

# REUMATO MINAS

ISSN: 2675-0902  
Ano 3 • Nº 3 • 2021

revisão

## **Uveíte e reumatologia**

Ana Luiza Fernandes Ottoni Porto,  
Fernanda Belga Ottoni Porto,  
Samuel Cesar Viana Turquetti

editorial

## **Osteometabolismo, gestação e lactação**

Felipe Merchan Ferraz Grizzo

# Seja sócio da Sociedade Mineira de Reumatologia

Tenha vantagens **exclusivas**  
como associado!



Saiba mais em:

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

Secretaria da Sociedade Mineira de Reumatologia:

**(31) 3247-1613**

Entre em contato:

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

Sociedade Mineira de Reumatologia

**Gerente geral:**  
Marielza Ribeiro

**Diretor:**  
Carlos Alberto Martins

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

**Diretora executiva:**  
Manuela Borges

**Diretora de atendimento:**  
Maria Eugenia Vergueiro Campos

**Diretora de produção:**  
Luana Franco

**Gerente editorial:**  
Nathalia Zerbinatti (MSc)

**Coordenador de produção:**  
Felipe Yuri

**Direção de arte:**  
Victor Melo

**Diagramação:**  
Gabrielle Rocha  
Maurício Marcelo

**Departamento científico:**  
Andressa Pinheiro  
Bianca Santos  
Marcos Malaquias  
Sophia Sueyoshi

**Coordenadora de revisão:**  
Mariana Nicolai

**Revisão:**  
Aileen Monteiro  
Giulia Carvalho

**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](http://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 11572 - dez21.

## FALE COM A GENTE

### ATENDIMENTO AO LEITOR

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

# EDITORIAL

Prezados colegas,

Chega o final de 2021 e, com ele, mais uma edição da nossa revista *ReumatoMinas*.

Os temas seguem atuais e intrigantes, com artigo sobre osteoporose na gestação e na lactação, revisão sobre uveíte nas doenças reumáticas e as já tradicionais seções de história das doenças reumáticas, *highlights*, casos clínicos e de imagem e medicamentos na reumatologia.

Esta é mais uma edição pensada e elaborada com muito carinho e dedicação.

Gostaria de agradecer a todos os autores que prestigiaram a revista com a elaboração de textos originais e com elevado rigor científico.

Um agradecimento especial à Dra. Viviane Angelina de Souza, diretora científica da Sociedade Mineira de Reumatologia (SMR), por todo apoio e parceria.

Que 2022 traga novos tempos de mais calma e esperança para todos.

## Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães

Editora da *ReumatoMinas*

Vice-Presidente da Sociedade Mineira de Reumatologia (SMR)



Prezados colegas da Sociedade Mineira de Reumatologia (SMR),

Enfim chegamos a mais um fim de ano! Novamente um ano de luta, denso, mas com uma esperança de dias melhores, 2021 nos mostrou que a ciência vence, previne, trata e cura, mas sem nunca nos esquecer da necessidade de trabalharmos juntos, de apoiarmos uns aos outros e da consciência que cada ação tem uma reação.

Fecho meu primeiro ano como presidente da SMR com a sensação de dever cumprido, com alegria de ter contribuído para o nosso estado e, principalmente, de ter aumentado a integração entre os reumatologistas mineiros. Tudo isso só foi possível com a ajuda e participação de todos; não só da nossa diretoria, mas também de cada comissão da SMR e de todos os sócios! Juntos somos mais fortes!

Nossa edição de final de ano da *ReumatoMinas* está incrível, com temas intrigantes e, como sempre, trazendo novidades e conhecimento para todos nós. Não por acaso, traz como artigo de capa o tema "Osteometabolismo na gestação e lactação", que nos faz sempre pensar no futuro com saúde e esperança. E tem muito mais, com relatos de caso, *headlines* dos principais artigos publicados no ano, história da artrite idiopática juvenil, inibidores de JAK, uma revisão sobre os uveíte na reumatologia e duas lindas poesias para trazer mais emoção em nossa revista. Realmente uma leitura imperdível!

Deixo um agradecimento mais que especial a todos que contribuíram para a *ReumatoMinas* nesse ano de 2021 e à Maria Fernanda Guimarães pelo empenho e dedicação contínuos que fazem da *ReumatoMinas* essa grande revista!

Feliz Natal e um 2022 feliz para todos!



## Mariana Peixoto

Presidente da Sociedade Mineira de Reumatologia (SMR)

# Sumário

5

Seção cultural

## **Conjugação verbal** **Das promessas de amor em cadeados**

Maria Vitória Pádua de Quintero

6

## **Artrite idiopática juvenil – A história**

Flávia Patrícia Sena Teixeira Santos

8

Editorial

## **Osteometabolismo, gestação e lactação**

Felipe Merchan Ferraz Grizzo

13

## **Headlines**

Achiles Cruz Filho

17

Revisão

## **Uveíte e reumatologia**

Rina Dalva Neubarth Giorgi

22

Caso clínico

## **Calcinose extensa em paciente com dermatomiosite**

Aline Teixeira de Landa, Ana Cláudia Guimarães Carvalho, Maria Cecília Dias Corrêa, Pedro Laurindo Fiorio Júnior, Renata Henriques de Azevedo, Victória Dornelas Paz Carvalho, Viviane Angelina de Souza

24

Caso clínico

## **Síndrome de vasculite urticariforme hipocomplementêmica com envolvimento renal – Relato de caso**

Isabela Fernandes Rivelli Cardoso, Luana Gerheim Machado, Mayara Barros Sandy

27

Drogas em reumatologia

## **Inibidores de Janus kinase – Revolução no tratamento das doenças articulares inflamatórias/imunomediadas ou cautelosa?**

Ana Luiza Fernandes Ottoni Porto, Fernanda Belga Ottoni Porto, Samuel Cesar Viana Turquetti

## Seção cultural



# conjugação Verbal

Maria Vitória Pádua de Quintero

Nossos verbos têm infinitivo e imperativo  
mas não têm o infinito.  
São pretéritos imperfeitos  
todos transitivos  
direta ou indiretamente.

Conjugo palavras em variados tempos,  
vagueio entre as opções que tenho.  
Passeio pelo presente,  
caminho com os participípios,  
hipnotiza-me  
o pretérito mais que perfeito.

Meus verbos preferidos são futuros  
do presente,  
do passado,  
simples ou compostos.

Nossa língua tão rica  
que tanto me oferece  
restringe minhas frases  
entre presentes, futuros e pretéritos.

Quero um verbo atemporal,  
que conjugue o infinitivo,  
que traduza o infinito.  
Quero para sempre o gerúndio.

Já se pode trancar o amor em cadeados  
e prendê-los nas grades das pontes?  
E pior, jogar a chave fora?

Não se iludam, vocês apaixonados.  
Não tranquem a vida em rotina,  
não tranquem o amor em cadeados  
e nem cometam a loucura  
de jogar a chave fora.

Se insistem na ideia do cadeado,  
que fique uma chave com cada um.

O amor não pode ser um peso,  
ameaçando ruir estruturas de pontes,  
ameaçando obstruir rios,  
ameaçando romper laços.

A base do amor,  
diferente das grades das pontes  
pesadas e enferrujadas,  
repletas de cadeados com chaves perdidas,  
é a leveza e a liberdade.

## Das promessas de amor em cadeados

Maria Vitória Pádua de Quintero



# ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

## *A história*

### Flávia Patrícia Sena Teixeira Santos

Doutora em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG);  
Chefe do Serviço de Reumatologia Hospital das Clínicas (HC) da UFMG

A doença hoje conhecida como “artrite idiopática juvenil” (AIJ) não é uma condição rara, sendo considerada a segunda doença reumática mais prevalente no Brasil (34-196/100.000 crianças)<sup>1,2</sup> depois da febre reumática. É intrigante, muitas vezes desafiadora, e diagnóstico e abordagens precoces são determinantes na evolução da doença e, conseqüentemente, na qualidade de vida desse indivíduo em desenvolvimento.

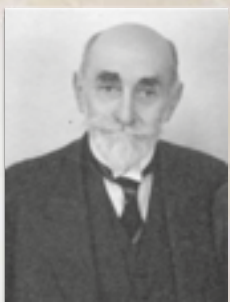
Estudos arqueológicos evidenciam a existência de adolescentes com alterações esqueléticas compatíveis com artrite de longa duração no Peru, datando dos anos 900-1050.<sup>3</sup> No entanto, somente a partir da segunda metade do século XIX encontram-se na literatura descrições compatíveis com seu diagnóstico. Em 1864 Cornil descreveu a necropsia de uma mulher de 28 anos de idade, que adoecera aos 12 anos de idade: anquilose articular associada a proliferação sinovial e marcada destruição articular.<sup>4,5</sup> Em 1890 Moncorvo, um brasileiro, publicou oito casos da literatura e uma de suas próprias observações sobre uma criança de dois anos e meio de idade.<sup>6</sup>

Em 1891 Diamantberger (Figura 1), assistente no Hôpital Rothschild em Paris, publicou em sua dissertação a descrição detalhada de 38 crianças vistas por ele ou descritas previamente. Descreveu a heterogeneidade da forma de início da doença, sua predominância em meninas, o envolvimento da

coluna cervical e das articulações temporomandibulares, além da ocorrência do comprometimento ocular. Foi entusiasta do ácido acetilsalicílico para o tratamento da doença e enfatizou a necessidade da fisioterapia para a melhor condução desses pacientes.<sup>4,6</sup>

O grande marco na descrição da doença foi o trabalho do pediatra inglês George F. Still (1868-1941) (Figura 2), publicado em 1896. Still ressaltou que a doença quase sempre se inicia antes da segunda dentição, que é mais frequente em meninas, e que tem na maior parte das vezes início insidioso. Observou que muito frequentemente não há dor articular, e que as crianças exibem acentuada tendência para desenvolvimento precoce de contraturas e atrofia muscular. Descreveu também o envolvimento da coluna cervical. Em 12 dos 22 pacientes descritos, Still (Figura 2) relatou febre, linfonodomegalias, esplenomegalia, além de serosites, mas não descreveu o *rash*. Sugeriu que a artrite da infância tivesse etiologia distinta da artrite reumatoide do adulto e levantou a possibilidade da existência de mais de uma doença com manifestações clínicas semelhantes. Interessante ressaltar que, depois desse clássico estudo, Still não publicou mais temas em reumatologia.<sup>7-10</sup>

Na primeira metade do século XX o interesse por essa enfermidade ficou obscurecido por outras doenças mais prevalentes, como a



Fonte: Kaiser, 2009.<sup>6</sup>  
**Figura 1.** M. S. Diamantberger.



Fonte: Farrow, 2006.<sup>7</sup>  
**Figura 2.** George Frederic Still.

febre reumática e a tuberculose, mas depois do término da Segunda Guerra Mundial houve recrudescimento do interesse sobre a doença.<sup>11</sup>

Na década de 1970 duas formas de classificação da doença foram propostas: a do American College of Rheumatology (ACR), que denominava a condição como “artrite reumatoide juvenil” (ARJ), e a da European League Against Rheumatism (EULAR), que denominava a doença como “artrite crônica juvenil” (ACJ). Em razão das inconsistências entre as duas classificações e da dificuldade de comparação entre os grupos pelos estudiosos do tema, uma nova classificação foi proposta pela International League of Associations for Rheumatology (ILAR) em 1995,<sup>12</sup> posteriormente revistas em 1997<sup>13</sup> e 2004.<sup>14</sup> A classificação da ILAR cumpriu o objetivo em unificar a nomenclatura, mas alguns de seus parâmetros são arbitrários, como a instituição da idade máxima de 16 anos, o número de articulações inflamadas para a definição dos subtipos oligoarticular e poliarticular e a ausência de *anti-cyclic citrullinated peptide* (anti-CCP) como marcador sorológico. Apesar dessas considerações, advoga-se que descobertas sobre a patogenia e etiologia da doença sejam mais bem elucidadas.<sup>10,11</sup>

No que tange ao tratamento, houve muitas mudanças ao longo deste mais de um século. A “pirâmide” que norteava o tratamento e tinha em sua base os anti-inflamatórios não esteroides, em especial o ácido acetilsalicílico, associados aos glicocorticoides sistêmicos foi invertida devido ao entendimento de que quanto mais precoce e mais efetivo for o controle do processo inflamatório, melhor será a evolução do paciente.<sup>15</sup> A introdução do metotrexato, nos anos 1990, foi o grande divisor de águas no tratamento da AIJ,<sup>16</sup> acompanhado por sulfassalazina e, posteriormente, leflunomida.

