

REUMATO

em Revista



**Ressonância
Magnética na
Esclerose Sistêmica**

**Sarcoidose:
quando pensar?**

**Vacinação contra
Herpes Zóster**

**Resenha cultural
e muito mais!**



VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO

Presidente da Sociedade Paranaense de Reumatologia

Presidente

PALAVRAS DO PRESIDENTE

A Sociedade Paranaense de Reumatologia tem se renovado a cada dia. Iniciamos o ano de 2023 com uma gestão mais participativa e ampliando nossos canais de comunicação interna e externa. A incorporação progressiva de novas tecnologias em suas mídias tem sido uma marca que diferencia nossa gestão nesse ano pós pandêmico, como um dos aprendizados fundamentais que obtivemos de um conturbado período vivido por todos nos últimos três anos.

Outrossim, procuramos valorizar a qualidade e excelência inestimáveis que nossos encontros presenciais trazem a cada um de nossos associados - a proximidade e o compartilhamento de nossas informações pessoais humanas e profissionais nos fazem mais unidos e fortes!

Nossa revista ganhou um novo formato com revisão e inclusão de conteúdos mais práticos e interativos. Sua forma de apresentação e diagramação se torna mais simples e de fácil leitura e consulta. Nosso site também tem sido revisto e progressivamente integrado ao contexto das outras mídias utilizadas pela SPR.

É notório que a reumatologia paranaense sempre foi uma referência nacional e por isso desejamos caminhar progressivamente rumo à mais conquistas

e novidades que nossa especialidade requer, porém sabemos que devemos preservar nossa essência clínica ao mesmo tempo em que incorporamos as melhores e mais úteis novidades nas áreas da educação e da tecnologia médicas.

Nossa equipe sabe que tais avanços devem ser sempre pautados com a ética e a perspectiva de levarmos mais qualidade de vida aos nossos pacientes reumáticos - ao mesmo tempo em que promovemos melhor educação da população de nosso Estado acerca do escopo de nossa especialidade e das afecções de saúde que abordamos em nosso cotidiano.

Desejamos ampliar nossa participação e contribuição aos gestores da saúde pública e privada, com o interesse de incorporação e reconhecimento progressivo dos recentes procedimentos diagnósticos e terapêuticos que contribuem para melhor atendimento de nossos pacientes.

É essencial que nossa sociedade preserve sua união, integridade, senso de justiça e harmonia - que são qualidades imprescindíveis para a formação de um alicerce robusto e ético para integrar a atual e as futuras gerações de reumatologistas do Paraná. Por fim, desejamos a todos os nossos parceiros associados - um ano de muita saúde e prosperidade!



SINARA DA SILVA FREITAS

Editora Científica da Reumato em Revista

Editorial

Viver a medicina é estar em constante desafio. Enquanto médicos, somos instigados a perceber e encarar diversos “mistérios” que fazem parte de nosso dia na prática – e também no cotidiano de nossos pacientes.

Dentro de todas as especialidades, talvez um dos maiores desafios seja o diagnóstico assertivo de modo a garantir a maior qualidade de tratamento a quem necessita. E assim, “nasceu” uma novidade na Reumato em Revista: um Desafio de Imagens (chamando a todos para que participem de um exercício mental com suas observações a respeito). Uma maneira de nos aproximarmos e unirmos em uma “adivinhação clínica” para testar habilidades de observação.

Nesta edição, também buscamos por assuntos interessantes e úteis para os reumatologistas. E,

muitos deles - permeiam as horas de trabalho incansável de cada um de nós. Assuntos esses, da prática, não somente com o intuito de apresentar trabalhos de colegas de profissão, mas também valorizar a pesquisa, estudo e desenvolvimento científico paranaense.

Isso sem contar o lado mais leve da vida que nos presenteia com a descontração: seja ela cultural ou no lazer. Os convido a degustar as páginas da Reumato em Revista Edição nº 10 com o olhar apurado, questionador, curioso e cheio de sede do saber. Nessa nova roupagem, a Sociedade Paranaense de Reumatologia entrega a todos - a clareza da prática de uma medicina cada vez mais atenta às necessidades dos pacientes e dos colegas da especialidade. Boa leitura a todos!

Sumário

A ressonância magnética pulmonar é similar à tomografia de tórax na detecção de inflamação em pacientes com esclerose sistêmica

6 Carolina de Souza Müller

Sarcoidose: quando pensar?

12 Débora Karine Marinello

+ Cultura

19 A sétima arte em pauta por Ana Luísa Sella – que discorre numa resenha minuciosa sobre os aspectos do concorrente ao Oscar, A Baleia (do diretor Darren Aronofski).

Aspectos práticos da vacinação contra herpes zóster

22 Ana Carolina Beer Baumle Cubilla

A pescaria esportiva como hobby

25 Não é conto de pescador, mas sim a história de Sebastião Cezar Radominski com a pesca, além de dicas preciosas para quem pratica essa atividade de lazer.

Aftas Oraís: Conceitos, principais causas e presença na Reumatologia

28 Cecília Resende Brunow Bazzo
Tiago Luan Branchi
Thaís Frediani Bergamaschi

Desafio de Imagens

35 Um desafio mental para instigar o diagnóstico preciso e a observação da prática clínica.

**REUMATO EM REVISTA
SOCIEDADE PARANAENSE DE
REUMATOLOGIA**

Tesoureira Geral
Chayanne Natielle Rossetto

DIRETORIA 2023/ 2024

1º Tesoureira
Sinara da Silva Freitas

Presidente
Valderílio Feijó Azevedo

Diretora de mídias
Dra Maria Cristina Singer Wallbach

Vice-presidente
Carolina de Souza Müller

Editora científica Reumato em Revista
Sinara da Silva Freitas

Diretora científica
Debora Karine Marinello

Imagens
Banco de Imagens: direitos - Senivpetro

Secretaria geral
Deborah Negrão Gonçalo Dias

Editoração
Allez Comunicação
Telefones: (44) 3041-6404 | (44) 99933-1555

1º Secretario
Carlos Frederico Rodrigues Parchen

Desafie suas EXPECTATIVAS*

RINVOQ® (upadacitinibe) é o **inibidor seletivo** da JAK1 desenvolvido pela **AbbVie**. Com a simplicidade de uma dose, **um comprimido** uma vez ao dia, RINVOQ® (upadacitinibe) oferece...



Remissão
significativamente maior e sustentada¹⁻⁴



Eficácia
rápida e consistente²⁻⁷



Perfil de **segurança** amplamente estudado e bem caracterizado³⁻⁸



*Rinvoq® (upadacitinibe) + MTX foi superior a adalimumabe + MTX na semana 12 quanto às taxas de pacientes que atingiram ACR50 ($p < .001$), quanto à variação na dor ($p < .001$) e na melhora da capacidade funcional ($p < .001$) na semana 12 em relação à visita inicial. A terapia combinada Rinvoq® (upadacitinibe) + MTX demonstrou inibir significativamente os danos estruturais às articulações ($p < .001$) vs. placebo. Rinvoq® (upadacitinibe) + MTX apresentou taxas de remissão significativamente maiores^a vs. placebo + MTX^b e adalimumabe + MTX ($p < .001$) para ambas as comparações^c. Taxas de remissão foram sustentadas até 3 anos e maiores significativamente vs. adalimumabe + MTX^d. ($p < .001$).^{1,2} Rinvoq® (upadacitinibe) em monoterapia apresentou taxas importantes de remissão em pacientes MTX-IR em 84 semanas de análise.³ Para análise de segurança integrada, 6 ensaios clínicos de fase 3 de Rinvoq® (upadacitinibe) foram incluídos, sendo 3209 pacientes que tomaram ao menos uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg 1x ao dia, com um total de 7023.8 pacientes-ano de exposição.⁴

^a Remissão medida por DAS28-PCR < 2.6 ; ^b Indica comparação com controle por multiplicidade de Rinvoq® (upadacitinibe) + MTX e placebo + MTX; ^c Objetivo não classificado especificado previamente não controlado por multiplicidade, valor de p nominal informado; ^d Superioridade para ACR50, variação de dor e HAQ-DI para Rinvoq® (upadacitinibe) + MTX vs. adalimumabe + MTX na semana 12 foram objetivos secundários classificados controlados por multiplicidade; valor nominal de p fornecido.

ACR50: melhora de ao menos 50% no critério principal do American college of Rheumatology; **MTX-IR:** não respondedores ao MTX; **DMARD:** droga modificadora do curso da doença.

Contraindicação/Interações medicamentosas: RINVOQ® (upadacitinibe) não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática grave, com tuberculose ativa ou infecções graves ativas, em pacientes grávidas ou com hipersensibilidade ao upadacitinibe ou aos excipientes da fórmula. A exposição ao medicamento é aumentada quando coadministrado com inibidores potentes da CYP3A4 e é reduzida quando coadministrado com indutores potentes de CYP3A4.

