na reumatologia. Entre os agentes imunobiológicos, o rituximabe tem sido o mais usado em outras doenças autoimunes além da AR.

O objetivo deste estudo foi avaliar a segurança e a eficácia do rituximabe em pacientes do serviço de reumatologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte para diversas recomendações, tanto para doenças reumatológicas com uso já aprovado por órgãos reguladores quanto para uso *off-label*.

Metodologia

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.

Foi realizada uma análise retrospectiva de prontuários de pacientes em uso de rituximabe para doenças reumáticas sistêmicas. Os registros foram coletados do banco de pacientes do serviço de reumatologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte. Doenças sistêmicas autoimunes foram definidas de acordo com critérios estabelecidos pelo ACR ou EULAR. Dados demográficos (idade, sexo), indicação para uso do medicamento, data do diagnóstico, data de início do tratamento, dose utilizada, eficácia clínica e eventos adversos foram anotados e analisados. Os efeitos adversos foram definidos como graves e não graves e a redução da dose ou a interrupção do medicamento também foram estudadas.

Resultados

Trinta e três pacientes foram incluídos (Tabela 1), sendo 82% mulheres e 18% homens. A média de idade no início do tratamento com rituximabe foi de 43 anos (mínimo de 13 e máximo de 66).

LES e as miopatias inflamatórias, que englobavam dermatomiosite, polimiosite e síndrome antisintetase, foram os diagnósticos mais prevalentes no estudo, com 21% cada. Em seguida, AR e vasculites associadas ao ANCA, com 18% cada. Outras doenças incluídas foram as síndromes de sobreposição (12%), esclerose sistêmica (6%) e síndrome de Sjögren (3%).

As indicações para uso de rituximabe foram os quadros pulmonares, com 45% dos casos, e hematológicos, com 18% do total. Outras indicações foram: refratariedade articular (9%), manifestações associadas à granulomatose com poliangeíte (9%), acometimento renal (6%), vasculite cutânea extensa

(6%), síndrome pulmão-rim (3%) e acometimento oftalmológico (3%).

Em 100% dos casos avaliados, o rituximabe foi utilizado como terapia de segunda linha, e em 60% das vezes foi usado de forma *off-label*. Dentre as terapias que antecederam o uso do rituximabe, 17 dos 33 pacientes receberam ciclofosfamida e metilprednisolona, sem sucesso. Em relação aos imunossuppressores orais, 16 dos 33 pacientes fizeram uso de azatioprina. Outras medicações foram ciclosporina, hidroxiquina e metotrexato. Para os pacientes portadores de AR, medicações utilizadas previamente incluíam metotrexato, leflunomida, adalimumabe, etanercepte, golimumabe, abatacepte.

Dentre os pacientes com LES (n = 7), a principal indicação do rituximabe foi a manifestação hematológica refratária (n = 6), sendo quatro casos com plaquetopenia e dois com anemia hemolítica. Apenas um paciente com LES estava em uso de rituximabe por nefrite lúpica refratária. Todos os pacientes com LES e uso de rituximabe receberam terapia imunossupressora com ciclofosfamida e metilprednisolona previamente e três pacientes também receberam imunoglobulina humana. Outros imunossuppressores orais também foram tentados, como azatioprina, ciclosporina e metotrexato.

Em relação aos pacientes com miopatia inflamatória em uso de rituximabe (n = 7), os diagnósticos foram dermatomiosite (n = 4), síndrome antissintetase (n = 2) e polimiosite (n = 1). O acometimento pulmonar associado à doença de base (n = 6) foi a principal indicação do rituximabe, e apenas um paciente não recebeu terapia imunossupressora com ciclofosfamida previamente. Um paciente com miopatia inflamatória apresentou pneumocistose com necessidade de terapia em centro de terapia intensiva.