## Referências

1. Yamashita E, Terreri MT, Hilário MO, Len CA. Prevalence of juvenile idiopathic arthritis in children aged 6 to 12 years in Embu das Artes, state of São Paulo, Brazil. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53(6):542-5.
2. Schinzel V, da Silva SGL, Terreri MT, Len CA. Prevalence of juvenile idiopathic arthritis in schoolchildren from the city of São Paulo, the largest city in Latin America. *Adv Rheumatol.* 2019;59(1):32.
3. Pachman LM, Poznanski AK. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: Mccarty DJ, Koopman WJ (Eds.). *Arthritis and Allied Conditions.* 12. ed. Malver, Pennsylvania: Lea & Febiger, 1993. v. 1, pp.1021-35.
4. Cassidy J, Petty RE. Introduction to the study of rheumatic diseases in children. In: Cassidy JT, Petty RE, et al (Ed.). *Textbook of Pediatric Rheumatology.* 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2011. pp.1-5.
5. Petty R. Pediatric Rheumatology: The Study of Rheumatic Disease in Childhood and Adolescence. In: Petty R, Laxer RM, et al. (Ed.). *Textbook of Pediatric Rheumatology.* 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. pp.1-4.
6. Kaiser H, Mayer S, Diamantberger (1864-1944). Erstbeschreiber der juvenilen chronischen Arthritis [Mayer S. Diamantberger (1864-1944). The first person to describe juvenile chronic arthritis]. *Z Rheumatol.* 2009;68(3):264-6, 268-70.
7. Farrow SJ. Sir George Frederick Still (1868-1941). *Rheumatology (Oxford).* 2006 Jun;45(6):777-8.
8. George Frederick Still (1868-1941). *JAMA.* 1966 Jan 3;195(1):35.
9. Schaller JG. The history of pediatric rheumatology. *Pediatr Res.* 2005;58(5):997-1007.
10. Petty RE, Laxer RM, Wedderburn L R. Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Petty REL, Lindsley C, et al. (Ed.). *Textbook of Pediatric Rheumatology.* 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. pp.188-204.
11. Rosenberg AM. Do we need a new classification of juvenile idiopathic arthritis? *Clin Immunol.* 2020;211:108298.
12. Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol.* 1995 Aug;22(8):1566-9.
13. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol.* 1998;25(10):1991-4.
14. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390-2.
15. Wilske KR. Inverting the therapeutic pyramid: observations and recommendations on new directions in rheumatoid arthritis therapy based on the author's experience. *Semin Arthritis Rheum.* 1993;23(2 Suppl 1):11-8.
16. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326(16):1043-9.
17. Huang Z, Lee PY, Yao X, Zheng S, Li T. Tofacitinib Treatment of Refractory Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatrics.* 2019;143(5):e20182845.
18. Miserocchi E, Giuffrè C, Cornalba M, Pontikaki I, Cimaz R. JAK inhibitors in refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Rheumatol.* 2020 Mar;39(3):847-51.

**Apesar da ampla gama de medicamentos disponíveis, a identificação precoce e a rápida intervenção, viabilizadas pela educação continuada de pediatras e mesmo de reumatologistas gerais, continuam sendo a chave para a boa evolução dos pequenos pacientes e sua transição tranquila para a vida adulta**

No início dos anos 2000, o primeiro *anti-tumor necrosis factor-alpha* (anti-TNF- $\alpha$ ) — o etanercepte — foi liberado para uso na população pediátrica, e depois dele foram autorizados outros medicamentos de diversas classes: anti-interleucina (IL) 1 e 6, medicamentos coestimuladores ou depletos de linfócitos T. Mais recentemente, inibidores das enzimas intracelulares *Janus kinase* também têm sido usados para tratamento tanto da doença sistêmica<sup>17</sup> quanto de uveíte refratária.<sup>18</sup>

Apesar da ampla gama de medicamentos disponíveis, a identificação precoce e a rápida intervenção, viabilizadas pela educação continuada de pediatras e mesmo de reumatologistas gerais, continuam sendo a chave para a boa evolução dos pequenos pacientes e sua transição tranquila para a vida adulta.



Editorial

# Osteometabolismo, gestação e lactação

## Felipe Merchan Ferraz Grizzo

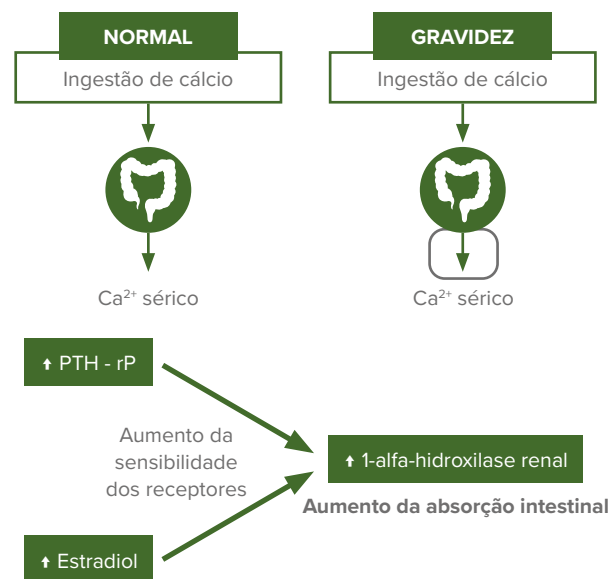
Mestre e Doutor em Ciências da Saúde com Estudos sobre Osteometabolismo em Gestação e Lactação; Especialista em Densitometria pela Associação Médica Brasileira (AMB); Membro do Comitê de Doenças Osteometabólicas da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) e do Comitê de Densitometria da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (Abrasso)

A tríade osteometabolismo, gestação e lactação constitui um mundo à parte. Isso mesmo, o osteometabolismo durante a gestação e a lactação possui características próprias e que diferem em grande parte das alterações hormonais de qualquer outra fase da vida da mulher.

A seguir será discutida minuciosamente toda a fisiologia envolvida nesse cenário e sua importância clínica.

## Gestação

Além de atender a suas próprias necessidades, as mulheres precisam de cerca de 30 g de cálcio para a formação do esqueleto fetal, sendo 80% desse total fornecido no terceiro trimestre (cerca de 300-500 mg/dia nas últimas semanas).<sup>1</sup> Diversos mecanismos homeostáticos estão envolvidos, mas o principal deles é o aumento da absorção intestinal



Adaptada de Grizzo et al., 2015.<sup>3</sup>

**Figura 1.** Processos adaptativos da homeostase do cálcio durante a gestação.

A maior parte dos estudos com densitometria óssea feitos antes e depois de gestações demonstram diminuição discreta da densidade mineral óssea (DMO). Há um pequeno predomínio da reabsorção óssea e do aumento da calciúria sobre o principal mecanismo adaptativo de aumento da absorção intestinal de cálcio (Figura 2).<sup>1</sup>

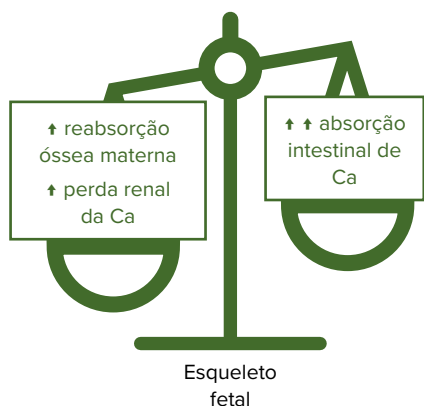
## Lactação

Durante os seis meses de amamentação exclusiva, cerca de 210 mg de cálcio são fornecidos diariamente para a fabricação de leite materno, o que corresponde a aproximadamente 37,8 g ao final desse período. Apesar de o valor total utilizado durante toda a lactação exclusiva ser muito próximo do que é fornecido em toda a gestação (37,8 g vs. 30 g), os estudos demonstram que a perda de DMO materna é em média o dobro da perda durante toda a gestação.<sup>2</sup>

Diferentemente da gestação, a absorção intestinal de cálcio e a calciúria retornam aos níveis pré-gestacionais, assim como a atividade da 1-alfa-hidroxilase renal. O principal mecanismo adaptativo da lactação é a reabsorção óssea materna, que é pré-programada, ou seja, ocorre independente da ingestão de cálcio nessa fase. O organismo materno é programado para ter grande absorção intestinal de cálcio durante os segundo e terceiro trimestres de gestação para criar as reservas que serão utilizadas durante a lactação (Figura 3).<sup>1</sup>

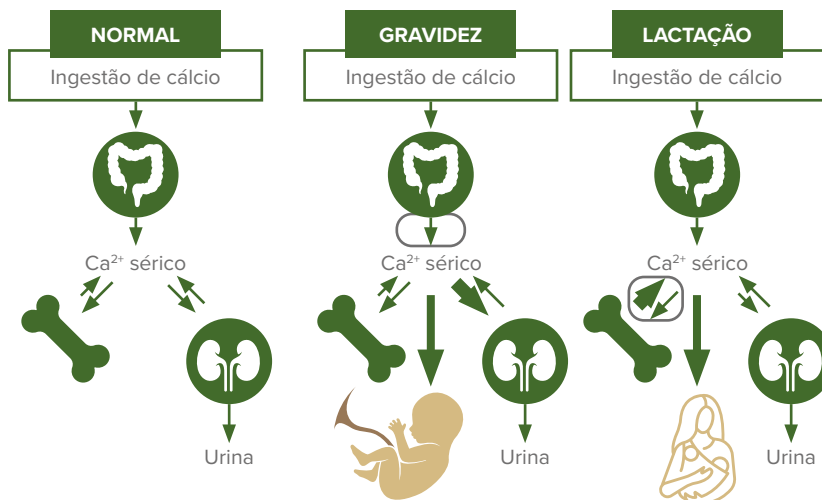
de cálcio. Esse processo é mediado pelo aumento da atividade da enzima 1-alfa-hidroxilase renal, como resposta ao aumento nos níveis de estradiol e da *parathyroid hormone — related protein* (PTH-rP), produzida por tecido mamário, placenta, miométrio, âmnio e paratireoides fetais (Figura 1). Como consequência, ocorre também aumento discreto da calciúria e da reabsorção óssea materna. Por outro lado, o PTH materno se encontra normal ou até mesmo suprimido.<sup>2</sup>

**Estudos com DMO antes da gestação e depois do parto = diminuição discreta da DMO**



Adaptada de Salles, 2016.<sup>4</sup>

**Figura 2.** Resultados dos estudos com DMO antes e depois de gestações.



Adaptada de Grizzo et al., 2015.<sup>3</sup>

**Figura 3.** Principais mecanismos adaptativos da homeostase do cálcio na gestação e na lactação.

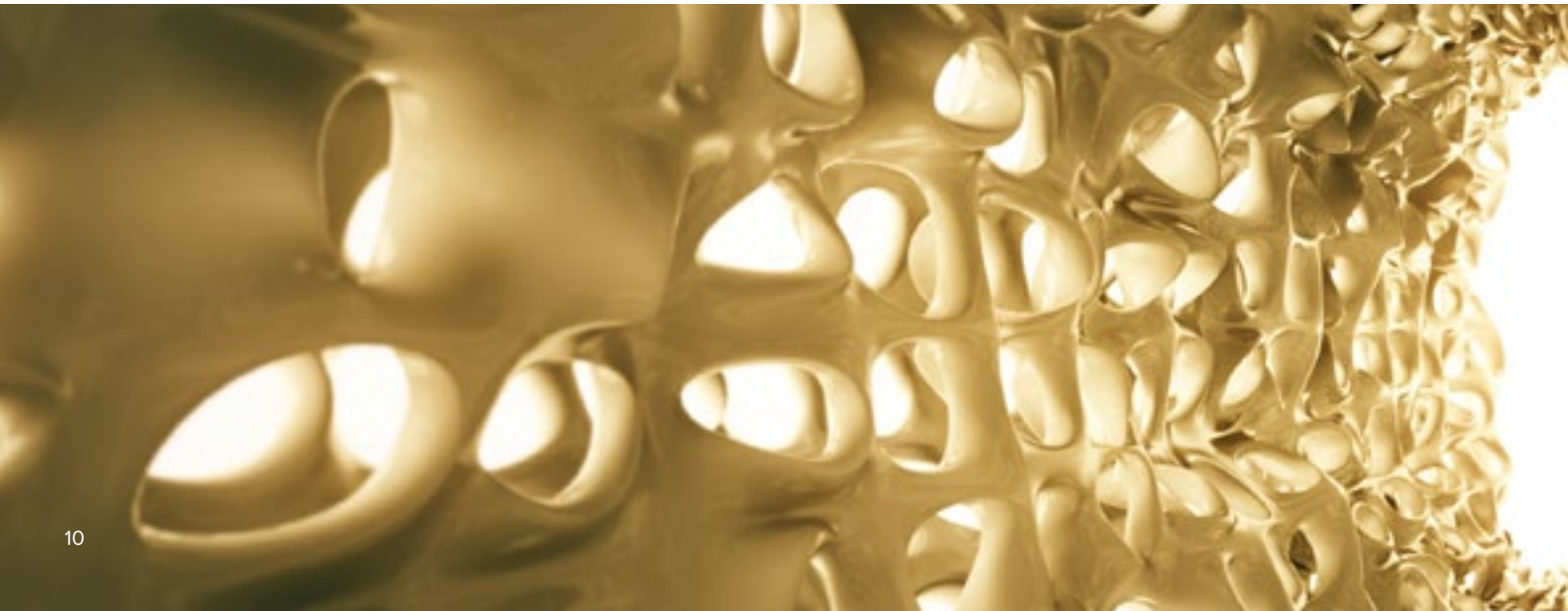
O reflexo de sucção do leite materno e a elevação da prolactina suprimem a produção de *gonadotrophin-releasing hormone* (GnRH), inibindo a liberação de gonadotrofinas hipofisárias e a função ovariana, com consequente queda nos níveis do estradiol (Figura 4A). Concomitantemente, o PTH-rP produzido pelo tecido mamário atinge níveis cerca de mil vezes superior aos da gestação (Figura 4B).<sup>3</sup>

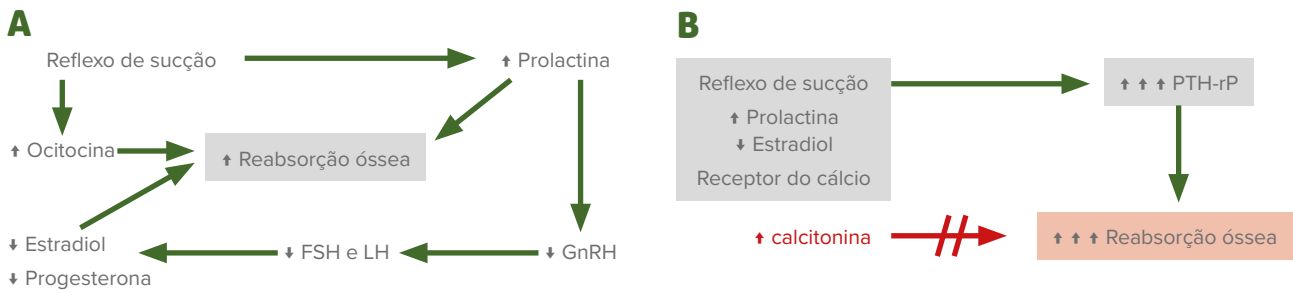
O resultado do estado de hipoestrogenismo e do grande aumento de PTH-rP é a reabsorção óssea materna acelerada, o principal mecanismo de fornecimento de cálcio para o leite materno.<sup>1</sup> O processo é tão intenso que, além da reabsorção óssea tradicional mediada por osteoclastos, ocorre também um

mecanismo extra denominado “osteólise osteocítica”, no qual osteócitos atuam como osteoclastos e reabsorvem a matriz pericelular com expansão das lacunas, processo esse mediado pela PTH-rP (Figura 5).<sup>5</sup>