Referências: 1. Bula do produto - RINVOQ® (upadacitinibe). 2. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatology* 2019; (0): 1-13. DOI 10.1002/art.41032. 3. Fleischmann R, Mysler E, Bessette L, et al, LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF UPADACITINIB OR ADALIMUMAB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS AT 3 YEARS FROM THE SELECT-COMPARE STUDY. *Ann Rheum Dis* 2021; 80 (Suppl 1): 251. Abstract POS008. Poster apresentado no EULAR 2021 congresso virtual. 4. Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan AL et al, Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2020 Oct 15;383(16):1511-1521. doi: 10.1056/NEJMoa2008250. 5. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, et al Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2503-2512. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31115-2. 6. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et al, Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2513-2524. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31116-4. 7. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, et al, Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet*. 2019 Jun 8;393(10188):2303-2311. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30419-2. 8. Cohen SB, van Vollenhoven R, Curtis JR, et al, Integrated 8. Safety Profile of Upadacitinib with up to 4.5 Years of Exposure in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2021;80 (suppl 1):328. Abstract POS0220 (Poster apresentado no EULAR 2021 congresso virtual).

Material destinado exclusivamente a profissionais prescritores da área da saúde. Todos os direitos reservados. Este material é protegido por D. Autorais e por outras Leis de proteção de propriedade intelectual. Qualquer reprodução total ou parcial, alteração, compartilhamento ou uso impróprio deste conteúdo sem autorização prévia da empresa é expressamente proibido. Esta página é parte integrante do material 07 Modelos de lâminas promocionais, RINVOQ_AR, não devendo ser interpretada/utilizada de forma isolada. Material aprovado e distribuído em janeiro/2023. BR-RNQR-220069.



AbbVie Line
Central de Relacionamento
0800 022 2843
www.abbvie.com.br

abbvie

Lâmina_remissão_03_anos - ABVMMK0681

Escaneie o QR Code
para acessar a minibula
do produto RINVOQ®
(upadacitinibe):



CAROLINA DE SOUZA MÜLLER
Médica reumatologista

CRM 18235-PR | RQE 14838



A RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PULMONAR É SIMILAR À TOMOGRAFIA DE TÓRAX NA DETECÇÃO DE INFLAMAÇÃO EM PACIENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA

INTRODUÇÃO

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune de causa desconhecida e de distribuição mundial, caracterizada por fibrose da pele e de órgãos internos, vasculopatia e desregulação imune (WALKER et al, 2007). É uma doença de elevada morbidade e mortalidade cuja principal causa de morte é o acometimento pulmonar, na forma de doença intersticial pulmonar (DIP) e/ou a hipertensão arterial pulmonar (HAP) (SAMPAIO-BARROS et al, 2012; ELHAI et al, 2017).

A prevalência da DIP na ES é elevada. Dados do EUSTAR (*European Scleroderma Trials and Reserach*) descrevem uma prevalência de DIP de 53% nos pacientes com ES cutânea difusa e de 35% naqueles com a forma cutânea limitada (FRANTZ et al. 2020), ressaltando que na forma limitada da doença a DIP pode assumir caráter tão progressivo quanto na forma cutânea difusa de doença, não devendo ser subestimada.

Devido à elevada incidência de DIP no paciente com ES e à sua gravidade, é hoje consenso que todo paciente com ES deva ser investigado quanto à DIP,

independentemente da presença de sintomas ou de fatores de risco. Para investigação, a tomografia de tórax de alta resolução (TCAR) assume papel de destaque (**Figura 1: Manejo clínico da DIP associada à esclerose sistêmica. Adaptado de: Hoffmann-Vold et al. Lancet Rheumatol. 2020**).

Além da TCAR, outros métodos de imagem são hoje descritos para investigação da DIP na ES, como as linhas B do exame de ultrassom pulmonar, tomografia por emissão de pósitrons, tomografia quantitativa e o exame de ressonância magnética (RM) pulmonar. A RM pulmonar, além de isenta de radiação ionizante, utiliza meios de contraste não iodados, principalmente à base de gadolínio, com menor incidência de efeitos adversos e complicações (SANTOS, 2011). Através das sequências STIR (*short tau inversion recovery*) pode detectar edema com elevada especificidade, assim como as imagens em T1 na RM pulmonar são bastante sensíveis para a detecção de anormalidades teciduais, especialmente nas DIP associadas às colagenoses (ROMEI et al, 2018). Dessa forma, considerou-se analisar o desempenho da RM pulmonar frente à TCAR na avaliação da DIP nos pacientes com ES.

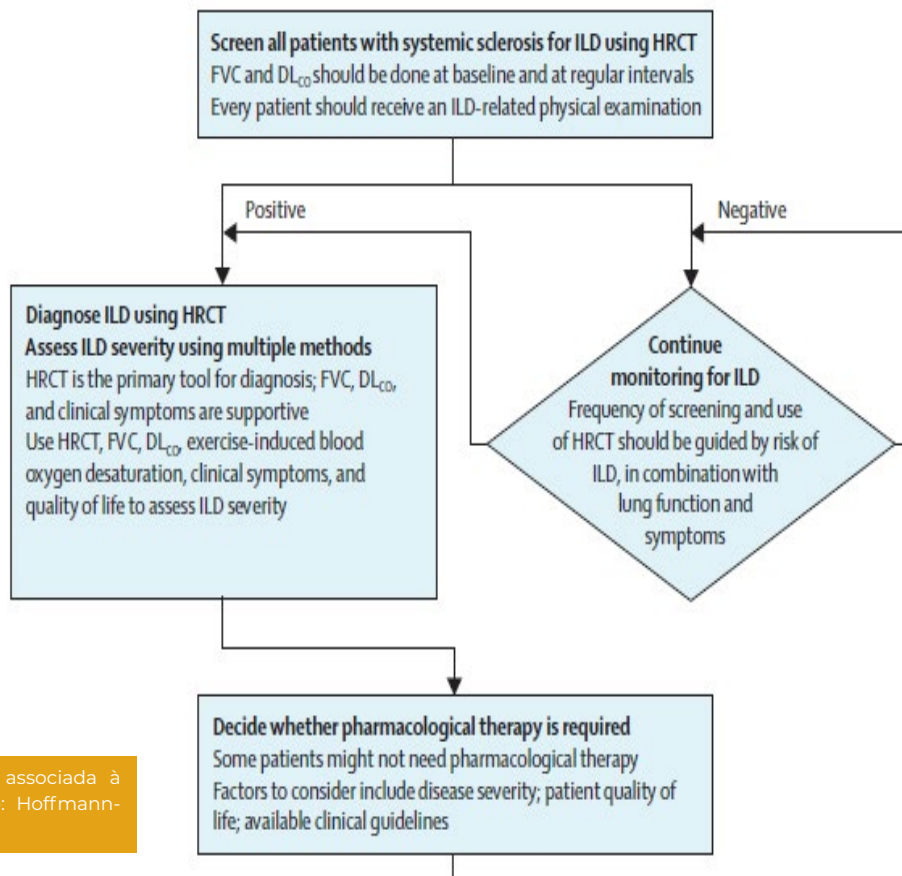


Figura 1: Manejo clínico da DIP associada à esclerose sistêmica. Adaptado de: Hoffmann-Vold et al. Lancet Rheumatol. 2020.

DOENÇA INTERSTICIAL PULMONAR NA ESCLEROSE SISTÊMICA

As pneumonias intersticiais (PI) compõem um grupo de lesões inflamatórias e infiltrativas pulmonares que podem ser classificadas em diferentes entidades, de acordo com suas características clínicas e histopatológicas. Na classificação atual, as pneumonias intersticiais idiopáticas (PII) são agrupadas nas categorias de PI crônica fibrosante [pneumonia intersticial usual (PIU) e pneumonia intersticial não específica (PINE)], PI relacionada ao tabagismo e PI aguda/subaguda, sendo cada uma destas associadas a achados clínicos, radiológicos e histopatológicos distintos. Ressalta-se a importância da abordagem multidisciplinar composta de pneumologistas, radiologistas, reumatologistas e patologistas para o correto diagnóstico das PI. No entanto, apesar do esforço conjunto, mantém-se a categoria das PII inclassificáveis, a que se atribui basicamente a inadequação ou discordância de dados clínicos, de imagem ou histopatológicos (TRAVIS et al, 2013; TABAJ et al, 2015).