O esquema terapêutico realizado em 97% do total de pacientes foi uma dose fixa de 1 g/dose em duas infusões com intervalo de 14 dias. Cerca de 66% dos pacientes apresentaram resposta completa, 6% tiveram resposta parcial e 18% não responderam ao tratamento; 9% receberam a primeira dose muito recentemente e ainda não obtivemos a resposta terapêutica.

Do total, 12 pacientes (36%) tiveram efeitos adversos relatados. Destes, cinco pacientes (15%) apresentaram eventos sérios: anafilaxia, sinusite fúngica severa, pneumocistose e pneumonia com insuficiência respiratória. Nenhum óbito foi atribuído ao uso do medicamento.

Dos 33 pacientes incluídos, nove deles tiveram a terapia com rituximabe interrompida: 22% por ausência de resposta, 22% por melhora completa do quadro, 22% por óbito não relacionado ao uso de rituximabe e 34% por efeito adverso (Tabela 2).

**Tabela 1.** Características dos pacientes antes do início do rituximabe

Paciente	Idade	Sexo	Diagnóstico	Duração da doença	Terapias prévias	Recomendação do rituximabe	IgG
1	20	F	LES	13 anos	Metil, CYC, AZA, MMF, HCQ	Nefrite lúpica	1656
2	14	F	LES	2 meses	Metil, CYC, IVIG, HCQ	Anemia hemolítica	1020
3	48	F	LES	3 anos	Metil, CYC, AZA, HCQ	Anemia hemolítica	630
4	62	M	LES	5 anos	Metil, CYC, IVIG, HCQ	Plaquetopenia	872
5	13	M	LES	3 anos	Prednisona, MMF, AZA, HCQ	Plaquetopenia	1223
6	43	F	LES	12 anos	Metil, CYC, AZA, MTX, HCQ	Plaquetopenia	1388
7	59	F	LES	20 anos	Metil, CYC, AZA, HCQ	Plaquetopenia	1099
8	39	F	PM	4 anos	Metil, CYC, AZA	Doença pulmonar intersticial	1509
9	39	F	DM	13 anos	Metil, CsA, AZA	Doença pulmonar intersticial	1236
10	72	F	DM	10 anos	Metil, CYC, CsA	Doença pulmonar intersticial	572
11	60	F	DM	8 anos	Metil, CYC, IVIG, AZA, MTX, MMF	Efeito adverso de medicamentos	1129
12	35	M	DM	3 anos	Metil, CYC, MTX	Doença pulmonar intersticial	1358
13	31	F	ASS	1 ano	Metil, CYC	Doença pulmonar intersticial	2294
14	36	F	ASS	6 anos	Dexa, CYC, CsA, AZA	Doença pulmonar intersticial	935
15	60	M	GPA	8 anos	Metil, CYC, MTX, AZA	Vasculite cutânea	674
16	26	F	GPA	4 anos	Metil, CYC	Estenose de traqueia	723
17	62	F	GPA	3 anos	Metil, CYC, AZA	Esclerite necrotizante	1241
18	25	M	GPA	15 anos	Metil, CYC, MTX	Doença refratária	429
19	38	F	GPA	7 anos	Metil, CYC	Estenose de traqueia	
20	51	M	MPA	6 anos	Metil, CYC	Síndrome pulmão-rim	1033
21	53	F	SSc	12 anos	Metil, CYC, MTX, AZA	Doença pulmonar intersticial	1393
22	42	F	SSc	5 anos	Metil, CYC, AZA, LFN	Doença pulmonar intersticial	1669
23	48	F	AIJ	31 anos	MTX, LFN, ADA	Doença articular refratária	1181
24	60	F	AR	10 anos	SSZ, MTX, GOL, ABT, MTX	Doença articular refratária	972
25	52	F	AR	12 anos	Metil, CYC, AZA	Doença pulmonar intersticial	845
26	46	F	AR	20 anos	HCQ, MTX, LFN, ETN, CTZ, AZA, TCZ	Doença articular refratária	1499
27	63	F	AR	25 anos	LFN, MTX, HCQ, ADA, SSZ	Doença pulmonar intersticial	1190
28	43	F	AR	12 anos	MTX, LFN, SSZ, ETN	DPI e doença articular refratária	1034
29	44	F	SS	11 anos	Metil, CYC	Acometimento renal	910
30	67	F	SSc + AR	18 anos	Metil, CYC	Doença pulmonar intersticial	993
31	38	F	AR + LES	7 anos	Metil, CYC, AZA	DPI + nefrite lúpica	1099
32	37	F	SSc + DM	3 anos	Metil, CYC, AZA	Doença cutânea	2417
33	45	F	SS + LES	–	Metil, CYC, MFM	Doença pulmonar intersticial	–