### Depois da lactação

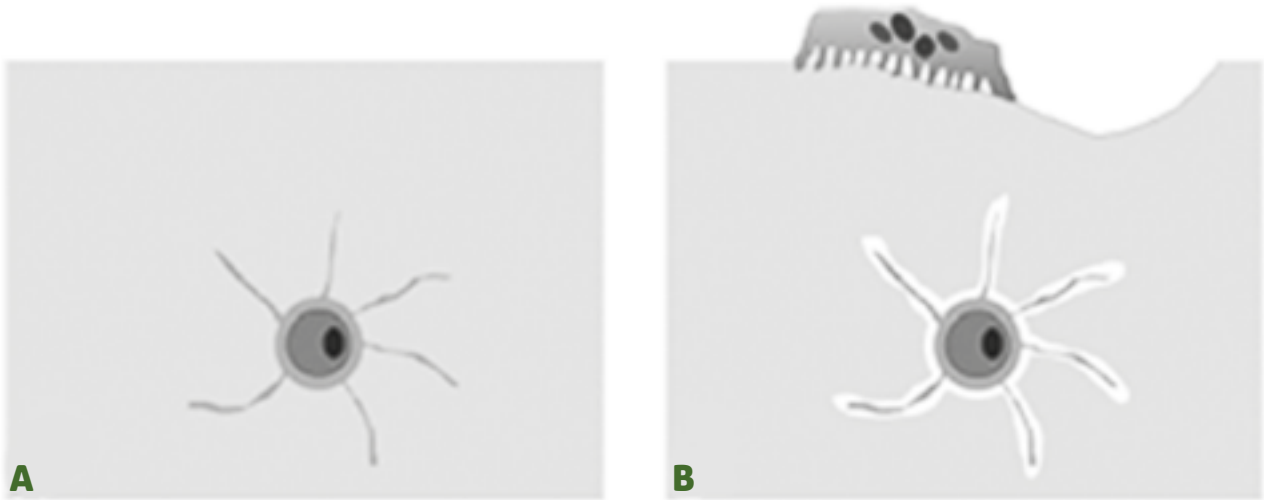
O desmame leva a queda da prolactina, reativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e aumento nos níveis de estradiol, sendo o retorno da menstruação um marco importante para o processo de recuperação óssea materna. De maneira concomitante, a normalização dos níveis de PTH-rP interrompe o processo de reabsorção óssea (Figura 6).





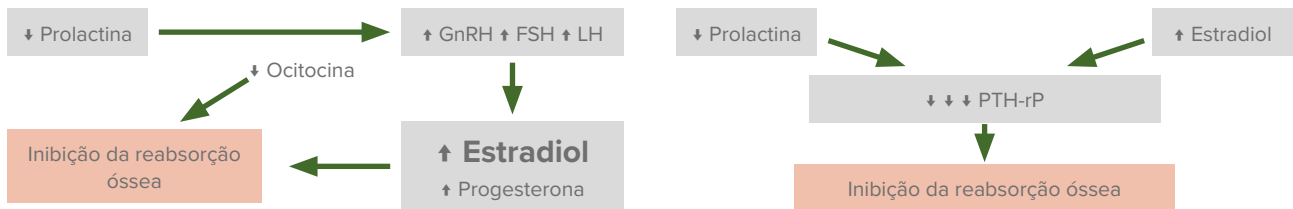
FSH, follicle-stimulating hormone; GnRH, gonadotrophin-releasing hormone; LH, luteinizing hormone; PTH-rP, parathyroid hormone — related protein. Adaptada de Grizzo et al., 2015.<sup>3</sup>

**Figura 4.** Reabsorção óssea mediada pelo hipoestrogenismo (A) e pelo aumento da PTH-rP (B).



Adaptada de Teti e Zallone, 2009.<sup>5</sup>

**Figura 5.** (A) Osso quiescente com osteócito cercado por sua lacuna e canaliculos. (B) Lactação com osso reabsorvido por osteoclasto e osteócito reabsorvendo de sua lacuna e espaços pericanalicular.



Adaptada de Grizzo et al., 2015.<sup>3</sup>

**Figura 6.** Processos adaptativos da homeostase do cálcio depois do desmame.



De maneira geral, os estudos com densitometria óssea mostram que a perda óssea induzida pela lactação é completamente revertida em 6 a 12 meses depois do desmame na maioria das mulheres.<sup>6</sup> O *trabecular bone score* (TBS) foi testado e não parece ser uma ferramenta útil para detectar as alterações da microarquitetura no período pós-parto.<sup>7</sup> Por outro lado, dois estudos com *high-resolution peripheral quantitative computed tomography* (HR-pQCT) demonstraram recuperação apenas parcial em algumas mulheres com amamentação prolongada,<sup>8,9</sup> entretanto esses déficits parecem ser compensados por alguns mecanismos adaptativos a longo prazo, tal como o incremento de resistência óssea secundário ao aumento do diâmetro transversal do fêmur.<sup>10</sup> Esses resultados são reforçados pela grande maioria dos estudos epidemiológicos feitos em mulheres no período pós-menopausa e que demonstram que a lactação desempenha papel neutro ou protetor em relação à saúde óssea e não aumenta a fragilidade óssea a médio e longo prazo, bem como do risco de fraturas.<sup>2</sup>

## Osteoporose associada a gestação/lactação

Entidade muito rara, com cerca de quatro a oito casos para cada milhão de gestações e ocorrência principalmente no terceiro trimestre de gravidez ou nas primeiras semanas de lactação, especialmente em primigestas. Caracteriza-se por dor intensa, causada por uma ou mais fraturas vertebrais em coluna torácica ou lombar. Na maior parte dos casos as alterações hormonais do ciclo gravídico atuam apenas como fatores estressores que desmascaram baixo pico de massa óssea ou doença óssea preexistente. Em alguns casos, as fraturas podem ocorrer em pacientes previamente hígdas, por mecanismos diretamente associados a gestação/lactação já descritos anteriormente. Outra apresentação clínica é a osteoporose transitória de quadril, que causa dor local, piora com sobrecarga e claudicação de marcha, geralmente autolimitada, mas que em alguns casos leva à fratura. As principais medidas terapêuticas em ambos os casos são o repouso no leito, a cessação da amamentação, a analgesia, o uso de colete ortopédico e a suplementação de cálcio e vitamina D. Algumas pacientes podem se beneficiar do uso de antirreabsorptivos ou de agentes anabólicos com intuito de melhora da dor e de aceleração da recuperação óssea.<sup>3</sup>

## Recomendações práticas

**Cálcio na gestação:** 1.500 mg/dia;<sup>11</sup> a absorção intestinal é o principal mecanismo adaptativo;

especialmente nos segundo e terceiro trimestres; formação das “reservas” para a lactação. (Suplementação de cálcio  $\geq$  1.000 mg/dia na gestação diminui a incidência de pré-eclâmpsia, especialmente em pacientes de alto risco).<sup>12</sup>

**Cálcio na lactação:** ingestão baixa ou aumentada não altera a magnitude da reabsorção óssea. A frequência e o tempo de lactação o fazem.<sup>2</sup>

**Vitamina D:** parece não aumentar a atividade da 1-alfa-hidroxilase renal durante a gestação. Deve ser suplementada por trazer possíveis efeitos benéficos maternos, fetais e neonatais. Recomenda-se dose de 1.500 a 2.000 IU/dia de vitamina D<sub>3</sub>, com o objetivo de se atingirem níveis séricos  $>$  30 ng/mL. Prefere-se o uso diário, visto que a metabolização placentária da vitamina D<sub>3</sub> pode aumentar o risco de hipercalcemia se a reposição for feita em bolus semanal ou mensal.

## Referências

1. Kovacs CS. Maternal Mineral and Bone Metabolism During Pregnancy, Lactation, and Post-Weaning Recovery. *Physiol Rev.* 2016;96(2):449-547.
2. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(4):795-826.
3. Grizzo FM, da Silva Martins J, Pinheiro MM, Jorgetti V, Carvalho MD, Pelloso SM. Pregnancy and Lactation-Associated Osteoporosis: Bone Histomorphometric Analysis and Response to Treatment with Zoledronic Acid. *Calcif Tissue Int.* 2015;97(4):421-5.
4. Salles JP. Bone metabolism during pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(2):163-8.
5. Teti A, Zallone A. Do osteocytes contribute to bone mineral homeostasis? Osteocytic osteolysis revisited. *Bone.* 2009;44(1):11-6.
6. Grizzo FMF, Alarcão ACJ, Dell' Agnolo CM, Pedroso RB, Santos TS, Vissoci JRN, et al. How does women's bone health recover after lactation? A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2020;31(3):413-27.
7. Grizzo FMF, de Andrade Pereira M, Marchiotti LBM, Guilhem F, da Silva Santos T, Dell' Agnolo CM, et al. The influence of lactation on BMD measurements and TBS: a 12-month follow-up study. *Osteoporos Int.* 2021;32(7):1351-8.
8. Björnerem Å, Ghasem-Zadeh A, Wang X, Bui M, Walker SP, Zebaze R, et al. Irreversible Deterioration of Cortical and Trabecular Microstructure Associated with Breastfeeding. *J Bone Miner Res.* 2017;32(4):681-7.
9. Brembeck P, Lorentzon M, Ohlsson C, Winkvist A, Augustin H. Changes in cortical volumetric bone mineral density and thickness, and trabecular thickness in lactating women postpartum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):535-43.
10. Wiklund PK, Xu L, Wang Q, Mikkola T, Lyytikäinen A, Völgyi E, et al. Lactation is associated with greater maternal bone size and bone strength later in life. *Osteoporos Int.* 2012;23(7):1939-45.
11. Wallace T, Weaver C, Alexander D, Boushey C, Dawson-Hughes B, Lappe J, et al. Calcium Plus Vitamin D Supplementation and Risk of Fractures: An Updated Meta-Analysis from NOF. *FASEB J.* 2015;29:738-7.
12. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD001059.

# HEADLINES

## Achiles Cruz Filho

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

### Short-term dose and duration-dependent glucocorticoid risk for cardiovascular events in glucocorticoid-naïve patients with rheumatoid arthritis

Ocon AJ, Reed G, Pappas DA, Curtis JR, Kremer JM. Ann Rheum Dis. 2021;80(12):1522-9.

Autores americanos da Universidade Rochester investigam risco cardiovascular de doses de glicocorticoide por período limitado em pacientes com artrite reumatoide *naïve* de glicocorticoide, considerando-se que o uso de glicocorticoide se associa com doença cardiovascular. Estudados 19.902 pacientes, o glicocorticoide foi usado por 6-12 meses. Ocorreram 1.106 eventos cardiovasculares, cuja incidência foi de 1,56 com dose de 5-9 mg/dia e de 1,91 com doses > 10 mg, sem aumento de risco com doses de 0-4 mg/dia. Os autores concluem que o uso de glicocorticoide por 6-12 meses em pacientes com artrite reumatoide *naïve* foi associado com aumento do risco cardiovascular quando se usou dose igual ou superior a 5 mg/dia, enquanto não se constatou aumento desse risco com dose igual ou menor que 4 mg/dia.

**Comentários** — Interessantemente, depois de mais de 70 anos da descoberta da ação dos glicocorticoides na

artrite reumatoide por Hench et al., nessa mesma cidade de Rochester ainda não se esgotaram informações sobre esses fármacos. Sabe-se que o glicocorticoide se associa com risco cardiovascular. O presente estudo confirma esse risco e informa que ele é claramente dose-dependente, que só surgiu a partir de 5 mg/dia e cresceu quando a dose foi igual ou superior a 10 mg/dia, quando usado por até 12 meses. Neste último esquema, o risco foi de 1,91, ou seja, quase dobrou. O glicocorticoide continua a ser o fármaco “mágico” em muitas situações na reumatologia, mas não podemos deixar de pensar no outro lado da moeda, ou seja, nos riscos, inclusive o cardiovascular. Em casos de artrite reumatoide mais ativa, o glicocorticoide pode servir de ponte para que medicamentos modificadores do curso da doença, inclusive biológicos, mostrem sua eficácia. Dessa maneira, doses podem ser reduzidas ou descontinuadas depois de um tempo limitado de uso.

### Impaired fertility in men diagnosed with inflammatory arthritis: results of a large multicentre study (iFAME-Fertility)

Perez-Garcia LF, Röder E, Goekoop RJ, Hazes JMW, Kok MR, Smeele HTW, et al. Ann Rheum Dis. 2021;80(12):1545-52.

Grupo holandês investiga impacto da artrite inflamatória na fertilidade masculina, um campo ainda pouco explorado, baseado em índice de fertilidade (número de filhos biológicos por homem), planejamento familiar e problemas de fertilidade e ausência de filhos. Foram estudados 628 homens que aceitaram preencher questionário a respeito. Homens com menos de 30 anos de idade tinham 1,32 filho, entre 31 e 40 anos, 1,60 filho, e com mais de 40 anos, 1,88 filho por homem em média. Homens com menos de 30 anos e entre 31-40 anos que decidiram não ter filhos e que informaram ter problemas de fertilidade (20,61%, 20,69% e 11,36%, respectivamente) mostravam maior percentual do que homens com mais de 41 anos. Isso foi estatisticamente

significativo. Os autores concluem que esse primeiro estudo que avalia fertilidade em homens com artrite inflamatória mostrou que homens no pico da idade reprodutiva tinham menor fertilidade, maior índice de ausência de filhos biológicos e mais problemas de fertilidade, e pensam ser urgente a realização de estudos para avaliar a causa disso.