Nas colagenoses, o acometimento pulmonar pode ser assintomático ou, ao contrário, apresentar-se como a primeira manifestação da doença, levando ao seu diagnóstico. As diferentes colagenoses apresentam padrões distintos de acometimento pulmonar (**Figura 2: Envolvimento pulmonar nas diferentes colagenoses**). O padrão de fibrose intersticial mais comum associado às colagenoses é o da PINE, embora PIU, pneumonia em organização (PO) e pneumonia intersticial linfocítica (PIL) também possam ser encontrados. Além do acometimento intersticial, pode haver comprometimento de vias aéreas, com bronquiectasias, bronquiolite obliterativa e bronquiolite folicular, também acometimento pleural e hipertensão pulmonar (TSUCHIYA et al, 2015).

Na ES, a DIP é mais comum e apresenta pior evolução se comparada às outras colagenoses. São fatores de mau prognóstico para DIP na ES: gênero masculino, doença difusa, anticorpo anti-topoisomerase-1, idade mais avançada ao diagnóstico, surgimento da DIP nos primeiros anos de doença e etnia afro-descendente (MORALES-CARDENAS et al, 2016).

TABELA 2: ENVOLVIMENTO PULMONAR NAS DIFERENTES COLAGENOSSES

DOENÇA PULMONAR	LES	ES	PM/DM	SJÖGREN	DMTC
PIU	+	++	++	+	++
PINE	+	++++	++++	+	+++
DAD	++	+	+		
COP	+	+	++	+	
PIL				+++	+
Hemorragia	+++				
Doença de vias aéreas				++	

PIU – pneumonia intersticial usual; PINE – pneumonia intersticial não específica; DAD – dano alveolar difuso; COP – pneumonia criptogênica em organização; PIL – pneumonia intersticial linfocítica. A frequência de uma determinada doença pulmonar é representada pelo número de “+”. Um “+”denota que a doença é relativamente incomum, enquanto que “++++” indica uma maior frequência.

Figura 2: Envolvimento pulmonar nas diferentes colagenoses.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PULMONAR PARA AVALIAÇÃO DA DOENÇA INTERSTICIAL PULMONAR NA ESCLEROSE SISTÊMICA

Na RM, há três características teciduais identificáveis de acordo com a organização dos prótons de hidrogênio no tecido e sua resposta ao campo magnético e ao estímulo com radiofrequência: o tempo de relaxação T1, o tempo de relaxação T2 e a densidade de prótons de hidrogênio (DP) (POOLEY, 2005; SANTOS, 2011).

A base teórica para a realização da RM pulmonar na avaliação da DIP na ES está no aumento da quantidade de células inflamatórias nos pulmões, com o aumento da quantidade de prótons gerando aumento do sinal nas imagens em T2. Considera-se haver um papel para a RM pulmonar na diferenciação entre a doença ativa do parênquima pulmonar, com aumento do sinal em T2, e a doença inativa, sem este aumento. Como a ES é o protótipo das colagenoses que cursam com DIP, este trabalho propôs-se a analisar o desempenho da RM pulmonar na avaliação da DIP nos pacientes esclerodérmicos, comparando-a com o exame de TCAR, que é o “padrão-ouro” para este fim.

Foram incluídos no estudo vinte e quatro pacientes. Os pacientes eram predominantemente mulheres (95,8%), com idade média de $49,6 \pm 12$

anos, apresentavam ES cutânea limitada (62,5%) e tempo de doença (desde o primeiro sintoma que não o fenômeno de Raynaud) de $6,9 \pm 7,1$ anos. Comparando-se os achados obtidos nos exames de TCAR e de RM pulmonar na avaliação da DIP, realizados com espaçamento de menos de 30 dias, foi possível identificar que os achados por ambas as técnicas foram muito semelhantes. Dos 24 pacientes com ES, 19 (79,2%) apresentavam áreas de atenuação em vidro fosco na TCAR. Destes, 100% tinham RM pulmonar com aumento de sinal em T2 nas áreas correspondentes aos achados de vidro-fosco. Dos demais cinco pacientes com TCAR sem evidência de vidro-fosco, três apresentavam RM pulmonar normal e em dois a RM evidenciava áreas de aumento de sinal em T2. As figuras 3 a 6 (**Fig.3 TCAR I; Fig. 4 RM pulmonar I; Fig. 5 TCAR II; Fig. 6 RM pulmonar II**) demonstram os achados de TCAR e RM pulmonar de 2 pacientes. No primeiro paciente (I), nota-se na TCAR área predominante de atenuação em vidro-fosco no lobo inferior do pulmão esquerdo (TCAR I), que corresponde à área de aumento de sinal em T2 na RM pulmonar (RM I). No segundo paciente (II), observa-se na TCAR predomínio fibrótico, com áreas de infiltrado reticular, bronquiectasias de tração e mínimas áreas de atenuação em vidro-fosco no lobo inferior do pulmão direito (TCAR II), sendo visível na RM pulmonar aumento de sinal em T2 na área correspondente (RM II).

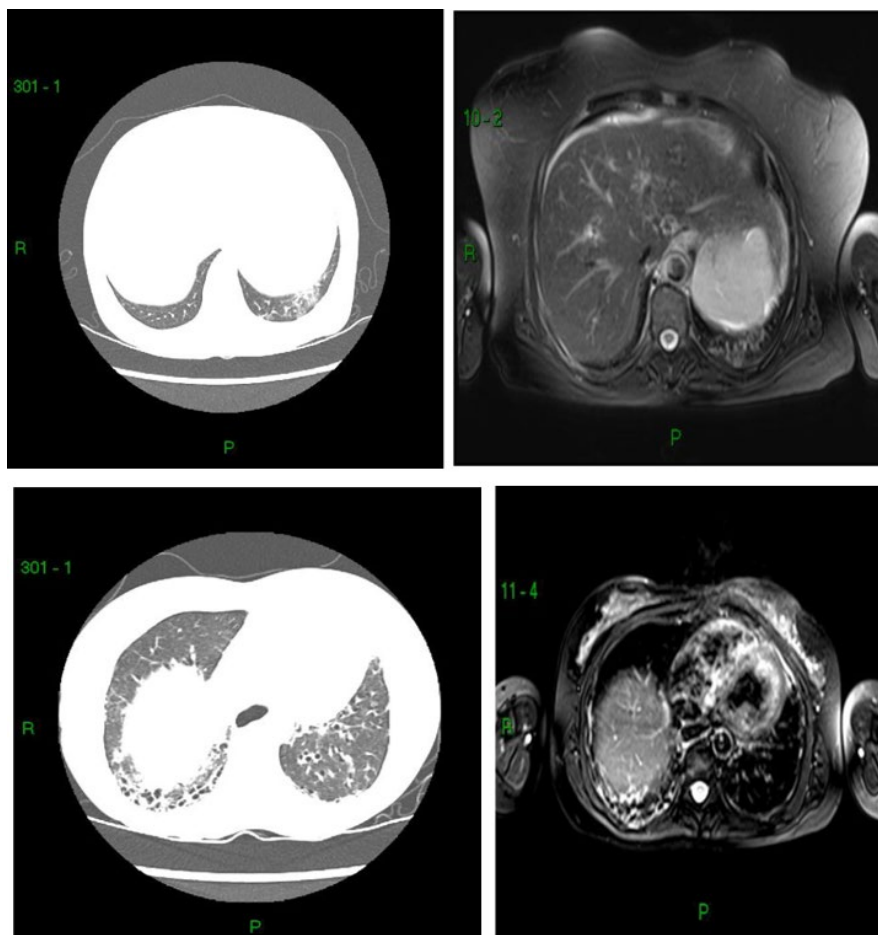


Figura 3: TCAR I; Fig. 4 RM pulmonar I; Fig. 5 TCAR II; Fig. 6 RM pulmonar II

Em relação ao desempenho da RM pulmonar em comparação à TCAR na avaliação da DIP nos pacientes com ES, foi possível verificar:

DADOS	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE	ACURACIA	VPP	VPN
	100%	60%	91,7%	90,5%	100%
VPP – valor preditivo positivo; VPN – valor preditivo negativo.					

FONTE: a Autora

DISCUSSÃO

O exame de RM é uma ferramenta de investigação extremamente útil em doenças que acometem estruturas diversas, como a parede torácica, a pleura, o coração e o mediastino. Em várias situações, mostra-se como um exame equivalente ou superior à TCAR, como na avaliação de tumores primários da parede torácica, massas para-espinhais e na avaliação da extensão tumoral local. Apresenta ausência da radiação ionizante, uma excelente resolução de contraste entre os tecidos normais e patológicos, obtenção de imagens multiplanares e sensibilidade ao fluxo sanguíneo. Na avaliação do parênquima pulmonar, no entanto, a RM pulmonar tem sua aplicação ainda restrita, devido a diversos fatores como menor resolução espacial e maior tempo para obtenção das imagens quando comparado à TCAR, artefatos de movimento causados pela respiração

e movimentos cardíacos, baixa quantidade de prótons de hidrogênio geradores de sinal devido ao ar no espaço aéreo e perda de sinal induzida por suscetibilidade magnética na borda entre a parede e o gás alveolar (HOCHBERGER et al, 2012).