ABT, abatacepte; ADA, adalimumabe; AIJ, artrite idiopática juvenil; ASS, síndrome antissintetase; AZA, azatioprina; CsA, ciclosporina; CTZ, certolizumabe; CYC, ciclofosfamida; DM, dermatomiosite; DPI: doença pulmonar intersticial; ETN, etanercepte; GOL, golimumabe; GPA, granulomatose com poliangeíte; HCQ, hidróxicloroquina; IVIG, imunoglobulina intravenosa; LFN, leflunomida; MPA, poliangite microscópica; MMF, micofenolato de mofetila; MTX, metotrexato; PM, polimiosite; RTX, rituximabe; SS, síndrome de Sjögren; SSc, esclerose sistêmica; SSZ, sulfasalazina; TCZ, tocilizumabe.


Tabela 2. Características dos pacientes depois do uso do rituximabe

Paciente	Diagnóstico	Rituximabe	Terapia concomitante	Desfechos clínicos	Efeitos adversos	Terapia atual
1	LES	2 × 1000 mg	Prednisona	RC	Não	RTX + CTE
2	LES	4 × 500 mg	Prednisona + HCQ	RC	Não	AZA + CTE + HCQ
3	LES	2 × 1000 mg	Prednisona + HCQ	RC	Sinusite	RTX + HCQ + CTE
4	LES	2 × 1000 mg	Prednisona	RC	Pneumonia com insuficiência respiratória	CTE
5	LES	2 × 1000 mg	Prednisona	DE	Pleurite	RTX + CTE
6	LES	2 × 1000 mg	Prednisona + HCQ	RC	Não	HCQ + CTE
7	LES	2 × 1000 mg	Prednisona + HCQ	RC	Não	RTX + HCQ + CTE
8	PM	2 × 1000 mg	Prednisona	IP	Não	MMF + CTE
9	DM	2 × 1000 mg	MTX + prednisona	DE	Não	RTX + CTE
10	DM	2 × 1000 mg	Prednisona	DE	Não	RTX
11	DM	2 × 1000 mg	Prednisona	DE	Não	RTX
12	DM	2 × 1000 mg	Prednisona	DE	Pneumocistose	RTX + CTE
13	ASS	2 × 1000 mg	Prednisona	DE	Não	RTX + CTE + HCQ
14	ASS	2 × 1000 mg	Prednisona	DE	Não	RTX + CTE
15	GPA	2 × 1000 mg	Prednisona	RC	Gripe recorrente	RTX + CTE
16	GPA	2 × 1000 mg	Prednisona	RP	Infecção do trato urinário	RTX + CTE + MTX
17	GPA	2 × 1000 mg	Prednisona	DE	Não	RTX + CTE
18	GPA	2 × 1000 mg	Prednisona	RC	Não	RTX + CTE
19	GPA	2 × 1000 mg	Prednisona	RP	Pneumonia com insuficiência respiratória	Óbito
20	MPA	2 × 1000 mg	Prednisona	RC	Não	-
21	SSc	2 × 1000 mg	Prednisona	IP	Não	RTX
22	SSc	2 × 1000 mg	Prednisona + LFN	DE	Não	RTX + LFN + CTE
23	AIJ	2 × 1000 mg	Prednisona + MTX	RC	Não	RTX + CTE + MTX
24	AR	2 × 1000 mg	Prednisona + MTX	RP	Não	RTX + MTX
25	AR	2 × 1000 mg	Prednisona	IP	Pneumonia	MMF + CTE
26	AR	2 × 1000 mg	Prednisona	RP	Não	RTX + CTE
27	AR	2 × 1000 mg	Prednisona	RC	Não	RTX + SSZ
28	AR	2 × 1000 mg	Prednisona + HCQ	IS	Infecção das vias aéreas superiores	RTX + CTE + SSZ
29	SS	2 × 1000 mg	Prednisona + HCQ	DE	Sinusite fúngica	HCQ
30	SSc + AR	2 × 1000 mg	-	DE	Não	RTX
31	AR + LES	2 × 1000 mg	Prednisona + HCQ	IP	Infecções recorrentes das vias aéreas	Óbito
32	SSc + DM	2 × 1000 mg	Prednisona	DE	Não	RTX + CTE
33	SS + SLE	2 × 1000 mg	Prednisona + HCQ	IP	Anafilaxia	MMF + CTE + HCQ