**Comentários** — O presente estudo holandês (impressionante como a Holanda, com 17 milhões de habitantes, tem produção científica tão intensa) pesquisa e identifica a redução da fertilidade em homens com artrite inflamatória. Este é um dado novo para nós que lidamos com pacientes do sexo masculino com artrite inflamatória.

## Role of ultrasound for assessment of psoriatic arthritis patients with fibromyalgia

Polachek A, Furer V, Zureik M, Nevo S, Mendel L, Levartovsky D, et al. Role of ultrasound for assessment of psoriatic arthritis patients with fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(12):1553-8.

Estudo israelense avalia papel do ultrassom para identificar a atividade da doença em pacientes com psoríase com fibromialgia, com base no estudo de 156 casos consecutivos de artrite psoriásica. Escore do ultrassom se baseou na soma de escore semiquantitativo, incluindo sinovite, tenossinovite e entesite. Esse escore foi definido por especialista em ultrassom, cego para dados clínicos. Critérios de classificação de fibromialgia foram aqueles de 2016. Detectou-se que 42 pacientes com diagnóstico concomitante de artrite psoriásica e fibromialgia, comparados com 114 casos de psoríase sem fibromialgia, tinham maiores índices de atividade da artrite psoriásica. Pacientes com as duas doenças associadas

mostravam escores aumentados de psoríase e artrite psoriásica. A fibromialgia foi significativamente associada com maiores escores clínicos, mas não com escores do ultrassom.

**Comentários** — O presente estudo, publicado na *Ann Rheum Dis*, mostra que o ultrassom articular mostrou valor significativamente aumentado nos casos de artrite psoriásica com fibromialgia comparado por escores clínicos, propiciando um recurso para melhor avaliação da atividade da doença nesses casos. Esse dado pode ser de valia em definir a origem da dor, se decorrente da inflamação articular, da fibromialgia ou de ambas. Essa definição orientará o reumatologista na decisão terapêutica.

## Erosive Hand Osteoarthritis: Incidence and Predictive Characteristics Among Participants in the Osteoarthritis Initiative

McAlindon TE, Driban JB, Roberts MB, Duryea J, Haugen IK, Schaefer LF, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(11):2015-24.

Estudo americano pesquisa a osteoartrite erosiva das mãos, incidência e características preditoras entre participantes do grupo Osteoarthritis Initiative. Foram avaliados 3.365 indivíduos sem osteoartrite erosiva, por 48 meses, considerando-se os fatores de risco, como idade avançada, sexo feminino, maior gravidade da osteoartrite, perda da espessura cortical e pinçamento do espaço articular. Do total, 86 casos (2,6%) desenvolveram osteoartrite erosiva, os quais mostravam maior progressão radiográfica com pinçamento do espaço articular e perda da espessura cortical. Dados foram ajustados por idade, sexo, raça, índice de massa corporal e gravidade. Concluiu-se que osteoartrite erosiva das mãos é mais comum em mulheres idosas

e é fortemente associada com gravidade da lesão articular. Indivíduos que desenvolveram a doença tinham ossos mais finos antes da eclosão da doença, mostrando que a osteoartrite erosiva é uma desordem da fragilidade do esqueleto.

**Comentários** — Fatos trazidos por esse estudo são de alguma maneira surpreendentes, como a relação da osteoartrite erosiva com fragilidade do esqueleto, considerando que essa fragilidade seria um fator causal. A ideia vigente é de que a osteoartrite seja uma doença basicamente da cartilagem articular. A hipótese de a estrutura óssea mais frágil estar relacionada à osteoartrite erosiva é um fato novo a ser confirmado por estudos posteriores. De qualquer maneira, o conceito está lançado.

## Differences in the Oral Microbiome in Patients With Early Rheumatoid Arthritis and Individuals at Risk of Rheumatoid Arthritis Compared to Healthy Individuals

Kroese JM, Brandt BW, Buijs MJ, Crielaard W, Lobbezoo F, Loos BG, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(11):1986-93.

Grupo holandês investiga diferenças no microbioma da boca em pacientes com artrite reumatoide inicial ou risco para artrite reumatoide a partir da ideia de que a doença poderia originar-se na mucosa oral. Foram estudados três grupos com 50 participantes cada. O primeiro tinha artrite reumatoide inicial, o segundo mostrava risco de artrite reumatoide (pacientes com artralgia e fator reumatoide positivo) e o terceiro era de indivíduos saudáveis. Eles foram submetidos a exame periodontal e composição microbiana de placa subgingival, saliva e cobertura da língua, e os dados foram comparados entre os grupos. A avaliação periodontal nos três grupos não mostrou diferença. A análise microbiana se mostrou com significativa diferença na composição da saliva e na cobertura da língua, mas não na

placa subgingival. Na saliva, havia *Prevotella* e na saliva e na língua foi encontrada *Veillonella*, mas não em indivíduos saudáveis, o que sugere associação entre microbioma oral e eclosão da artrite reumatoide.

**Comentários** — A ideia de que bactérias da boca possam estar relacionadas à etiopatogenia da artrite reumatoide não é nova. Até então, a mais citada tem sido a *Porphyromonas gingivalis*, a única bactéria que pode produzir peptídeos citrulinados. Agora surgem mais essas duas bactérias com possível papel etiopatogênico na artrite reumatoide. Microbiomas da boca e do intestino parecem estar presentes nesse labirinto, que é a origem e a causa da artrite reumatoide.

## The Value of Magnetic Resonance Imaging for Assessing Disease Extent and Prediction of Relapse in Early Peripheral Spondyloarthritis

Renson T, Carron P, De Craemer AS, Deroo L, de Hooge M, Krabbe S, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(11):2044-51.

Trabalho norueguês investiga valor da ressonância magnética (RM) para avaliação da doença e predição de recorrência na espondiloartrite periférica. Foram estudados 32 pacientes com espondiloartrite e acometimento de membros inferiores, determinado pelo exame clínico e de ultrassom, num grupo de casos em remissão induzida por *anti-tumor necrosis factor* (anti-TNF). Constatou-se que derrame articular e entesite ao exame clínico se correlacionaram com a RM. Além disso, envolvimento subclínico foi constatado pela RM, especialmente em articulações do tornozelos e êntese do calcanhar. Escores de inflamação foram marcadamente reduzidos nas articulações acometidas subclínicamente e nas ênteses versus articulações clinicamente acometidas. Enquanto 80% das articulações envolvidas na fase basal não mostravam derrame nos casos de remissão pelo anti-TNF, duas de cada três

ênteses apresentavam inflamação residual. Além disso, pacientes com espondiloartrite que mostraram *flares* depois de descontinuação do tratamento apresentavam mais inflamação nos tecidos moles das ênteses pela RM do que aqueles que se mantiveram sem *flares* depois da retirada do anti-TNF. Os autores concluem que a entesite residual é menos responsiva ao anti-TNF e é indicativa da necessidade de terapia contínua.

**Comentários** — Já nos é bem conhecida a refratariedade das entesites na espondiloartrite aos tratamentos, inclusive biológicos. Esse dado é confirmado por esse estudo norueguês que sugere que se mantenha um tratamento contínuo, ou seja, não descontinuar o anti-TNF nos casos de entesite persistente. Entesite do calcâneo é limitante; pacientes se queixam muito.

## Neuropathic pain in knee osteoarthritis

Güngör Demir U, Demir AN, Toraman NF. *Adv Rheumatol.* 2021 Nov 7;61(1):67.

Um estudo turco publicado na *Adv Rheumatol* avalia a dor neuropática na artrose do joelho. Estudo visa investigar a relação entre dor neuropática da osteoartrite de joelho com composição corporal, índices antropométricos, atividade física e qualidade de vida. Foram estudados 200 pacientes com idade entre 50-70 anos, divididos em dois grupos: no grupo 1 eram 98 casos sem dor neuropática, no grupo 2 eram 102 pacientes com dor neuropática. A dor tinha maior duração no grupo 1, o índice de massa corporal (IMC) era de 31,9 e 30,1 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente, e o índice de dor WOMAC se mostrou mais desfavorável no grupo 1. Os autores concluem que metade dos pacientes com osteoartrite de joelho tinha dor neuropática, que foi

associada com maior duração dos sintomas, idade mais avançada, menor nível educacional, maior IMC, mais alterações radiológicas, mais baixa qualidade de vida e menor estabilidade corporal.

**Comentários** — Já se sabe que a dor da osteoartrite do joelho pode ter outros componentes que não simplesmente das alterações articulares. No dia a dia verifica-se que alguns pacientes sentem mais dor da osteoartrite que outros. A dor neuropática é um componente presente na metade desses casos, segundo o trabalho mencionado. Há que se considerar esse fator no tratamento da dor desses pacientes (pregabalina, duloxetine, gabapentina).

## The efficacy of low dose short-term prednisone therapy for remission induction in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients

Stacy JM, Greenmyer JR, Beal JR, Sahnoun AE, Diri E. *Adv Rheumatol.* 2021 Aug 9;61(1):50.

Nesse outro trabalho publicado na *Adv Rheumatol*, autores americanos testam e descrevem a eficácia de dose baixa de prednisona e por pouco tempo em pacientes com artrite reumatoide de diagnóstico recente, partindo das recomendações do American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) para uso de corticoides em artrite reumatoide, que o indicam em “*flares* e como ponte para um medicamento modificador do curso da doença (MMCD)”. Foram estudados prontuários de 201 pacientes num centro comunitário de Dakota do Norte, os quais foram tratados com até 10 mg de prednisona por até seis meses. A resposta ao tratamento foi avaliada pelo *disease activity score 28* — velocidade de hemossedimentação (DAS28-VHS) e critérios do EULAR. A dose média de prednisona foi de 8 mg/dia, e a média da duração desse tratamento foi de 42,2 dias. A atividade da doença melhorou significativamente a partir do período basal: articulações dolorosas, edemaciadas

e escala visual analógica de dor. Pelos critérios EULAR de resposta, 69,7% dos pacientes mostraram boa resposta e 20,4%, resposta moderada, sendo que 54,2% alcançaram remissão. Os autores concluem que prednisona em monoterapia e baixa dose melhorou a maioria dos casos recém-diagnosticados de artrite reumatoide.

**Comentário** — Dados do presente estudo de alguma maneira se juntam àqueles do grupo de Rochester comentado anteriormente, mostrando risco cardiovascular da prednisona na artrite reumatoide. Nessa publicação, chama a atenção o fato de que a prednisona foi usada só por 42,2 dias em média, e mesmo assim induziu remissão em mais da metade dos casos, o que deve ser atribuído ao MMCD usado de maneira associada. Também chama a atenção a prednisona em monoterapia, ou seja, sem anti-inflamatório não hormonal associado. Fica reforçada, pois, a boa indicação de prednisona em artrite reumatoide precoce, como ponte para uso do MMCD, conforme recomendações ACR/EULAR.

## Chronic Pain and Assessment of Pain Sensitivity in Patients With Axial Spondyloarthritis: Results From the SPARTAKUS Cohort

Mogard E, Olofsson T, Bergman S, Bremander A, Kristensen LE, Olsen JK, et al. *J Rheumatol.* 2021;48(11):1672-9.

Grupo sueco, em trabalho publicado no *J Rheumatol*, avalia a dor crônica e a sensibilidade à dor em pacientes com espondiloartrite axial, procurando diferenciá-la da espondiloartrite não radiográfica. Foram estudados 120 casos de espondiloartrite axial e 55 casos de espondiloartrite axial não radiográfica com dor difusa e nenhuma diferença pelos questionários ou algometria entre os dois grupos. Limiar de dor reduzido foi associado a: mais longa duração dos sintomas, pior *ankylosing spondylitis disease activity score* — proteína C reativa (ASDAS-PCR), pior *Bath ankylosing spondylitis metrology index* (BASMI) e pior índice de entesites, *Maastricht AS enthesitis score* (MASES), assim como fadiga, ansiedade, não aceitação da dor e qualidade de vida. Os autores suecos concluem que dor é comum em espondiloartrite axial, com nenhuma

diferença entre espondiloartrite axial e espondiloartrite axial não radiográfica. Os dois grupos têm carga de dor maior e demandam abordagem para isso, independente do grupo subgrupo de espondiloartrite axial.

**Comentário** — Conhecemos o quanto alguns pacientes com espondiloartrite axial se queixam de dor constante, mesmo quando parâmetros laboratoriais indicam melhora ou remissão. Aqui, como na osteoartrite de joelhos, em trabalho comentado acima, a dor não se relaciona unicamente à atividade da doença, entrando outros fatores em sua gênese. Reumatologista deve saber abordar tais casos, mais desafiadores, inclusive conversando mais com paciente para identificar seus conflitos, sentimentos e resistência. Continuo pensando que temos que tratar do corpo e da alma dos pacientes.

## Higher Serum Urate Levels Are Associated with an Increased Risk for Sudden Cardiac Death

Colantonio LD, Reynolds RJ, Merriman TR, Gaffo A, Singh JA, Plante TB, et al. Higher Serum Urate Levels Are Associated with an Increased Risk for Sudden Cardiac Death. *J Rheumatol.* 2021;48(11):1745-53.

Extenso grupo de pesquisadores americanos investiga se níveis mais altos de ácido úrico no soro se relacionam com morte súbita cardíaca ou doença coronariana. Uricemia foi medida em 840 participantes, havia sido medida em 235 participantes que tiveram morte súbita e em 851 com doença coronariana. Casos com elevados níveis de ácido úrico eram em geral de pacientes mais velhos, do sexo masculino e negros. Constatou-se que morte súbita cardíaca foi maior em participantes com mais de 65 anos de idade, sem diabetes e entre indivíduos brancos ou negros. Não houve diferença significativa quanto à incidência de doença coronariana. Os autores concluem que níveis séricos elevados

de ácido úrico foram associados com maior risco de morte súbita cardíaca, mas não de doença coronariana incidente.