Apesar das dificuldades inerentes à técnica, atualmente são vários os trabalhos que exploram o uso da RM pulmonar para avaliação da DIP na ES. Lonzetti et al além de abordar o emprego da RM pulmonar em várias collagenoses, fibrose pulmonar idiopática e sarcoidose, propõem um protocolo mais adequado para a utilização do exame (LONZETTI et al, 2019). Gargani et al em um estudo com 30 pacientes com ES, demonstraram uma adequada correlação entre os achados de TCAR e RM pulmonar. Neste estudo também evidenciaram que os valores de STIR na RM pulmonar, independentemente dos achados na TCAR, foram capazes de prever maior comprome-

timento pulmonar (HR 8.80; CI 1.81–42.74; $p < 0.007$) (GARGANI et al, 2021). Ohno et al descreveram a técnica de RM com tempo de eco ultracurto e a técnica de RM enriquecida com O₂ para avaliação de pacientes com DIP associada à ES, doença mista do tecido conjuntivo e polimiosite/dermatomiosite. Em ambos os estudos foi possível demonstrar diferenças significativas entre os pacientes com DIP e os controles e detectou-se a perda da função pulmonar e a gravidade da DIP nos pacientes com colagenose (OHNO et al, 2013 e 2014).

CONCLUSÕES

Na literatura são ainda escassos os trabalhos de RM pulmonar para avaliação da DIP na ES. Em pacientes com ES, a RM pulmonar apresenta boa sensibilidade e elevado valor preditivo negativo em comparação à TCAR e pode acrescentar informações úteis à avaliação de atividade da DIP. Novos estudos envolvendo um maior número de pacientes e de centros especializados serão importantes para ampliar a análise dos dados.

REFERÊNCIAS

1. WALKER UA, TYNDALL A, CZIRJAK L, DENTON C, FARGE-BANCEL D, KOWAL-BIELECKA O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(6):754-63.
2. SAMPAIO-BARROS PD, BORTOLUZZO AB, MARANGONI RG, ROCHA LF, DEL RIO AP, SAMARA AM, et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *J Rheumatol*. 2012;39(10):1971-8.
3. ELHAI M, MEUNE C, BOUBAYA M, AVOUAC J, HACHULLA E, BALBIR-GURMAN A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(11):1897-905.
4. FRANTZ C, HUSCHER D, AVOUAC J, et al. Outcomes of limited cutaneous systemic sclerosis patients: Results on more than 12,000 patients from the EUSTAR database. *Autoimmun Rev*. 2020;19(2):102452.
5. Hoffmann-Vold A-M, Maher TM, Philpot EE et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *Lancet Rheumatol*. 2020; (published online Jan 14.)
6. SANTOS MK, ELIAS J, JR., MAUAD FM, MUGLIA VF, Trad CS. Magnetic resonance imaging of the chest: current and new applications, with an emphasis on pulmonology. *Jornal brasileiro de pneumologia* 2011;37(2):242-58.
7. ROMEI C, TURTURICI L, TAVANTI L, et al. The use of chest magnetic resonance imaging in interstitial lung disease: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180062. Published 2018 Dec 19. doi:10.1183/16000617.0062-2018
8. TRAVIS WD, COSTABEL U, HANSELL DM, KING TE, JR., LYNCH DA, NICHOLSON AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;188(6):733-48.
9. TABAJ GC, FERNANDEZ CF, SABBAGH E, LESLIE KO. Histopathology of the idiopathic interstitial pneumonias (IIP): A review. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2015;20(6):873-83.
10. TSUCHIYA Y, FISCHER A, SOLOMON JJ, LYNCH DA. Connective Tissue Disease-related Thoracic Disease. *Clinics in chest medicine*. 2015;36(2):283-97, ix.
11. MORALES-CARDENAS A, PEREZ-MADRID C, ARIAS L, OJEDA P, MAHECHA MP, ROJAS-VILLARRAGA A, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2016;15(11):1094-108.
12. KIM EA, LEE KS, JOHKOH T, KIM TS, SUH GY, KWON OJ, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2002;22 Spec No:S151-65.
13. POOLEY RA. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: fundamental physics of MR imaging. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2005;25(4):1087-99.
14. HOCHHEGGER B, MARCHIORI E, IRION K, SOUZA AS, JR., VOLKART J, RUBIN AS. Magnetic resonance of the lung: a step forward in the study of lung disease. *Jornal brasileiro de pneumologia*. 2012;38(1):105-15.
15. LONZETTI L, ZANON M, PACINI GS, et al. Magnetic resonance imaging of interstitial lung diseases: A state-of-the-art review. *Respir Med*. 2019;155:79-85.
16. GARGANI L, BRUNIC, DE MARCHI D, et al. Lung magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a new promising approach to evaluate pulmonary involvement and progression. *Clin Rheumatol*. 2021;40(5):1903-1912.
17. OHNO Y, NISHIO M, KOYAMA H, TAKENAKA D, TAKAHASHI M, YOSHIKAWA T, et al. Pulmonary MR imaging with ultra-short TEs: utility for disease severity assessment of connective tissue disease patients. *European journal of radiology*. 2013;82(8):1359-65.
18. OHNO Y, NISHIO M, KOYAMA H, YOSHIKAWA T, MATSUMOTO S, SEKI S, et al. Oxygen-enhanced MRI for patients with connective tissue diseases: comparison with thin-section CT of capability for pulmonary functional and disease severity assessment. *European journal of radiology*. 2014;83(2):391-7.

CONSIDERE ASSOCIAR BENLYSTA AO TRATAMENTO DOS SEUS PACIENTES PARA MODIFICAR O CURSO DO LÚPUS E DA NEFRITE LÚPICA

TEM COMO ALVO o BlyS solúvel, reduzindo a sobrevida dos linfócitos B autorreativos¹

MINIMIZA a atividade da doença

Redução significativa da atividade da doença na semana 52 vs. TP²

redução em 39% do risco de *flares* graves ao longo de 52 semanas vs. TP³

MINIMIZA a dose de corticoides

50% de redução na dose de corticoides vs. período basal ao longo de 6 meses em vida real⁴

REDUZ a progressão de dano aos órgãos⁵

Perfil de **segurança** **CONSISTENTE** entre as diversas populações de pacientes em diversos estudos clínicos⁶⁻¹¹

Informações de segurança: **Contraindicação:** pacientes que apresentaram anafilaxia em decorrência de seu uso; **Interação Medicamentosa:** não foram realizados estudos de interação com o belimumabe; **Reações Adversas:** infecções não oportunistas, virais ou bacterianas; náuseas e dor nas extremidades.



Mais de uma década de compromisso com os pacientes com lúpus

Benlysta
belimumabe

Escaneie o QR code ao lado e acesse a bula de Benlysta Pó Liofilizado.



Escaneie o QR code ao lado e acesse a bula de Benlysta Solução Injetável.



TP: Terapia Padrão

Referências: 1. BENLYSTA (belimumabe). Bula do produto; 2. Navarra, SV. Et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 377:721-731, 2011; 3. PETRI, M. et al. Belimumab reduces severe flares in systemic lupus erythematosus across multiple patient subgroups: results of a large integrated analysis. Poster apresentado no American College of Rheumatology (ACR). Novembro 2021, 1-10. Abstract 1295; 4. Collins CE, et al. Real-World Effectiveness of Belimumab in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: Pooled Analysis of Multi-Country Data from the OBSERVE Studies. *Rheumatol Ther*, 7:949-965, 2020; 5. UROWITZ MB, et al. Organ damage in patients treated with belimumab versus standard of care: a propensity score-matched comparative analysis. *Ann Rheum Dis* 2019;78:372-379; 6. ZHANG, F. et al. A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. *Ann Rheum Dis*, 77(3):355-363, 2018; 7. FURIE, R. et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*, 383:1117-1128, 2020; 8. STOHL, W. et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol*, 69(5):1016-1027, 2017; 9. WALLACE, DJ. et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 15;61(9):1168-78, 2009; 10. D'CRUZ, D. et al. Efficacy and safety of belimumab in patients of black race with systemic lupus erythematosus: Results from the EMBACE study. *Lupus Sci Med*, 6:A149-A150, 2019; 11. SHEIKH, S. et al. Mortality and adverse events of special interest with intravenous belimumab for adults with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (BASE): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Rheumatol*, 3(2):E122-30, 2021;

Este material é de propriedade da GSK, a reprodução deste é proibida sem o consentimento da empresa. Informação destinada exclusivamente para profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos. Recomenda-se a leitura da bula do produto, antes da prescrição de qualquer medicamento/vacina. Mais informações à disposição, sob solicitação ao Departamento de Informações Médicas (DDG 0800 701 2233 ou medinfo@gsk.com). Para notificar informações de segurança, incluindo eventos adversos, ocorridos durante o uso de medicamentos/vacinas da GSK, entre em contato diretamente com o Departamento de Farmacovigilância da empresa pelo e-mail farmacovigilancia@gsk.com ou através do representante do grupo de empresas GSK. As marcas registradas pertencem ou são licenciadas ao grupo de empresas GSK.