CTE, corticoide; DE, doença estável; IP, insucesso primário; IS, insucesso secundário; RC: remissão completa; RP, remissão parcial.



Discussão

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico contra a proteína CD20 que leva a uma depleção de linfócitos B. Seu uso é bem estabelecido no tratamento da AR, com boa tolerância e eficácia demonstrada em ensaios clínicos.

Atualmente, o rituximabe é eficaz como alternativa ao tratamento-padrão com base em ciclofosfamida, e como indução de remissão para casos novos de vasculites associadas ao ANCA.^{1,2} Também há evidências para manutenção da remissão (estudo MAINRITSAN).^{1,3,4}

Para o LES, o rituximabe tem-se mostrado uma alternativa terapêutica nova e promissora para casos refratários, embora alguns ensaios clínicos já publicados (estudo EXPLORER e estudo LUNAR) não tenham atingido os desfechos primários propostos. Apesar disso, estudos retrospectivos e séries de casos têm mostrado bons resultados, com segurança e eficácia em seu uso.^{1,5,6}

Em casos de miopatias inflamatórias,¹ o ensaio RIM foi o maior estudo a avaliar o rituximabe no contexto das miopatias inflamatórias, e os resultados sugerem que o rituximabe seja potencialmente efetivo nessa população, mas sem diferença entre a estratégia precoce (rituximabe na semana zero e na primeira semana) e a estratégia tardia (rituximabe nas oitava e nona semanas).⁷ Alguns estudos menores encontraram resultados semelhantes com tempo maior de acompanhamento e incluindo pacientes com síndrome antissintetase.⁸ Um estudo com 11 pacientes avaliou o rituximabe para tratamento da doença pulmonar intersticial em pacientes com síndrome antissintetase, indicando efeito benéfico a curto prazo nesse grupo de pacientes.⁹

Para pacientes com esclerose sistêmica e doença pulmonar intersticial, o uso de rituximabe foi testado no pequeno estudo randomizado que comparou o medicamento com ciclofosfamida ou micofenolato de mofetila. Os oito pacientes que usaram rituximabe apresentaram melhora de parâmetros de espirometria.¹⁰ No entanto, estudos observacionais apresentam dados conflitantes.¹¹

Nessa série de casos, foram analisadas a eficácia e a segurança do uso do rituximabe para diversas

recomendações, incluindo doenças reumatológicas, AR, vasculites associadas ao ANCA, LES e miopatias inflamatórias.

Em relação aos dados demográficos, nossos resultados mostraram prevalência significativamente maior no sexo feminino, com início da doença durante a fase fértil da mulher, o que é corroborado pela literatura mundial.