**Comentários** — O presente estudo enfatiza consequências cardiovasculares da hiperuricemia. Curiosamente, esta não se relacionou com doença coronariana, mas com morte súbita cardíaca, em indivíduos com mais de 65 anos de idade. Outros estudos sugerem, entretanto, que a hiperuricemia pode estar associada à doença coronariana, confirmando maior risco de morte nesses casos (Wu et al. *Int J Cardiol.* 2016 Jun 15;213:4-7). De qualquer maneira, é mais um item a ser valorizado nos pacientes hiperuricêmicos.

Revisão

# Uveíte e reumatologia

**Ana Luiza Fernandes Ottoni Porto**

Acadêmica de Medicina na Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

**Fernanda Belga Ottoni Porto**

Médica Oftalmologista na Inret Clínica e Centro de Pesquisa de Belo Horizonte

**Samuel Cesar Viana Turqueti**

Acadêmico de Medicina na UFJF

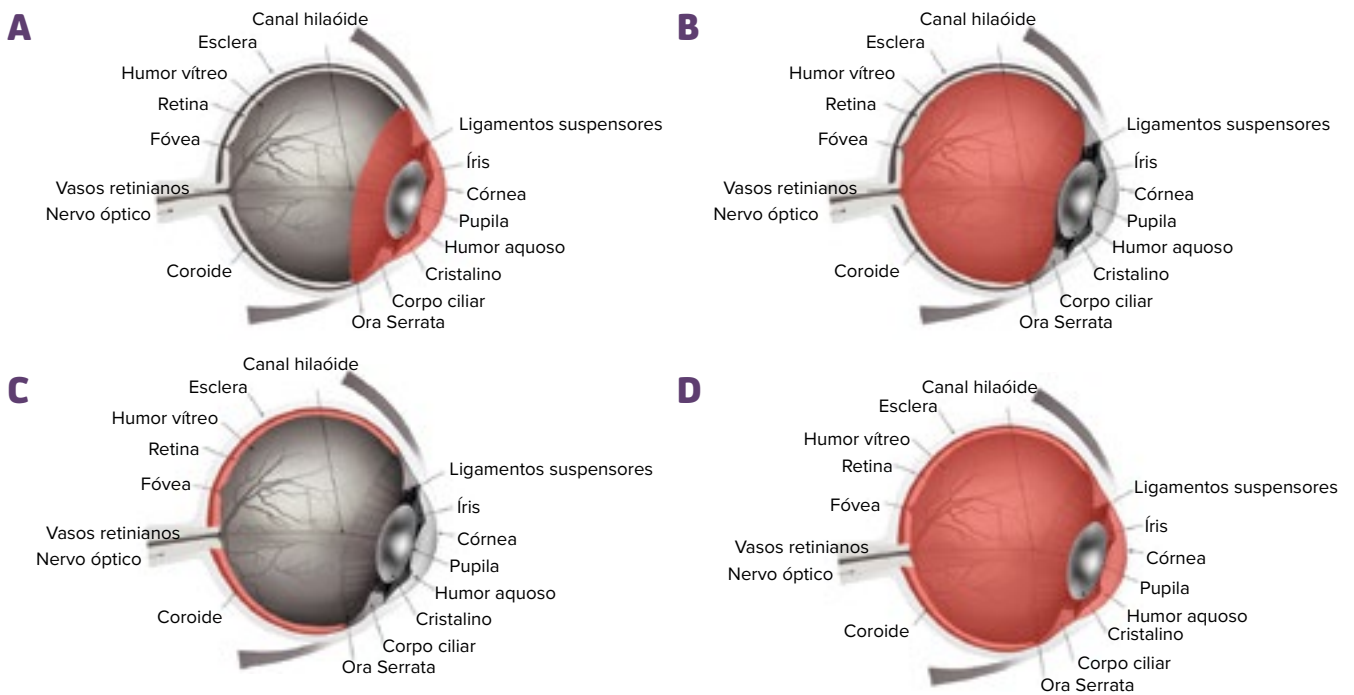
O termo “úvea” deriva do latim, da palavra usada para “uva”, e foi descrito por um anatomista romano que, ao descascar as camadas externas do olho humano (córnea e esclera), observou que a estrutura tinha um aspecto de uva (compreende íris, corpo ciliar e coroide).

A uveíte tem uma prevalência de 1:1000, havendo várias formas episódicas. Apesar da raridade relativa, esse acometimento contribui para aproximadamente a mesma taxa de morbidade visual que a degeneração macular relacionada à idade ou a retinopatia diabética, que são duas doenças muito mais prevalentes e causas comuns de perda visual. Entretanto a retinopatia diabética e a degeneração relacionada à idade afetam indivíduos idosos, enquanto a uveíte acomete pacientes jovens, na faixa de idade em que o paciente é economicamente ativo, o que representa um impacto econômico importante na sociedade.

Qualquer porção da úvea pode inflamar, e essa inflamação pode envolver as estruturas adjacentes (Figura 1). A classificação anatômica das uveítes em

“anterior”, “intermediária”, “posterior” e “pan-uveíte” é essencial. Deve-se lembrar que o sítio primário da inflamação e as complicações da inflamação precisam ser diferenciados. O edema macular é uma complicação frequente de vários tipos de uveíte e não indica o acometimento posterior, sendo este caracterizado como uma inflamação da retina e coroide, que pode resultar em edema macular. Os quatro tipos de uveíte podem estar relacionados a várias outras complicações. Curiosamente, o termo “*pars planitis*” é usado para um subtipo de uveíte intermediária, caracterizada por *snow bank* e *snow balls*, com ou sem outras alterações.

A uveíte pode também ser classificada quanto a início, duração e curso (Tabela 1), gravidade (Tabela 2) e grau de atividade (Tabela 3). Essas classificações são úteis para testes clínicos e para a prática clínica, mas muito trabalho precisa ainda ser feito para definir melhor as vasculites oculares, as uveítes associadas à artrite idiopática juvenil (AIJ), as doenças associadas a *human leukocyte antigen B27* (HLA-B27) e as uveítes relacionadas à esclerose múltipla.



**Figura 1.** Classificação anatômica da uveíte.

**A,** uveíte anterior: definida como inflamação da íris e/ou corpo ciliar.

**B,** uveíte intermediária: é diagnosticado se a retina e/ou coróide estão inflamadas.

**C,** uveíte posterior: é diagnosticado se a retina e/ou coróide estão inflamadas.

**D,** panuveíte: é diagnosticado se houver inflamação na úvea anterior, no humor vítreo e na retina ou coróide. Também é possível ter uveíte anterior e intermediária se a retina e a coróide não estiverem envolvidas ou uveíte intermediária e posterior se a inflamação na câmara anterior for mínima ou inexistente.

**Tabela 1.** Definição quanto o aparecimento, duração e evolução da uveíte

	Categoria	Comentário
Aparecimento	Súbito	-
	Insidioso	
Duração	Limitada	Menos de 3 meses
	Persistente	Mais de 3 meses
Evolução	Aguda	Episódio caracterizado por aparecimento súbito e duração limitada
	Recorrente	Episódios repetidos separados por períodos de inatividade sem tratamento de mais de 3 meses de duração
	Crônica	Uveíte persistente com recidiva em menos de 3 meses depois de descontinuação do tratamento

**Tabela 2.** Graduação da celularidade da câmara anterior

Celularidade da câmara anterior		Flare**		Haze vítreo		
Classificação	Células por campo*	Classificação	Descrição	Pontuação	Descrição	Achados clínicos
0	Menos que 1	0	Nenhuma	0	Ausente	Nenhum
0,5+	1-5	1+	Leve	1	Mínima	Polo posterior claramente visível
1+	6-15	2+	Moderada (detalhes da íris e da lente claros)	2	Leve	Detalhes do polo posterior ligeiramente apagados
2+	16-25	3+	Marcada (íris e detalhes da lente turvos)	3	Moderada	Detalhes do polo posterior muito opacos
3+	26-50	4+	Intensa (fibrina ou aquoso congelados)	-	-	-
4+	Mais que 50	-	-	-	-	-

\* O tamanho do campo é um feixe de luz de 1 × 1 mm.

\*\* Flare é a difração do feixe da lâmpada de fenda causada pelo aumento de proteínas na câmara anterior que resulta quando a barreira aquosa do sangue é rompida, como ocorre na uveíte anterior.

**Tabela 3.** Terminologia da atividade de uveíte

Termo	Definição
Inativa	Grau 0 de células
Piora da atividade	Aumento de duas etapas no nível de inflamação (por exemplo, células na câmara anterior, <i>haze</i> vítreo) ou aumento do grau 3+ para 4+
Melhora da atividade	Diminuição de duas etapas no nível de inflamação (por exemplo, células da câmara anterior, <i>haze</i> vítreo) ou diminuição para grau 0
Remissão	Doença inativa por mais de três meses depois da descontinuação de todos os tratamentos para doenças oculares

## A interface da uveíte com outras especialidades se justifica pela associação com doença sistêmica. Além disso, muitas formas são imunomediadas e respondem aos imunossuppressores, que estão fora da expertise da maioria dos oftalmologistas

A interface da uveíte com outras especialidades se justifica pela associação com doença sistêmica. Além disso, muitas formas são imunomediadas e respondem aos imunossuppressores, que estão fora da expertise da maioria dos oftalmologistas. As categorias diagnósticas são amplas e foram listadas na tabela 4. O quadro 1 traz os diagnósticos que associam artrite e uveíte. Algumas formas específicas de uveítes são descritas na tabela 5. Na tabela 6 foi listado um glossário de termos frequentemente usados pelos especialistas em uveítes.

**Tabela 4.** Categorias diagnósticas

Categorias amplas de doenças associadas a uveítes	Comentários
Infecções	Incluem vírus como VHS, VVZ e CMV; sífilis, toxoplasmose e tuberculose, entre outras infecções
Síndrome mascarada	Inclui linfoma de células B, leucemia e descolamento de retina
Reações medicamentosas	Ver tabela 1
Síndromes oculares	Incluem coriorretinopatia de <i>Birdshot</i> , <i>pars planitis</i> , epiteliopatia pigmentar placóide multifocal aguda e coroidite multifocal com pan-uveíte
Doenças sistêmicas imunomediadas	Ver tabela 1, além disso inclui esclerose múltipla, nefrite túbulo-intersticial com uveíte e síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
Trauma	Trauma penetrante pode causar oftalmia simpática, trauma cirúrgico como em cirurgia de catarata geralmente causa alguma inflamação autolimitada
Idiopática	Também chamada de uveíte primária ou indiferenciada; provavelmente o diagnóstico mais comum em um quadro clínico de uveíte

VHS, herpes simples; VVZ, varicela-zoster; CMV, citomegalovírus.

**Quadro 1.** Diagnósticos que associam artrite e uveíte

Reação adversa ao medicamento Espondilite anquilosante Síndrome de Behçet Síndrome de Blau e outras síndromes autoinflamatórias Doença de Chron AIJ Doença de Kawasaki e raramente outras formas de vasculite Doenças de Lyme	Artrite psoriásica Artrite reativa Policondrite recidivante Febre reumática Síndrome de Sweet Lúpus eritematoso sistêmico Retocolite ulcerativa Doença de Whipple
--	--

AIJ, artrite idiopática juvenil.

Tabela 5. Algumas formas específicas de uveítes

Diagnóstico	Comentários
Síndrome de Behçet	Tipicamente uma pan-uveíte bilateral, recorrente e potencialmente causadora de cegueira, associada à vasculite retiniana
Coriorretinopatia de <i>Birdshot</i>	Uveíte crônica, bilateral intermediária e posterior fortemente associada ao antígeno leucocitário humano (HLA) A29 e frequentemente tratada por imunossupressão crônica
Síndrome de Blau	Uma forma autossômica dominante muito rara de uveíte associada a mutações no domínio de ligação de nucleotídeos de NOD2, um gene que codifica um componente importante do sistema imunológico inato que reconhece a parede celular bacteriana
Relacionada ao HLA-B27	Tipicamente uveíte anterior, de início súbito, autolimitada (regredir em três meses), recorrente e unilateral. A maioria das uveítes de qualquer causa é anterior e 50% das uveítes anteriores com início súbito são HLA-B27-positivas, a maioria das quais tem alguma forma de espondiloartrite; geralmente pode ser tratada com corticoides tópicos
Idiopática	O diagnóstico mais comum na maioria dos casos clínicos de uveítes; o termo é usado para designar uma forma de uveíte que não se enquadra em um nicho diagnóstico; outros termos sugeridos incluem: “não classificável”, “indiferenciada” ou “primária” (em oposição à secundária a outra condição, como espondilite anquilosante)
Uveíte associada à AIJ	Tipicamente uma uveíte anterior bilateral, de início insidioso, crônica (durando mais de 3 meses), especialmente provável em pacientes com AIJ que têm uma forma de artrite oligoartrite de início precoce e FAN-positivo
<i>Pars planitis</i>	Forma relativamente comum de uveíte que geralmente começa insidiosamente e causa inflamação no humor vítreo, resultando em moscas volantes proeminentes (no entanto, a maioria dos pacientes com moscas volantes não tem <i>pars planitis</i> ); a doença é chamada em função da <i>pars plana</i> , uma área anatômica imediatamente posterior ao corpo ciliar e um local onde conecções leucocitárias são encontradas nessa doença
Linfoma intraocular primário	Uma forma muito rara de uveíte, geralmente ocorrendo em indivíduos com mais de 45 anos de idade, apresentando células bilaterais no humor vítreo, às vezes com infiltrados sub-retinianos e frequentemente em associação com linfoma do sistema nervoso central
Sarcoidose	Uma forma de uveíte com apresentações altamente variadas — de uveíte anterior a vasculite retiniana — com ou sem lesões coriorretinianas; a inflamação ocular e a doença pulmonar são as duas manifestações iniciais mais comuns da sarcoidose
Sífilis	A sífilis secundária tardia ou terciária faz parte do diagnóstico diferencial de qualquer paciente com uveíte
Síndrome TINU	Forma de uveíte principalmente anterior, bilateral, de aparecimento súbito, com uma quantidade variável de inflamação do humor vítreo. A doença tem uma associação extremamente forte com o HLA DRB1 * 0102; os pacientes com TINU estão típicos e sistematicamente doentes com febre, mialgias e artralgias, bem como uma taxa de sedimentação acentuadamente elevada
Tuberculose	Forma rara de uveíte nos Estados Unidos, mas uma forma muito comum de uveíte em países endêmicos para a doença; também é um diagnóstico muito difícil de confirmar, pois o organismo raramente é cultivado a partir do olho; o diagnóstico deve ser considerado se o paciente tiver um fator de risco para tuberculose ou se a doença não responder à imunossupressão, como corticoides orais
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada	Forma autoimune de uveíte com o antígeno desencadeador supostamente sendo a tirosinase; os pacientes são quase sempre asiáticos, americanos nativos ou falantes de espanhol; a uveíte é uma pan-uveíte grave bilateral com elevação retiniana serosa; os sintomas adicionais podem incluir dor de cabeça, meningismo e vitiligo
Doença de Whipple	Uma causa rara, mas tratável, de uveíte em associação com artrite; a apresentação no olho é geralmente em células no humor vítreo

AIJ, artrite idiopática juvenil; HLA-B27, *human leukocyte antigen B27*; FAN, fator antinuclear; TINU, *tubulointerstitial nephritis and uveitis*.