PM-BR-BEL-BNNR-230003 | MAR/2023

INFORMAÇÕES
MÉDICAS | FARMACO
medinfo@gsk.com | vigilância
farmacovigilancia@gsk.com

Estrada dos Bandeirantes, 8464
Jacarepaguá – Rio de Janeiro – RJ
CEP: 22783-110
CNPJ: 33247743/0001-10





SARCOIDOSE: QUANDO PENSAR?

RESUMO

A sarcoidose é uma doença granulomatosa, que pode afetar qualquer órgão. O acometimento pulmonar é o mais frequente e, por se caracterizar pela presença de granulomas, infecções por micobactérias e fungos, além de outras doenças que podem cursar com a formação destas estruturas, como vasculites, devem ser descartadas¹. O diagnóstico definitivo é feito através da biopsia identificando a presença de granulomas não caseosos em linfonodos¹. Enquanto parte do diagnóstico diferencial de doenças multissistêmicas quando há acometimento pulmonar, costuma ser frequentemente esquecido na sua ausência, o que costuma levar ao atraso diagnóstico e às vezes, até à falha em se chegar a um diagnóstico conclusivo².

INTRODUÇÃO

Sarcoidose é uma doença granulomatosa, multissistêmica, que pode afetar, virtualmente, qualquer órgão. É conhecida entre os clínicos como “a grande mimetizadora”³.

Foi descrita pela primeira vez pelo dermatologista inglês Jonathan Hutchinson, em 1877, que percebeu a semelhança histológica de lesões violáceas cutâneas com o sarcoma⁶.

Os pulmões estão acometidos em mais de 90% dos casos¹.

Manifestações extrapulmonares variam de acordo com sexo, idade de apresentação e etnicidade, mas são vistas em até 30% dos pacientes¹³. Por exemplo, mulheres apresentam mais frequentemente envolvimento ocular e cutâneo enquanto homens tem acometimento cardíaco mais frequente^{4,5}.

É uma doença de distribuição mundial, com prevalência e incidência que dependem de raça e etnia. Sua incidência varia entre 2,3 e 11 casos/100.000 indivíduos/ano e sua prevalência de 2,17-160/100.000 indivíduos¹.

Apresenta cinco fenótipos diferentes⁷:

- Envolvimento pulmonar com fibrose e acometimento cardíaco – não europeu/não branco.

- Hepatoesplênico, linfonodomegalia periférica e osso – não europeu/não branco.
- Eritema nodoso, articulação e linfonodomegalia hilar – mulher branca de origem europeia.
- Olho, neurológico, digestivo e nódulos renais – branco de origem europeia.
- Lúpus pérmio - acometimentos graves.

FISIOPATOLOGIA

A sarcoidose se desenvolve em indivíduos geneticamente predispostos, após exposição a um *trigger* ambiental. Apesar de associação genética, por ser uma doença poligênica, não há indicação de testes genéticos para o seu diagnóstico⁶.

A interação gene/ambiente desencadeia uma resposta inflamatória granulomatosa exagerada, que ocorre pela interação entre células T apresentadoras de antígeno com o antígeno via MHC classe II¹⁴. Após a apresentação do antígeno, as células T são ativadas e diversas citocinas e quimiocinas são secretadas; entre elas, interferon-gama, TNF-alfa, TGF-beta. O granuloma da sarcoidose é geralmente não necrosante (não caseoso), embora necrose focal possa ser vista de forma eventual. É composto por um core de células gigantes multinucleadas, rodeadas por células T CD4+ e algumas células T CD8+⁶.

Embora os gatilhos para sarcoidose não estejam completamente elucidados, certos fatores ambientais parecem estar associados. O estudo ACCESS (*A Case Controlled Etiologic Study of Sarcoidosis*), que recrutou mais de 700 pacientes com sarcoidose e comparou com controles saudáveis não demonstrou uma causa clara, mas sugeriu que ocupações específicas e exposições a determinadas substâncias poderiam ter associação com a doença. Entre eles, trabalhadores rurais, trabalhadores da saúde, criadores de pássaros, trabalhadores da indústria automotiva e professores de escolas de ensino fundamental e médio. Exposições ambientais incluíram inseticidas, mofo, umidade e ar-condicionado. Entre os gatilhos infecciosos potenciais estão o *Mycobacterium tuberculosis* e o *Propionibacterium acnes*. Tabagistas tem menor incidência de sarcoidose e a nicotina parece ter um papel protetor na doença⁴.

A sarcoidose tem apresentação clínica variável, que depende do envolvimento orgânico e de sua gravidade. Por mimetizar diversas situações, sempre que estivermos em frente a um paciente com doença

granulomatosa crônica, é necessário descartar outras doenças granulomatosas antes de ter certeza do diagnóstico de sarcoidose. Agentes infecciosos, como micobactérias, fungos e certas bactérias ou parasitas podem causar resposta granulomatosa. Certas exposições ambientais ou ocupacionais podem causar doenças granulomatosas, como berílio (beriliose), ou antígenos orgânicos (pneumonia de hipersensibilidade). Diversas doenças autoimunes também podem se apresentar com granulomas, incluindo GEPA (granulomatose eosinofílica com poliangiíte) e doença de Crohn, entre outras. Além disso, certas medicações são associadas com resposta granulomatosa, incluindo inibidores de checkpoint (pembrolizumab e nivolumab), terapias antirretrovirais, interferon (alfa e beta) e anti-TNF-alfa⁶.

Somente algumas apresentações clínicas específicas dispensam biópsia: Síndrome de Löfgren, Síndrome de Heerfordt (febre uveoparotídea) e linfadenopatia hilar bilateral assintomática¹.

A síndrome de Löfgren é uma manifestação aguda da sarcoidose, caracterizada por febre, uveíte, aumento de linfonodos hilares, poliartrite e eritema nodoso. Geralmente é monofásica, ocorre antes dos 40 anos e apresenta excelente prognóstico⁸.

Para o diagnóstico das manifestações extrapulmonares, estão recomendados, de acordo com a ATS (*American Thoracic Society*), no baseline, hemograma, creatinina, fosfatase alcalina, avaliação oftalmológica e eletrocardiograma (ECG)⁹.

MANIFESTAÇÕES PULMONARES

São as manifestações mais comuns (mais de 90% dos pacientes) e podem ser variáveis. Os pacientes podem ser assintomáticos e diagnosticados incidentalmente por um Raio-X de tórax alterado ou se apresentarem com sintomas crônicos inespecíficos, como tosse, dispneia aos esforços e fadiga. Assim como as outras doenças granulomatosas com acometimento pulmonar, pode cursar com sintomas constitucionais, como febre, perda ponderal e astenia^{10,11}.

Anormalidades ao raio-X de tórax foram graduadas em 1950, por Scadding (0 – normal / I – linfadenopatia hilar bilateral, com parênquima normal / II – adenopatia hilar com infiltrado pulmonar / III – anormalidades parenquimatosas sem linfadenopatia hilar / IV – fibrose pulmonar, formação de massas)¹². Na tomografia de tórax, achados comuns incluem

linfadenopatia hilar com ou sem linfadenopatia mediastinal bilateral, em 95% dos pacientes com a doença¹⁵ e pequenos nódulos parenquimatosos de distribuição peribroncovascular, subpleural e/ou interlobular, predominando nos 2/3 superiores dos pulmões¹⁶.

As provas de função pulmonar podem ter resultados variados. Podem ser normais ou demonstrar distúrbios obstrutivos ou restritivos. Dependendo do grau de acometimento pulmonar, pode haver alteração na difusão de CO, mas caso haja redução desproporcional na capacidade de difusão, deve-se descartar hipertensão pulmonar¹⁷.

O diagnóstico de sarcoidose é confirmado por biópsia de linfonodos ou do parênquima pulmonar demonstrando a presença de granulomas não caseosos. O lavado bronco-alveolar não faz o diagnóstico de sarcoidose, mas pode dar dicas quando a relação CD4/CD8 for maior que 3,5. Culturas para excluir causas infecciosas de doença pulmonar granulomatosa são muito importantes¹⁰.