AR e vasculites associadas ao ANCA corresponderam a 36% dos pacientes. Dentro das síndromes de sobreposição, três pacientes apresentavam AR. Embora o uso do rituximabe como opção terapêutica dentro desses dois grupos de doenças seja bem consolidado, as patologias mais prevalentes no estudo foram LES e miopatias inflamatórias, com 21% do total cada. Outros diagnósticos também descritos foram esclerose sistêmica e síndrome de Sjögren.

Em 100% dos casos avaliados, o rituximabe não foi utilizado como terapia de primeira linha, configurando casos mais agressivos e de difícil controle clínico.

O principal esquema terapêutico empregado foi ciclofosfamida associada com metilprednisolona na forma de pulsoterapia mensal para os casos não articulares.

Em relação à eficácia da medicação, 75% dos pacientes (n = 25) responderam ao tratamento, sendo que 92% apresentaram resposta completa (n = 22) e 9% apresentaram resposta parcial (n = 3). Quinze por cento dos pacientes do estudo (n = 5) não apresentaram resposta ao tratamento. Desses pacientes não respondedores, 80% apresentavam acometimento pulmonar grave associado à doença de base. Uma delas evoluiu para óbito devido à progressão do quadro pulmonar, e outra faleceu em decorrência de um linfoma desenvolvido posteriormente.

Em um ensaio publicado em 2015 com 11 anos de seguimento de pacientes portadores de AR em uso de rituximabe, foi evidenciado que as taxas de todos os efeitos adversos foram mais altas durante os primeiros seis meses de tratamento.^{12,13} Em nosso estudo, 12 pacientes (36%) tiveram efeitos adversos relatados. Destes, cinco pacientes (15%) apresentaram eventos considerados sérios: anafilaxia, sinusite fúngica severa, pneumocistose e pneumonia com insuficiência respiratória. Nenhum óbito foi atribuído ao uso do medicamento.



Conclusões

Os dados representados retratam um cenário real de um serviço de reumatologia em um grande hospital terciário que atende pacientes do SUS e indicam que o uso do rituximabe como terapia *off-label* para doenças reumáticas sistêmicas com manifestações graves e que foram refratárias a terapêuticas de primeira linha tem crescido cada vez mais. Além disso, evidenciam eficácia e segurança para diversas indicações dentro dos quadros autoimunes, principalmente no LES com manifestações hematológicas e nas miopatias inflamatórias com acometimento pulmonar.

Referências

1. Tony HP, Burmester G, Schulze-Koops H, et al.; GRAID investigators. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). *Arthritis Res Ther*. 2011 May 13;13(3):R75.
2. Specks U, Merkel PA, Hoffman GS, et al. Design of the Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis (RAVE) Trial. *Open Arthritis J*. 2011;4:1-18.
3. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1771-80.
4. Roubaud-Baudron C, Pagnoux C, Meaux-Ruault N, et al. Rituximab maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol*. 2012;39(1):125-30.
5. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al.; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1215-26.
6. in patients with different autoimmune diseases: experience of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:222-33.
7. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al.; RIM Study Group. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum*. 2013 Feb;65(2):314-24.
8. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):601-7.
9. Sem M, Molberg O, Lund MB, Gran JT. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Aug;48(8):968-71.
10. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Feb;49(2):271-80.
11. Lafyatis R, Kissin E, York M, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb;60(2):578-83.
12. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol*. 2015 Oct;42(10):1761-6.
13. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al.; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2793-806.

Leitura recomendada

Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DR. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2970-82.

Taha R, El-Haddad H, Almuallim A, et al. Systematic review of the role of rituximab in treatment of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis, hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis, Henoch-Schonlein purpura, ankylosing spondylitis, and Raynaud's phenomenon. *Open Access Rheumatol*. 2017 Dec 15;9:201-14.



Seção cultural

entre
artrites &
paixões

Maria Vitória Pádua de Quintero 2016

Procura-se a cura para a mais antiga doença do universo.

Muitos cientistas,
quase todos geniais.

Admiráveis filósofos da vida e da morte.

Dominam sobre tudo,
versados e versáteis,
procuram remédio para um mal insolúvel.