Tabela 6. Glossário de termos frequentemente usados por um especialista em uveíte

Termo	Significado
Ceratopatia em faixa	Deposição de cálcio no epitélio corneano; é um achado comum em uveítes associadas a AIJ
Edema macular cistoide	Uma complicação comum da uveíte que afeta a visão central e geralmente é tratada com uma injeção local de corticoide
Precipitados ceráticos	Aglomerados de células aderidas ao endotélio da córnea, vistas com um exame de lâmpada de fenda. Grandes aglomerados são chamados de “granulomatosos” e são vistos em doenças como sarcoidose, tuberculose e infecção por herpes-zoster
Sinéquias posteriores	Aderência da íris ao cristalino; é um achado inespecífico que, no entanto, é muito mais comum em algumas formas de uveíte (como a associada ao HLA-B27 ou na sarcoidose) do que em outras
Vasculite retiniana	Uma anormalidade dos vasos retinianos, como aumento da permeabilidade vascular; a vasculite retiniana é uma característica comum de muitas formas de uveíte e não se correlaciona bem com a ocorrência de vasculite sistêmica
Crítérios SUN	Sigla para <i>standardization of uveitis nomenclature</i> , um consórcio internacional que ajudou a definir termos relacionados com uveíte

AIJ, artrite idiopática juvenil; HLA-B27, *human leukocyte antigen B27*.

A heterogeneidade da uveíte tem muitas implicações. Em termos de diagnóstico diferencial, distinguir infecção de uma causa autoimune é obviamente crítico. Algumas infecções, como sífilis e tuberculose, podem ser muito variáveis em termos de apresentação ocular e devem entrar no diagnóstico diferencial. Algumas infecções mais comuns, como herpes simples, herpes-zoster, toxoplasmose e citomegalovírus, são causas importantes de uveíte. Muitas informações oriundas do exame do paciente com biomicroscopia e avaliação do fundo de olho, realizados pelo oftalmologista, são importantes para reforçar a suspeita de uma causa infecciosa. Da mesma forma, os pacientes que não respondem satisfatoriamente à terapia imunossupressora podem ter uma infecção que pode ter passado despercebida e merece ser reinvestigada. Além das infecções, dois outros diagnósticos não podem ser esquecidos: as síndromes

mascaras (linfoma de células B seria a mais comum) (Tabela 4) e as induzidas por drogas (Quadro 1).

Desafio relevante é compartilhar o tratamento do paciente com uveíte entre as especialidades, uma vez que somente o oftalmologista tem acesso à gravidade e ao grau de atividade da inflamação, dado importante de avaliação da resposta ao tratamento. Os oftalmologistas dominam o tratamento tópico, e em sua maioria se sentem confortáveis em usar corticoide sistêmico em doenças infecciosas comuns. O reumatologista tem papel fundamental no manejo da terapia sistêmica em pacientes com doenças inflamatórias oculares.

Reconhece-se o desafio de tratar uma doença que não pode ser monitorada de forma plena na clínica reumatológica. A cooperação e o compartilhamento de responsabilidades entre o reumatologista, o oftalmologista e o paciente são oportunidades para o sucesso terapêutico.

## Referências

- Jabs DA, Busingye J. Approach to the diagnosis of the uveitides. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(2):228-36.
- Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol*. 1990;14(5-6):303-8.
- Rosenbaum JT. Nibbling away at the diagnosis of idiopathic uveitis. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(2):146-7.
- Rosenbaum JT, Dick AD. The Eyes Have it: A Rheumatologist's View of Uveitis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(10):1533-43.
- Thorne JE, Suhler E, Skup M, Tari S, Macaulay D, Chao J, et al. Prevalence of Noninfectious Uveitis in the United States: A Claims-Based Analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Nov 1;134(11):1237-45.
- Zierhut M, Deuter C, Murray PI, et al. Classification of Uveitis – Current Guidelines. *Eur Opth*. 2007;77-8.

Caso clínico

# Calcinose extensa em paciente com dermatomiosite

## Aline Teixeira de Landa

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

## Ana Cláudia Guimarães Carvalho

Residente de Reumatologia do Hospital Universitário da UFJF

## Maria Cecília Dias Corrêa

Residente de Reumatologia do Hospital Universitário da UFJF

## Pedro Laurindo Fiorio Júnior

Residente de Reumatologia do Hospital Universitário da UFJF

## Renata Henriques de Azevedo

Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário UFJF

## Victória Dornelas Paz Carvalho

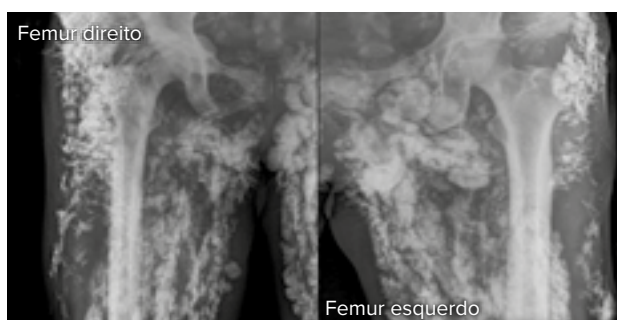
Residente de Reumatologia do Hospital Universitário da UFJF

## Viviane Angelina de Souza

Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da UFJF

Paciente do sexo feminino, com 55 anos de idade, diagnóstico de dermatomiosite desde 2013. À época, apresentara redução proximal de força muscular, elevação de enzimas musculares e lesões cutâneas características. Foi submetida a tratamento com metotrexato, leflunomida e pulsoterapia com metilprednisolona. Evoluiu com quadro de calcinose difusa (Figura 1), refratária a tratamento clínico com colchicina e alendronato, além de infecções secundárias recorrentes.

Atualmente está em uso de 150 mg/dia de azatioprina, 20 mg/dia de prednisona, 70 mg/semana de alendronato, 1 g/dia de colchicina, aguardando a liberação do rituximabe; há estabilização das lesões e a paciente está em acompanhamento com a equipe de cirurgia plástica para a programação de intervenção cirúrgica.



Arquivo pessoal dos autores.

**Figura 1.** Lesões de calcinose difusa em membros superiores e inferiores.

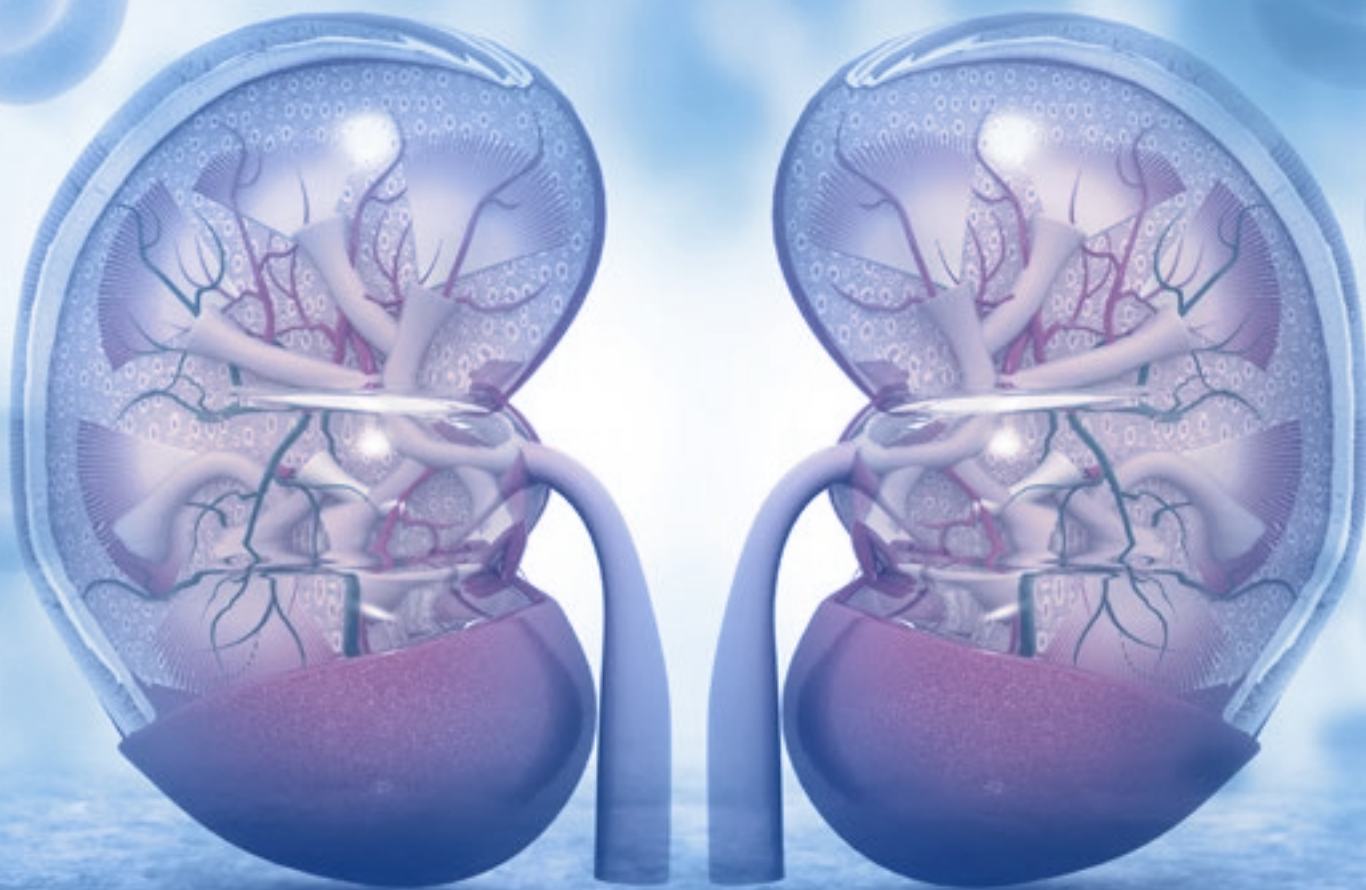
## Discussão

A calcinose cutânea se caracteriza por deposição anormal de cálcio em pele, tecido subcutâneo, músculo e fáscia muscular. É um marcador de dano cutâneo crônico na dermatomiosite, mais frequente na faixa etária pediátrica, na qual está presente em 10% a 70% dos casos. Nos adultos, está presente em cerca de 20% dos pacientes, podendo preceder o diagnóstico da miopatia ou se manifestar anos depois.

Em geral, o surgimento é mais comum entre o primeiro e o terceiro ano da doença. Os fatores de risco associados e tratamento adequado nos adultos são conflitantes, o que torna o manejo dessa condição um desafio até os dias atuais.

## Referências

1. Jiang W, Yang H, Li S, Tian X, Wang G. Clinical features, treatments and outcomes of calcinosis in adult patients with dermatomyositis: a single cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jun 18;60 (6):2958-62.
2. Shinjo SK, Souza FHC. Atualização na terapêutica da calcinose em dermatomiosite. *Rer Bras Reumatol*. 2013;53(2).



Caso clínico

# Síndrome de vasculite urticariforme hipocomplementêmica com envolvimento renal

Relato de caso

## Isabela Fernandes Rivelli Cardoso

Médica Residente em Clínica Médica do Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus (HMTJ)

## Luana Gerheim Machado

Preceptora de Reumatologia da Residência de Clínica Médica do Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus (HMTJ); Professora Adjunta da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (Suprema)

## Mayara Barros Sandy

Médica Residente em Clínica Médica do Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus (HMTJ)

## Introdução

A síndrome de vasculite urticariforme hipocomplementêmica (SVUH) é uma doença autoimune rara,<sup>1</sup> caracterizada por lesões urticariformes de duração prolongada, associada a hipocomplementemia e manifestações sistêmicas, como artralgia ou artrite, glomerulonefrite, uveíte ou episclerite, envolvimento pulmonar e dor abdominal recorrente.<sup>2</sup> É mais predominante em mulheres com pico de incidência em sua quarta década de vida.<sup>1</sup>

Apesar de a fisiopatologia da SVUH ainda não ser totalmente conhecida, acredita-se que a doença seja

mediada por imunocomplexos formados na corrente sanguínea e depositados na parede dos vasos de pequeno calibre. Os anticorpos anti-C1q estão envolvidos na formação desses imunocomplexos e na ativação da via clássica do complemento, com posterior degranulação de mastócitos, aumento da permeabilidade vascular e formação da urticária, caracterizada histologicamente por vasculite leucocitoclástica.<sup>2,3</sup>

O acometimento cutâneo está presente em 100% dos casos da SVUH e persiste por pelo menos seis meses.<sup>1</sup> Os aspectos clínicos consistem em urticária crônica, em que as lesões se diferenciam da urticária comum por terem uma maior duração (48-72 horas) e serem dolorosas, em queimação, podendo evoluir com hiperpigmentação residual.<sup>4</sup> Já o envolvimento renal ocorre em até 50% dos casos de SVUH e é geralmente leve em adultos, sendo mais grave na população pediátrica. As manifestações renais podem variar desde proteinúria leve ou hematúria microscópica até síndrome nefrótica, glomerulonefrite membranoproliferativa, ou glomerulonefrite rapidamente progressiva.<sup>1</sup>

## Relato de caso

Paciente do sexo feminino, 43 anos de idade, sem relato de comorbidades prévias, encaminhada para internação hospitalar devido a quadro de anasarca, hipertensão arterial de início recente e dispneia com piora progressiva. Ela relatava história de lesões urticariformes crônicas refratárias havia mais de um ano, tratadas sem sucesso com anti-histamínicos e omalizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti-imunoglobulina E (anti-IgE). Além do quadro cutâneo, a paciente também se queixava de poliartalgia e episódios de dor abdominal. Ao exame físico, apresentava edema importante em membros e palpebral, ascite e lesões urticariformes em face e extremidades.