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

Acontecem em aproximadamente 25% dos pacientes com sarcoidose e são frequentemente um achado precoce¹⁸. Podem se apresentar de forma variada¹⁹:

- Sarcoidose papular: manifestação comum e específica; abas nasais, lábios, pálpebras, couro cabeludo, região cervical e em locais de traumas prévios (cicatrizes e tatuagens);
- Sarcoidose nodular: face, tronco, superfícies extensoras dos membros; no nariz, pode dar uma aparência rinofimatosa;
- Lesões tipo placa: sarcoidose crônica, frequentemente em ombros, braços, dorso e nádegas;
- Lúpus pérmio: pápulas, placas ou nódulos eritemato-violáceos endurecidos, no nariz, bochechas, queixo ou orelhas; associado com risco aumentado de envolvimento nasal;
- Eritema nodoso: paniculite caracterizada por nódulos dolorosos mais comuns nas superfícies extensoras dos membros inferiores; é um componente da Síndrome de Löfgren, associada com bom prognóstico e remissão espontânea em pacientes de descendência europeia. Entra como diagnóstico diferencial de diversas

doenças. A biópsia não é específica e não costuma ajudar no diagnóstico;

- Sarcoidose subcutânea: nódulos assintomáticos ou pouco dolorosos, mais comuns nas extremidades superiores; frequentemente associada com adenopatia hilar.

A biópsia costuma ajudar na maioria dos casos, menos no eritema nodoso. O exame deve ser analisado sob luz polarizada para descartar granuloma de corpo estranho e devem ser realizadas colorações para descartar infecções por micobactérias ou fungos¹⁹.

MANIFESTAÇÕES OCULARES

Acontecem em até 25% dos pacientes e se apresentam como manifestação inicial em 5%. Mais frequente em mulheres e em populações afro-americanas e em japoneses. Podem acometer a órbita, segmentos anterior e posterior dos olhos, conjuntiva, glândulas lacrimais e músculos extrínsecos do olho. Uveíte, ceratoconjuntivite seca e granulomas são frequentes. Sintomas incluem olho seco, visão turva, fotofobia, hiperemia e dor ocular^{20,21}.

Avaliação oftalmológica é imprescindível. Angiografia com fluoresceína pode ajudar na detecção de anormalidades em vasos da retina. Aumento de glândulas lacrimais podem ser vistos evertendo a pálpebra superior ou palpando acima e lateralmente à órbita^{20,21}.

MANIFESTAÇÕES ARTICULARES

Artropatia ocorre em 10-15% dos pacientes com sarcoidose. Uma ou mais manifestações musculoesqueléticas podem estar presentes em até 38% dos pacientes – artropatia, lesões ósseas, doença muscular e vasculite²².

Síndrome de Löfgren é vista em 5-10% dos pacientes com sarcoidose e é usualmente autolimitada. O eritema nodoso costuma desaparecer em poucos meses, porém os sintomas articulares podem persistir por até 2 anos. Raramente o quadro é recorrente. Linfadenopatia hilar nestes pacientes resolve em até 90%. O eritema nodoso é mais frequente em mulheres. Um estudo prospectivo tipo coorte de pacientes com início recente de artrite simétrica em tornozelos e menos de 40 anos teve sensibilidade de 85% e especificidade de 99% para artrite pela sarcoidose. Se um adulto jovem se apresenta com artrite bilateral de tornozelos de início recente,

sem eritema nodoso, o próximo passo é realizar um RX de tórax em busca de linfadenopatia. No caso de exame positivo, devido à alta sensibilidade e especificidade, não é necessário biopsia para confirmar o diagnóstico de sarcoidose²³.

Diagnósticos diferenciais podem ser artrite reumatoide, no caso de acometimento de pequenas articulações das mãos. Quando a artrite é migratória, pode-se confundir com febre reumática. Em crianças com uveíte e artrite, o diagnóstico diferencial é com AIJ²².

Adenopatia hilar é rara em crianças pequenas. Artrite, no entanto, é uma característica importante, acompanhada por uveíte e rash. Quando esta síndrome aparece na primeira década (usualmente abaixo dos 4 anos), pode representar uma sarcoidose de início precoce, uma forma esporádica de Síndrome Blau²⁴.

Artrite aguda, associada a febre, aumento de parótidas, paralisia facial e uveíte é chamada de febre uveoparotídea (Síndrome de Heerfordt), também bastante específica e sem necessidade de biopsia confirmatória¹.

Artrite crônica é infrequente, sendo mais comum em pacientes com apresentação não-Löfgren. Aumento de ECA (enzima conversora da angiotensina) ocorre em até 50% dos pacientes e provavelmente reflete o alto número de granulomas. O cálcio ionizado é significativamente alto em pacientes com aumento de ECA²².

Artrites crônicas podem ser:

- Artrite não deformante com sinovite granulomatosa;
- Deformidade de Jaccoud;
- Edema articular adjacente a lesão óssea da sarcoidose;
- Dactilite.

Pacientes com artrite crônica são geralmente mais velhos do que os pacientes com Löfgren. Tornozelos, joelhos, mãos, punhos e metacarpofalangeanas são as juntas mais frequentemente acometidas. Raramente, as sacroilíacas são afetadas, mas existe um aumento da incidência de sarcoidose em pacientes com espondiloartrite, especificamente espondilite anquilosante (EA) e artrite psoriática (APs)²².

MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS

Clinicamente, acometem cerca de 5% dos pacientes com sarcoidose e vão desde condições benignas até manifestações graves que podem levar à morte súbita. Incluem bloqueios cardíacos, arritmias, insuficiência cardíaca, disfunção valvar, doença pericárdica. Pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar palpitações, síncope, tontura ou dor torácica. Taquiarritmias ou bradiarritmias ventriculares podem levar a morte súbita e esta pode ser a primeira manifestação da sarcoidose cardíaca. A avaliação inicial de pacientes com sarcoidose deve incluir um ECG e, no caso de suspeita de envolvimento cardíaco, deve ser realizada uma ressonância cardíaca. Avaliar a necessidade de realizar um holter 24 horas, de acordo com o resultado do ECG e sintomas apresentados pelo paciente. Hipertensão pulmonar e cor pulmonale podem resultar da lesão parenquimatosa pulmonar com obliteração vascular. Estes pacientes geralmente vão a óbito por insuficiência de ventrículo direito^{9,25}.

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

Envolvimento neurológico é relativamente incomum e ocorre em 3 a 10% dos pacientes com sarcoidose. O acometimento do sistema nervoso central costuma ser precoce (encefalopatia, meningite granulomatosa), enquanto o do sistema nervoso periférico, bastante raro, costuma se apresentar nas fases mais tardias de doença¹.

CONCLUSÃO

A sarcoidose, apesar de pouco frequente, deve fazer parte da lista de diagnósticos diferenciais do reumatologista em nossa prática diária, principalmente quando estivermos em frente de um paciente com queixas constitucionais, manifestações em mais de um órgão e, principalmente quando houver acometimento pulmonar, como linfadenopatia hilar. Mas não devemos nos esquecer deste importante diagnóstico, quando um paciente se apresentar com queixas inespecíficas e manifestações extra-pulmonares, como uveíte e artrite. Nos pacientes com sarcoidose sem acometimento pulmonar, as lesões de pele são frequentes. O diagnóstico histológico quase sempre é mandatório, podendo ser deixado de lado em casos específicos, como na síndrome de Löfgren e na linfadenopatia hilar assintomática.