Longas conferências,
reuniões intermináveis,
debates calorosos.

Não encontram uma solução,
não existe um consenso,
não entram em harmonia,
não conseguem elaborar a receita.

Mas
discutem sobre artrite?

Ou é sobre paixão?

Os mais velhos tentam apaziguar.

O que procuram é calma e segurança.

Percorrer com tranquilidade o caminho para o fim.

Não toleram tantos efeitos colaterais,
pensam em qualidade de vida,
preferem cuidados paliativos.

Os mais jovens, efervescentes,
buscam a vida eterna.

O amor eterno,
o prazer eterno,
o sexo eterno.

Desconhecem qualquer espécie de fim.

Querem intensidade,
querem velocidade,
querem urgência
custe o que custar.

Procura-se a cura para uma doença sem cura.

A doença mais antiga,
a doença mais sofrida,
a doença mais sabida,
mais propagada.

Uma epidemia global,
universal,
atemporal.



Doença adquirida
de causa desconhecida.
Fisiopatologia multifatorial,
manifestações variadas,
comportamento errante.

Surge transmutada,
abrupta ou insidiosamente.
Vem disfarçada,
simula tantos outros diagnósticos.
Engana facilmente
até os mais argutos.
Tapeia doente e médico.

Doença danada,
traíçoeira,
manifesta-se diferentemente entre as pessoas.

Doença danada,
doença esquisita
que leva à incapacidade.
Provoca limitações
física e mental.
Deixa sequelas em suas vítimas inconformadas.

Os sinais inflamatórios são evidentes.
O sangue ferve
e altera o comportamento dos testes laboratoriais.
Há dor, muita dor.
Um coração hiperêmico, febril,
disfuncional.
A mente perturbada, edemaciada,
a resistência minada.

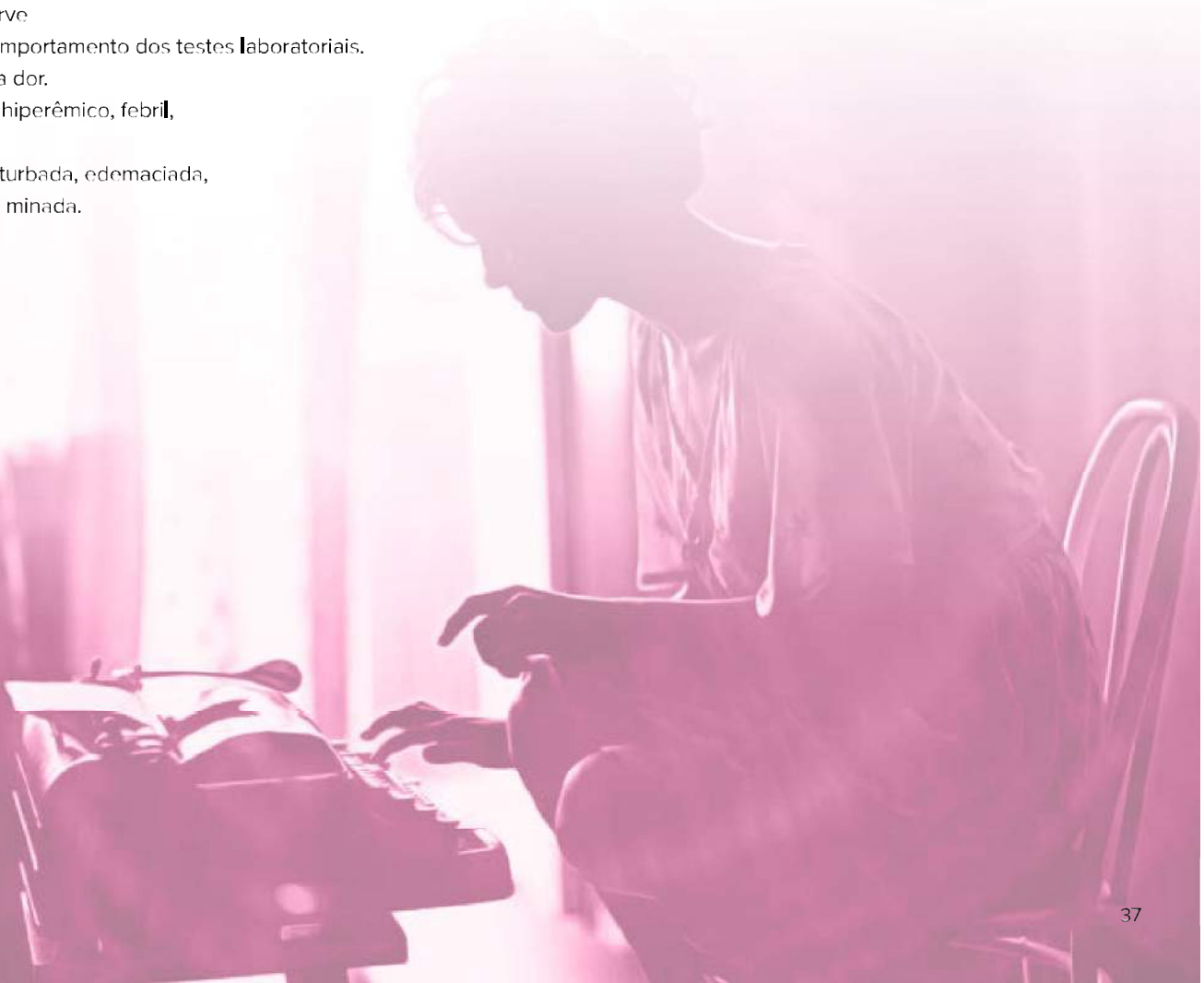
Procura-se a definição para o indefinível.