Os exames laboratoriais mostravam creatinina sérica elevada (1,6 mg/dL) e síndrome nefrótica (proteinúria de 5,5 g/dia e albumina sérica de 2,8 g/dL). A análise de urina também revelou hematúria microscópica e leucocitúria. Os marcadores inflamatórios estavam elevados (proteína C reativa de 27,7 mg/L e velocidade de hemossedimentação de 45 mm/h), e constatou-se anemia normocítica normocrômica (hemoglobina [Hb] de 9,4 g/dL). A investigação imunológica — fator antinuclear (FAN), anticorpos anti-ds-DNA, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, pANCA, cANCA, anticorpo antimembrana basal glomerular (anti-MBG), fator reumatoide e crioglobulinas — foi negativa. As frações do complemento estavam baixas com C3 de 36 mg/dL (valor de referência [VR] de

67-149 mg/dL) e C4 de 4,4 mg/dL (VR de 10-38 mg/dL). Os testes para vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV) e vírus da imunodeficiência humana (HIV) foram negativos. Uma biópsia renal foi realizada, porém devido à gravidade do quadro e à suspeita inicial de nefrite lúpica, a paciente foi tratada empiricamente com pulsoterapia endovenosa com dose de 1 g/dia de metilprednisolona por três dias, seguida por dose de 1 mg/kg/dia de prednisona por via oral, além de hidroxiquina, evoluindo com rápida melhora das lesões urticariformes, poliartalgia e dor abdominal, e recuperação total dos parâmetros renais com o tempo. A biópsia renal demonstrou padrão de glomerulonefrite membranoproliferativa mediada por imunocomplexos com depósitos de IgG, IgM, C3 e C1q. A dose de corticoide foi reduzida progressivamente, e a paciente não apresentou recidivas do quadro cutâneo e renal até o momento.

Nesse contexto, foi estabelecido o diagnóstico de SVUH. De fato, a paciente preenchia ambos os critérios maiores, ou seja, urticária por mais de seis meses e hipocomplementemia, e três dos seis critérios menores, que eram artralgia, dor abdominal e envolvimento renal (glomerulonefrite).

## Discussão

Esse caso destaca a importância da SVUH como causa de glomerulonefrite mediada por imunocomplexos e como diagnóstico diferencial com outras doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES). Portanto, é importante que os médicos reconheçam essa condição para iniciar o tratamento apropriado precocemente a fim de evitar um pior prognóstico.

O diagnóstico da SVUH requer a presença de dois critérios maiores e pelo menos dois critérios menores (Quadro 1).<sup>1,3</sup>

### Quadro 1. Critérios diagnósticos para síndrome de vasculite urticariforme hipocomplementêmica

#### Critérios maiores (ambos são necessários)

Lesões urticariformes por período  $\geq$  6 meses  
Hipocomplementemia

#### Critérios menores

Vasculite leucocitoclástica na biópsia cutânea  
Artralgia ou artrite  
Uveíte ou episclerite  
Dor abdominal  
Anticorpo anti-C1q

Adaptada de Dominguez e Vigo, 2021.<sup>1</sup>

A diferenciação entre SVUH e LES pode ser difícil pelas similaridades de algumas manifestações clínicas e pelo perfil imunológico. Alguns estudos argumentam que a SVUH deve ser considerada uma entidade separada, enquanto outros sugerem que a SVUH e o LES pertencem ao mesmo espectro de doenças autoimunes, podendo a síndrome ser uma precursora ou mesmo uma apresentação atípica do lúpus. Além disso, os anticorpos anti-C1q podem estar presentes em 30% dos pacientes com LES, e 50% dos pacientes com SVUH apresentam positividade para os anticorpos antinucleares.<sup>1,5</sup>

Devido à raridade da doença, não existem diretrizes de tratamento, sendo este orientado de acordo com as manifestações clínicas e severidade do quadro. Os glicocorticoides são os agentes mais usados no tratamento da SVUH e levam à remissão do quadro cutâneo em mais de 80% dos casos. Imunossuppressores ou imunomoduladores podem

ser usados no manejo clínico de quadros sistêmicos, permitindo a redução da dose dos glicocorticoides. Séries e relatos de casos de pacientes com SVUH já descreveram o uso de metotrexato, hidroxicloroquina, azatioprina, ciclosporina, micofenato de mofetila, ciclofosfamida, agentes anti-IL1 e rituximabe.<sup>1-3,5,6</sup>

## Conclusão

A SVUH é uma doença autoimune rara, com envolvimento sistêmico e sintomatologia ampla e variável. As lesões urticariformes crônicas associadas à hipocomplementemia são essenciais para o diagnóstico. O acometimento renal chama a atenção por sua heterogeneidade,<sup>5</sup> variando desde quadros leves até glomerulonefrites com rápida deterioração renal.

O caso apresentado destaca os desafios para o diagnóstico da SVUH e as dificuldades de sua diferenciação com o LES.

## Referências

1. Dominguez B, Vigo R. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome associated with rapidly progressive glomerulonephritis: lessons for the clinical nephrologist. *J Nephrol.* 2021;34(3):953-7.
2. Santos MSF. Vasculite urticariforme hipocomplementêmica. In: Vasconcelos JTS. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. 1. ed. Barueri: Manole, 2019. pp.316-9.
3. Grotz W, Baba HA, Becker JU, Baumgärtel MW. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(46):756-63.
4. Pereira IA, Pereira RMR, Borba EF, Gonçalves CR, Yoshinari NY, Cossermelli W. Vasculite urticariforme hipocomplementêmica como primeira manifestação do lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Assoc Med Bras.* 1997;43(4):311-3.
5. Vallianou K, Skalioti C, Liapis G, Boletis JN, Marinaki S. A case report of hypocomplementemic urticarial vasculitis presenting with membranoproliferative glomerulonephritis. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):351.
6. Ion O, Oabrișcă B, Ismail G, Sorohan B, Bălănică S, Mircescu G, et al. Kidney Involvement in Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis Syndrome-A Case-Based Review. *J Clin Med.* 2020;9(7):2131.

Drogas em reumatologia

# Inibidores de Janus kinase

Revolução no tratamento das doenças articulares inflamatórias/ imunomediadas ou cautela?

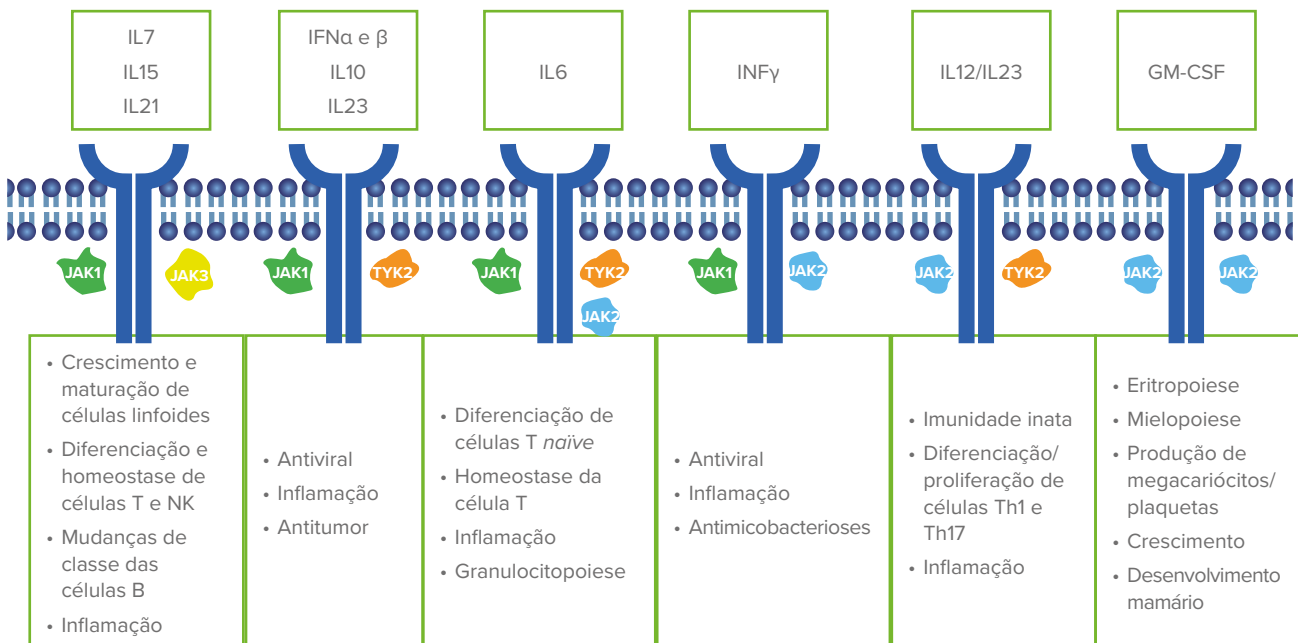
## Rina Dalva Neubarth Giorgi

Reumatologista da Associação Médica Brasileira (AMB) e da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR); Mestre em Reumatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Diretora do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual - Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE-Iamspe); Responsável pelo Ambulatório de Artrite Reumatoide desde 1995; Membro da Comissão de Artrite Reumatoide da SBR; Presidente da Academia Brasileira de Reumatologia (2020-2022)

As *Janus kinases* (JAK) são membros de uma família de proteínas *tyrosine kinase* (TYK) que facilitam a sinalização celular. A descoberta das vias JAK e de sua sinalização e sua transdução veio com as investigações sobre a sinalização dos interferons (IFNs) nos anos 1990.<sup>1,2</sup>

Nos mamíferos há quatro JAK que dividem quatro domínios maiores e que representam, em dímeros ou heterodímeros, diferentes citocinas e fatores de crescimento (Figura 1).

Muitos dos principais receptores que desencadeiam a ação de células imunes são ativados



GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*; IFN, interferon; IL, interleucina; NK, *natural killer*; JAK, *janus kinases*; Th, *T helper*; TYK2, *tirosina quinase 2*. Elaborada a partir de Ghoreschi et al., 2009;<sup>1</sup> Darnell et al., 1994;<sup>2</sup> Villarino et al., 2017.<sup>3</sup>

Figura 1. Domínios maiores das JAK em mamíferos.

via fosforilação de proteínas, que é mediada por TYK. Uma vez que o receptor de citocina interage com um ligante, como uma citocina ou fator de crescimento, as JAK associadas ao receptor são ativadas, levando à fosforilação da tirosina do receptor, que então leva à ativação de *signal transducers and activators of transcription* (STAT). Os STAT se translocam para o núcleo e modulam a transcrição de genes efetores. As respostas celulares à sinalização JAK/STAT podem assim incluir proliferação, diferenciação, migração, apoptose e sobrevivência celular.<sup>1-3</sup>

Os inibidores de JAK diferem em sua seletividade para isoformas de JAK específicas, sendo que no Brasil estão liberados o tofacitinibe, inibidor de JAK 1 e JAK 3, aprovado para o tratamento de artrite reumatoide, artrite psoriásica e retocolite ulcerativa, o baricitinibe, inibidor de JAK 1 e JAK 2, aprovado para o tratamento de artrite reumatoide, dermatite atópica e fases graves da covid-19, e o upadacitinibe, inibidor de JAK1 altamente seletivo, aprovado para o tratamento da artrite reumatoide.<sup>4-6</sup>

A eficácia dos inibidores de JAK em artrite reumatoide é bem marcante em pacientes em que houve

## A eficácia dos inibidores de JAK em artrite reumatoide é bem marcante em pacientes em que houve falha a metotrexato ou medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos convencionais e a diferentes biológicos

falha a metotrexato ou medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos convencionais e a diferentes biológicos. Foram realizados estudos consistentes e ensaios *head-to-head* (H2H) para o tofacitinibe (ORAL Strategy), o baricitinibe (RA-BEAN) e o upadacitinibe (SELECT-COMPARE), em comparação com o adalimumabe, todos depois de respostas inadequadas a metotrexato, sendo que houve também um estudo do upadacitinibe comparado ao abatacepte em pacientes que tiveram falha a biológico (SELECT-CHOICE). Esses estudos H2H mostraram não inferioridade do adalimumabe e, em alguns desfechos, superioridade na 12ª semana do protocolo em relação ao baricitinibe e ao upadacitinibe. Já no SELECT-CHOICE, o upadacitinibe também mostrou superioridade em alguns desfechos em 12 semanas. Mas o que mais se comenta na literatura e em mesas com especialistas são os resultados dos inibidores de JAK nos pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide inicial, em que pacientes virgens de metotrexato utilizaram inibidores de JAK versus metotrexato em monoterapia (Tabela 1) com resultados promissores. Esses dados sinalizam para a possibilidade do uso mais precoce dos inibidores de JAK para o tratamento da artrite reumatoide, à medida que o custo dessas medicações orais vão se tornando mais acessíveis. A Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) atualizou recentemente (*Advances in Rheumatology in press*) suas recomendações para indicação dos inibidores de JAK para aqueles pacientes com falha a dois regimes com MMCD sintéticos convencionais ou um MMCD biológico, em terapia combinada ou monoterapia, devendo se atentar ao uso naquela população com risco de eventos cardiovasculares maiores, eventos tromboembólicos e neoplásicos, incluindo pacientes com mais de 50 anos de idade, e especialmente aqueles com mais de 65 anos de idade, com fatores de risco tradicionais para doenças cardiovasculares (particularmente o tabagismo).