REFERÊNCIAS

1. Sève P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Isaac S, Boussel L, Calender A, Androdias G, Valeyre D, El Jammal T. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells*. 2021 Mar 31;10(4):766. doi: 10.3390/cells10040766. PMID: 33807303; PMCID: PMC8066110.
2. Kollipara V, Hatén NA. Multi-organ involvement: When to think of Sarcoidosis. *Chest Annual Meeting 2019*. doi: 10.1016/j.chest.2019.08.1170
3. Korsten P, Mirsaeidi M and Sweiss NJ (2022) Editorial: Sarcoidosis—The great mimicker. *Front. Med.* 9:990714. doi: 10.3389/fmed.2022.990714
4. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA, DePalo L, Hunninghake G, Iannuzzi MC, Johns CJ, McLennan G, Moller DR, Newman LS, Rabin DL, Rose C, Rybicki B, Weinberger SE, Terrin ML, Knatterud GL, Cherniak R. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis, Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group; *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(10 Pt 1):1885.
5. Judson MA, Boan AD, Lackland DT. The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2012 Oct;29(2):119-27.
6. Oscar Llanos, Nabeel Hamzeh, Sarcoidosis, *Medical Clinics of North America*, Volume 103, Issue 3, 2019, Pages 527-534, ISSN 0025-7125, ISBN 9780323678827, <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.011>.
7. Lhote R, Annesi-Maesano I, Nunes H, Launay D, Borie R, Sacré K, Schleinitz N, Hamidou M, Mahevas M, Devilliers H, Bonniaud P, Lhote F, Haroche J, Rufat P, Amoura Z, Valeyre D, Cohen Aubart F. Clinical phenotypes of extrapulmonary sarcoidosis: an analysis of a French, multi-ethnic, multicentre cohort. *Eur Respir J*. 2021 Apr 1;57(4):2001160. doi: 10.1183/13993003.01160-2020. PMID: 33093118.
8. Visser H, Vos K, Zanelli E, Verduyn W, Schreuder GM, Speyer I, Breedveld FC, Hazes JM. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jun;61(6):499-504. doi: 10.1136/ard.61.6.499. PMID: 12006321; PMCID: PMC1754119.
9. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, Abston E, Bernstein RC, Blankstein R, Chen ES, Culver DA, Drake W, Drent M, Gerke AK, Ghobrial M, Govender P, Hamzeh N, James WE, Judson MA, Kellermeyer L, Knight S, Koth LL, Poletti V, Raman SV, Tukey MH, Westney GE, Baughman RP. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Apr 15;201(8):e26-e51. doi: 10.1164/rccm.202002-0251ST. PMID: 32293205; PMCID: PMC7159433.
10. Belperio JA, Shaikh F, Abtin FG, Fishbein MC, Weigt SS, Saggar R, Lynch JP 3rd. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Sarcoidosis: A Review. *JAMA*. 2022 Mar 1;327(9):856-867. doi: 10.1001/jama.2022.1570. PMID: 35230389.
11. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med*. 2018 May;6(5):389-402. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30064-X. Epub 2018 Apr 3. PMID: 29625772.
12. Maller V, El-Feky M, Knipe H, et al. Thoracic sarcoidosis (staging). Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 30 Mar 2023) <https://doi.org/10.53347/rID-4997>
13. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA, DePalo L, Hunninghake G, Iannuzzi MC, Johns CJ, McLennan G, Moller DR, Newman LS, Rabin DL, Rose C, Rybicki B, Weinberger SE, Terrin ML, Knatterud GL, Cherniak R; Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Nov 15;164(10 Pt 1):1885-9. doi: 10.1164/ajrccm.164.10.2104046. PMID: 11734441.
14. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014 Mar 29;383(9923):1155-67. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60680-7. Epub 2013 Oct 1. PMID: 24090799.

15. Raju S, Ghosh S, Mehta AC. Chest CT Signs in Pulmonary Disease: A Pictorial Review. *Chest*. 2017 Jun;151(6):1356-1374. doi: 10.1016/j.chest.2016.12.033. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28212835.
16. Keijsers RG, Veltkamp M, Grutters JC. Chest Imaging. *Clin Chest Med*. 2015 Dec;36(4):603-19. doi: 10.1016/j.ccm.2015.08.004. PMID: 26593136.
17. Thillai M, Atkins CP, Crawshaw A, Hart SP, Ho LP, Kouranos V, Patterson K, Screaton NJ, Whight J, Wells AU. BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis. *Thorax*. 2021 Jan;76(1):4-20. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-214348. Epub 2020 Dec 2. Erratum in: *Thorax*. 2021 Jul;76(7):e4. PMID: 33268456.
18. Roberts SD, Mirowski GW, Wilkes D, Kwo PY, Knox KS. Sarcoidosis. Part II: pulmonary and systemic manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Oct;51(4):628-30. doi: 10.1016/j.jaad.2004.04.006. PMID: 15389200.
19. Caplan A, Rosenbach M, Imadojemu S. Cutaneous Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020 Oct;41(5):689-699. doi: 10.1055/s-0040-1713130. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32593176.
20. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Ocular Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015 Dec;36(4):669-83. doi: 10.1016/j.ccm.2015.08.009. PMID: 26593141; PMCID: PMC4662043.
21. Mochizuki M, Smith JR, Takase H, Kaburaki T, Acharya NR, Rao NA; International Workshop on Ocular Sarcoidosis Study Group. Revised criteria of International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) for the diagnosis of ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol*. 2019 Oct;103(10):1418-1422. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313356. Epub 2019 Feb 23. PMID: 30798264.
22. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Clinical Characteristics of Sarcoid Arthropathy: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 May;68(5):695-9. doi: 10.1002/acr.22737. PMID: 26415117; PMCID: PMC4809781.
23. Mañá J, Gómez-Vaquero C, Montero A, Salazar A, Marcoval J, Valverde J, Manresa F, Pujol R. Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med*. 1999 Sep;107(3):240-5. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00223-5. PMID: 10492317.
24. Rosé CD, Doyle TM, McIlvain-Simpson G, Coffman JE, Rosenbaum JT, Davey MP, Martin TM. Blau syndrome mutation of CARD15/NOD2 in sporadic early onset granulomatous arthritis. *J Rheumatol*. 2005 Feb;32(2):373-5. PMID: 15693102.
25. Kron J, Ellenbogen KA. Cardiac sarcoidosis: contemporary review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Jan;26(1):104-9. doi: 10.1111/jce.12552. Epub 2014 Nov 4. PMID: 25231794.

DÉBORA KARINE MARINELLO
Reumatologista

CRM PR 22748 | RQE 1638



NA REUMATOLOGIA CONTE COM':



Artrite Reumatoide (AR)

EFICÁCIA: Mais que o dobro de redução da dor e melhora da capacidade funcional, comparado com MTX.²

RESPOSTA SUSTENTADA:

75,6% dos pacientes tratados atingem remissão em 10 anos.³

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)

RESPOSTA RÁPIDA: **62%** dos pacientes atingiram ACR Pedi 30 já na semana 2.^{*4}

RESPOSTA SUSTENTADA:

A resposta clínica foi mantida em **6 anos**.⁴



Espondilite Anquilosante (EA)

RESPOSTA RÁPIDA:

58,2% dos pacientes alcançaram ASAS 20 em 12 semanas.⁵

RESPOSTA SUSTENTADA:

89% atingiram ASAS 20 após 5 anos.⁶



Artrite Psoriásica (APS)

EFICÁCIA:

Redução de **40%** da dor pelo EVA em apenas 4 semanas.

Redução rápida e sustentada da dor ao longo de 9 anos em estudo de vida real.⁷

RESPOSTA RÁPIDA NO SCORE ACR:

58% de resposta ACR20 na semana 12 de tratamento.⁸

* Na análise observada | **Referências:** 1. Bula do produto HUMIRA® AC (adalimumabe): AbbVie. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp 2. Elaborado a partir de: Keystone EC et al., Radiographic, Clinical, and Functional Outcomes of Treatment With Adalimumab (a Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody) in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Receiving Concomitant Methotrexate Therapy. A Randomized, Placebo-Controlled, 52-Week Trial. Arthritis Rheum 2004;50:1400-11. 3. Adaptado a partir de: Keystone EC et al., Long-term Effect of Delaying Combination Therapy with Tumor Necrosis Factor Inhibitor in Patients with Aggressive Early Rheumatoid Arthritis: 10-year Efficacy and Safety of Adalimumab from the Randomized Controlled PREMIER Trial with Open-label Extension. The Journal of Rheumatology 2014; 41:5-14. 4. Lovell DJ, Brunner HI, Reiff AO, et al. Long-term outcomes in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis receiving adalimumab with or without methotrexate. RMD Open. 2020;6(2):e001208. doi:10.1136/rmdopen-2020-001208. 5. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2006;54(7):2136-46. 6. Sieper J, Van der Heijde D, Dougados M, et al. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis Ann Rheum Dis. 2012;71:700-6. 7. Chiricozzi A, Zangrilli A, Bavetta M, Bianchi L, Chimenti S, Saraceno R. Real-life 9-year experience with adalimumab in psoriasis and psoriatic arthritis: results of a single-centre, retrospective study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(2):304-311. 8. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2005;52(10):3279-3289.

Contraindicações/Interações medicamentosas: Assim como observado com outros antagonistas de TNF, foram relatados casos de tuberculose associados ao HUMIRA® AC (adalimumabe). A administração concomitante de antagonistas de TNF e abatacepte tem sido associada a aumento do risco de infecções, incluindo infecções sérias, quando comparada a antagonistas de TNF isolado.