Não há analgésicos,
não há antiarrítmicos,
broncodilatadores, antitérmicos,
relaxantes, sedativos.
Não existem anti-inflamatórios assim tão potentes,
nem hipnóticos que ofereçam um sono sossegado.

Estudam a eficácia dos anticorpos monoclonais.
Moléculas feitas através de engenharia genética.
Elaboram o tratamento individualizado
tentando propiciar alívio para um mal crônico,
incurável.

Autoanticorpos para autocontrole,
autocura,
autoextermínio.
Replicam milhões de vezes uma única célula
em clones iguais, repetitivos,
monótonos.
Tantas moléculas iguais para uma doença tão volúvel.

E eu nem sei mesmo sobre o que tanto estudam,
se sobre artrite ou sobre paixão.



Agenda social



Com o relançamento da Esquina do Reumatismo, já tivemos duas edições incríveis!

Na primeira edição, em 02 de fevereiro, a Dra. Anna Carolina Tavares, nossa representante da Comissão Científica de Vacinas, recebeu a Dra. Gecilmara Pilleggi falando da vacinação contra covid-19 em pacientes reumáticos. Já os Drs. Maria Vitória Quintero, Cristina Lanna e Eduardo José do Rosário falaram da criação da Esquina do Reumatismo.



A segunda edição da Esquina no Reumatismo foi coordenada pela Dra. Marcella Mello, representante da Comissão de Interface com o Residentes e tivemos uma excelente discussão de “Questões comentadas sobre a prova de título de especialista da SBR”. A discussão foi feita pelos Drs. Adriana Kakehasi, Cláudia Neiva, Gilda Ferreira, Eduardo José do Rosário, Mariana Cecconie, Thiago Guimarães, Viviane Angelina, Gustavo Lamego e Rafaela Bicalho. Foi realmente enriquecedor



Nos próximos dias 18, 19 e 20 de março a SMR realizará a XII Jornada Mineira de Reumatologia com o tema “Abordagem Multidisciplinar em Reumatologia”. O evento será realizado em plataforma on-line e tem inscrições gratuitas. A programação está excelente e as inscrições estão abertas! Esperamos vocês!



Sociedade Mineira de
Reumatologia