Antes do início da utilização dos inibidores de JAK, deve-se observar o mesmo rastreamento laboratorial e de imagem realizado para o uso dos agentes biológicos

**Tabela 1.** Inibidores de JAK versus metotrexato em monoterapia

Medicação Desfecho (monoterapia)	tofacitinibe/metotrexato ORAL-START	baricitinibe/metotrexato RA-BEGIN	upadacitinibe/metotrexato SELECT-EARLY
ACR50 na 24ª semana	46,6% vs. 26,6%	60% vs. 43%	60,3% vs. 33,4%
p <	0,001	0,01	0,001

ACR50, melhora de 50% no escore do American College of Rheumatology.

Elaborada a partir de Lee et al., 2014;<sup>7</sup> Fleischmann et al., 2017;<sup>8</sup> van Vollenhoven et al., 2020.<sup>9</sup>

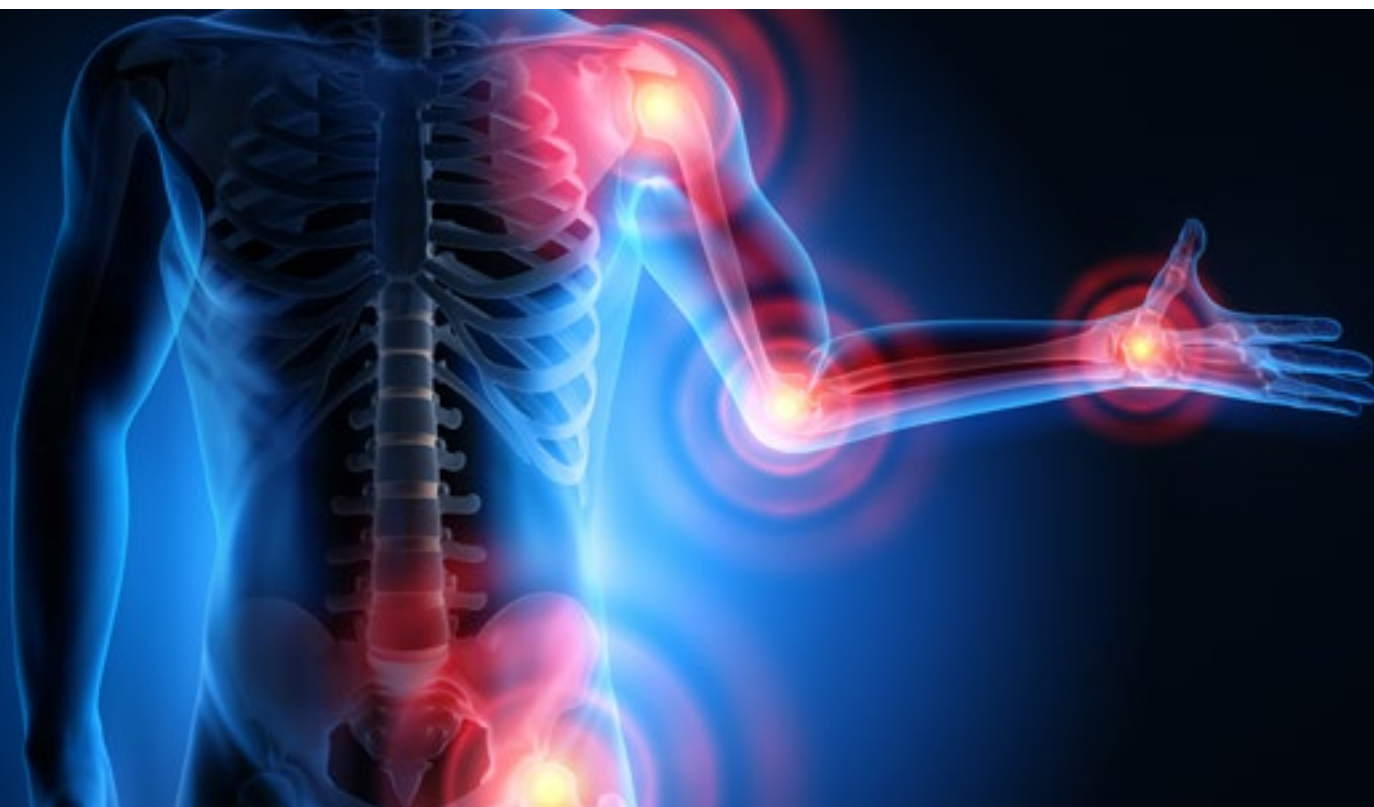
em geral. Além disso, é de vital importância uma história médica detalhada, principalmente relacionada aos efeitos adversos de importância: passado de herpes-zoster, antecedentes de trombose venosa profunda ou qualquer outro episódio de trombose, presença de diverticulite ou doença diverticular, tabagismo atual ou pregresso e presença de fatores de risco próprios para doença cardiovascular ou malignidades. Os inibidores de JAK devem ser evitados em pacientes com contagem absoluta de linfócitos  $< 500$  células/mm<sup>3</sup> ou contagem absoluta de neutrófilos  $< 1.000$  células/mm<sup>3</sup> e em pacientes com hemoglobina basal  $< 8$  g/dL (baricitinibe e upadacitinibe) ou 9 g/dL (tofacitinibe), dislipidemias e alteração hepática, bem como reativação da tuberculose latente e reativação ou exacerbação da hepatite B e, possivelmente, hepatite C.<sup>10-13</sup>

Os efeitos adversos mais comumente relatados associados aos inibidores de JAK geralmente não são graves e incluem infecções, bem como náuseas, cefaleia e diarreia ocasional. No entanto, foi descrito um risco aumentado de episódios infecciosos graves, como herpes-zoster, tuberculose e infecções oportunistas, embora estes e outros riscos principais sejam geralmente semelhantes (exceto por um risco maior de herpes-zoster) aos dos MMCD biológicos. Em relação ao tofacitinibe, infecções por herpes-zoster foram relatadas em uma taxa de 3,4 por 100 pacientes-ano, que é maior do que a observada com MMCD sintéticos convencionais ou MMCD biológicos. Para pacientes que desenvolverem herpes-zoster enquanto recebem inibidores de JAK, é prática suspender temporariamente o medicamento até que o paciente tenha mostrado

## Dentre os fatores de risco mais importantes relacionados ao uso dos inibidores de JAK, destaca-se um risco potencial aumentado de eventos cardíacos graves, além de malignidade

melhora clínica e tenha concluído um curso de terapia antiviral. Em pacientes com quadro de herpes-zoster complicado ou herpes-zoster recorrente, os inibidores de JAK podem ser trocados para uma terapia alternativa com um mecanismo de ação diferente. Em relação à tuberculose, as taxas de incidência são semelhantes às observadas com MMCD biológicos, 0,1 a 0,22 por 100 pacientes-ano, e são observadas principalmente com seu uso em áreas endêmicas.<sup>14-17</sup>

Dentre os fatores de risco mais importantes relacionados ao uso dos inibidores de JAK, destaca-se um risco potencial aumentado de eventos cardíacos graves (por exemplo, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, tromboembolia venosa e embolia pulmonar), além de malignidade. Resultados de um ensaio randomizado aberto com acompanhamento médio de quatro anos, envolvendo 4.362 pacientes



que estavam tomando tofacitinibe, com pelo menos 50 anos de idade e pelo menos um fator de risco para doenças cardíacas, sugeriram um aumento de eventos cardiovasculares com tofacitinibe em comparação aos inibidores de *tumor necrosis factor* (TNF). A US Food and Drug Administration (FDA) relatou que os dados mostraram evidências de um risco aumentado (dependente da dose para tofacitinibe [10 mg duas vezes ao dia] em comparação com inibidores de TNF) de eventos adversos cardiovasculares maiores (definidos como morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal), mortalidade por todas as causas e trombose (incluindo tromboembolia venosa e embolia pulmonar).<sup>18</sup> Aumento do risco de trombose já havia sido relatado anteriormente em alguns ensaios com baricitinibe e tofacitinibe, embora nem todos os estudos tenham documentado tal risco.<sup>19-23</sup>

Dado o risco potencial aumentado de eventos cardíacos graves, a FDA aconselhou avaliar se os benefícios superam os riscos para o paciente de forma individual antes de iniciar ou continuar a terapia com tofacitinibe, e estendeu para o baricitinibe e o upadacitinibe as mesmas recomendações, particularmente em pacientes que são tabagistas atuais ou anteriores e aqueles com outros fatores de risco cardiovascular.<sup>18</sup> Com base em dados semelhantes, os órgãos reguladores europeus recomendaram

restringir o uso de tofacitinibe em pacientes que são fumantes atuais ou passados e pacientes com outros fatores de risco cardiovascular, no entanto, não generalizaram essas recomendações para outros inibidores de JAK.<sup>24</sup>

Em um estudo de fase IV comparando tofacitinibe (5 e 10 mg duas vezes ao dia) com inibidores de TNF (etanercepte ou adalimumabe) em pacientes com 50 anos de idade ou mais, as análises da FDA e dos órgãos reguladores europeus sugeriram um risco aumentado de malignidade, particularmente câncer de pulmão e linfoma, nos pacientes com tofacitinibe em comparação aos pacientes tratados com inibidor de TNF. O câncer de pulmão foi observado principalmente em fumantes atuais ou anteriores. Tais dados levaram a FDA a aconselhar a avaliar se os benefícios superam os riscos para o paciente, de forma individual, antes de iniciar ou continuar a terapia com tofacitinibe, baricitinibe e upadacitinibe, particularmente em pacientes que desenvolveram uma doença maligna que não seja um câncer de pele não melanoma tratado com sucesso. Em pacientes que são fumantes atuais ou passados ou tem outros fatores de risco para malignidade (além de um câncer de pele não melanoma tratado com sucesso), os órgãos reguladores europeus recomendam o uso de tofacitinibe apenas se não houver alternativas de tratamento adequadas disponíveis, não estendendo essa recomendação a outros inibidores de JAK.<sup>18,24</sup>

Veem-se com entusiasmo os inibidores de JAK, devido a seu mecanismo de ação anti-inflamatório e imunomodulador, mecanismo este que por certo tem relação com alguns dos efeitos adversos relacionados ao uso dessa classe de medicamentos. Porém, toda medicação nova traz receios, e o tempo e seu uso adequado em fases mais iniciais da artrite reumatoide poderão trazer grandes benefícios, sempre avaliando e abordando as possíveis intercorrências.



## Referências

- Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev.* 2009;228(1):273-87.
- Darnell JE Jr, Kerr IM, Stark GR. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science.* 1994;264(5164):1415-21.
- Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol.* 2017;18(4):374-84.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Bula de tofacitinibe. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em: nov. 2021.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Bula de baricitinibe. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em: nov. 2021.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Bula de upadacitinibe. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em: nov. 2021.
- Lee EU, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2014;370(25):2377-86.
- Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(3):506-17.
- van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, Friedman A, Mohamed MF, Chen S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib Monotherapy in Methotrexate-Naive Patients With Moderately-to-Severely Active Rheumatoid Arthritis (SELECT-EARLY): A Multicenter, Multi-Country, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(10):1607-20.
- Winthrop KL, Park SH, Gul A, Cardiel MH, Gomez-Reino JJ, Tanaka Y, et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1133-8.
- Chen YM, Huang WN, Wu YD, Lin CT, Chen YH, Chen DY, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(5):780-2.
- Harigai M, Winthrop K, Takeuchi T, Hsieh TY, Chen YM, Smolen JS, et al. Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2020;6(1):e001095.
- Chen YM, Huang WN, Liao TL, Chen JP, Yang SS, Chen HH, et al. Comparisons of hepatitis C viral replication in patients with rheumatoid arthritis receiving tocilizumab, abatacept and tofacitinib therapy. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):849-50.
- Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, Silverfield J, Terry K, Soma K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):89.
- Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, Tanaka Y, Yamaoka K, Valdez H, et al. Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(10):1960-8.
- Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(10):2675-84.
- Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, Wang L, Krishnaswami S, Wood SP, et al. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(11):2924-37.
- US Food and Drug Administration (FDA). FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. Disponível em: <[www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death](http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death)>. Acesso em: nov. 2021.
- Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, Hyslop DL, Macias WL, Rooney T, et al. Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment. *J Rheumatol.* 2019;46(1):7-18.
- European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Procedure under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data. 2019. Disponível em: <[www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-h-20-1485-c-4214-0017-assessment-report-article-20\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-h-20-1485-c-4214-0017-assessment-report-article-20_en.pdf)>. Acesso em: nov. 2021.
- Yates M, Mootoo A, Adas M, Bechman K, Rampes S, Patel V, et al. Venous Thromboembolism Risk With JAK Inhibitors: A Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(5):779-88.
- Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S, Fallon L, Woolcott J, Yun H, et al. Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:1400.
- Cohen SB, van Vollenhoven RF, Winthrop KL, Zerbini CAF, Tanaka Y, Bessette L, et al. Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase III clinical programme. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:304-11.
- European Medicines Agency (EMA). PRAC recommendations on signals. Adopted at the 7-10 June 2021 PRAC meeting. 2021. Disponível em: <[www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-7-10-june-2021-prac-meeting\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-7-10-june-2021-prac-meeting_en.pdf)>. Acesso em: nov. 2021.



Sociedade Mineira de  
Reumatologia

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