AbbVie Line
Central de Relacionamento
0800 022 2843
www.abbvie.com.br

Material destinado exclusivamente a profissionais prescritores da área da saúde. Todos os Direitos reservados. Este material é protegido por D. Autorais e por outras Leis de proteção de propriedade intelectual. Qualquer reprodução total ou parcial, alteração, compartilhamento ou uso impróprio deste conteúdo sem autorização prévia da empresa é expressamente proibido. Para acessar a minibula do produto Humira® AC (adalimumabe), **clique aqui**. Esta página é parte integrante do material BR-HUM-220047 não devendo ser interpretada/utilizada de forma isolada. Material aprovado e disponibilizado em Março/2022. BR-HUM-220047.

abbvie

Ana Luísa B. G. Sella

Reumatologista de Londrina-PR

Aceita críticas, bate-papos e conversas filosóficas no ana.sella@pucpr.br



Difícil, provavelmente impossível, não retomarmos nosso amor pelo cinema em tempos de Oscar. E muito embora o prêmio há alguns anos venha se tornando uma máquina de premiações menos relevantes, ou com a melhor “propaganda”, não há como negar que ficamos mais atentos aos indicados, e talvez nos divertirmos com a noite em si, os azarões e nossos preferidos sendo premiados.

Dessa feita, trago hoje minhas impressões sobre um premiado do Oscar: “A Baleia”, com os oscars de melhor ator para Brendan Fraser e para melhor maquiagem.

Para começo de conversa, A Baleia não mereceu mesmo a estatueta de melhor filme, pois talvez, do diretor Darren Aronofski, seja o mais simplista dos filmes. Isso não quer dizer que o filme não mereça sua atenção - pelo contrário, pois a atuação de Brendan Fraser é irrepreensível - e o filme, um convite à reflexão.

Embora possa-se pensar que o título original - The Whale - bem como a tradução brasileira possa ter um tom pejorativo, animalizando a obesidade, a complexidade a que se propõe a peça original e o filme vão muito além da impressão original.

O título é baseado em Moby Dick, o mais famoso livro de Herman Melville, e se para alguns, o protagonista do filme é a baleia - na minha modesta opinião, talvez ele seja Ahab, o capitão em sua insana luta contra a baleia branca, e que o leva às profundezas.

Charlie, com seus muitos quilos, já desenvolvendo uma insuficiência cardíaca congestiva, deprimido, praticamente imobilizado, compulsivo e culpado, busca em seus últimos momentos redenção. Lê, dispneico, um ensaio de um de seus alunos, baseado em Moby Dick para acalantar seu espírito. Busca lutar até seu último minuto, pela libertação da sua alma.

E Brendan Fraser merece todos os prêmios pela doçura do seu olhar, por transmitir em gestos restritos a culpa do seu personagem, que passa todo o filme se desculando.

Ficamos todo o tempo a nos perguntar, desculpa por quê? Charlie cometeu sim alguns erros durante a sua vida, como o abandono da filha (e talvez isso a tenha transformado na adolescente cruel que vemos a jovem Sadie Sink interpretar) e da esposa. Mas cometeu tantos erros assim?

Pede desculpas à filha, irritante e maldosa. Charlie pede desculpas o tempo todo à amiga e enfermeira Liz, irmã de seu falecido companheiro. Talvez desculpas por ser fonte de preocupação, talvez desculpas por não ter conseguido salvar seu amor da depressão, desculpas por comer compulsivamente. Desculpas ao entregador, à ex-esposa, mas nunca perdoa a si mesmo.

Li diversas críticas sobre o filme e gordofobia, mas não concordo. O filme humaniza a obesidade, nos faz ver através e sobre ela. Em um trecho Charlie diz: “Sempre fui gordo, e Graham me achava lindo. Mas não era assim”. O que é o assim? Os quase 300 quilos? Ele incita as pessoas a dizerem que é nojento, grotesco, deformado. Pune-se e é punido. Mas percebe-se que culpa vai além. Vem do abandono da família, de sua homossexualidade, da sua pretensa covardia.

O problema aqui não é a gordura de Charlie, mas o exterior reflete o peso da culpa que ele carrega em seu corpo, em seus joelhos que quase não estendem. O problema aqui é o excesso patológico, é a compulsão advinda da dor, da culpa, da autopunição.

Charlie se esconde. Esconde-se do jovem missionário da igreja. Esconde-se do entregador de pizza, dos seus alunos do ensino à distância, se esconde

da vida. Esconde-se em sua casa escura, mantendo intacto e claro o quarto onde viveu com seu amor. Quase um santuário imaculado.

Esconde-se nos muitos e muitos quilos que ganhou tentando talvez engolir a culpa que carrega. Admito que as cenas onde Charlie se alimenta são perturbadoras, dissonantes, aflitivas. Mas quem seríamos nós, médicos, se não olhássemos com clareza que existem coisas que não podem ser romantizadas?

Mas existem sim coisas que são dignas de romance. O amor. Aquele nem sempre salva, mas pode ser um caminho para a redenção.

Aqui, Charlie vai entendendo que sim, cerca-se de amor, talvez não por si mesmo. Mas o amor de Liz, do falecido Graham, da ex-esposa e talvez, até mesmo de sua filha.

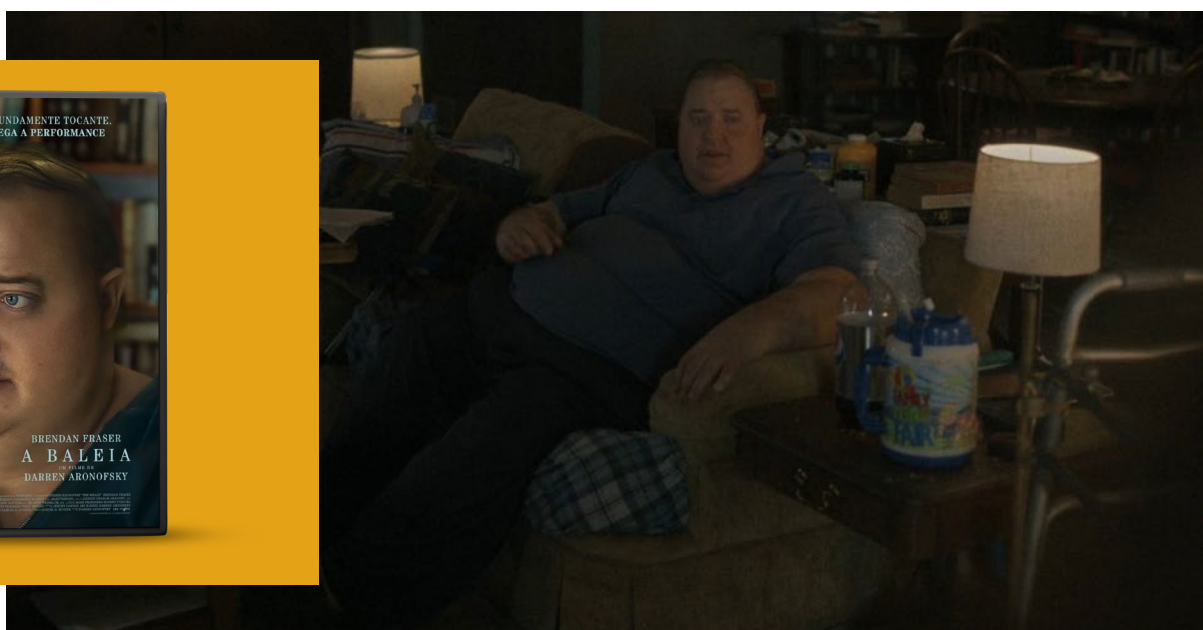
Charlie encontra seu caminho, uma redenção em si mesmo, e revela-se em um ponto crucial do filme, deixando de lado a sua meiguice, para então ir ao encontro da leveza que tanto lhe falta. A teatralidade do filme fica clara, e eu prestaria atenção ao exterior da casa, à chuva que sempre cai, à escuridão do filme, que ao longo da última semana de vida de Charlie vai clareando muito discretamente.

A Baleia é sim um filme que me levou às lágrimas, não por pena do nosso protagonista, mas por enxergar que ao final, o filme é sobre questões reais, um mundo real, onde erramos de forma grotesca e talvez irremediável, mas na tentativa de buscar a nossa felicidade.

Mostra que a vida pode não ser como se sonha, mas que o amor que nos cerca pode ser, se não a salvação, um caminho para encontrá-la.

“Acredito que meu corpo não passa de um abrigo para meu melhor ser. Na verdade, que leve meu corpo quem quiser, pois ele não é quem eu sou”.

Herman Melville, em Moby Dick

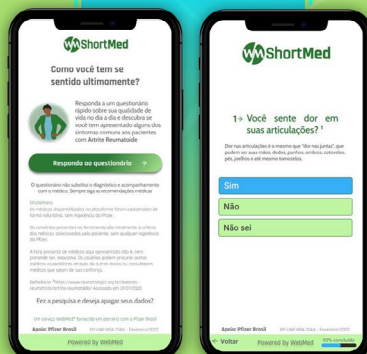




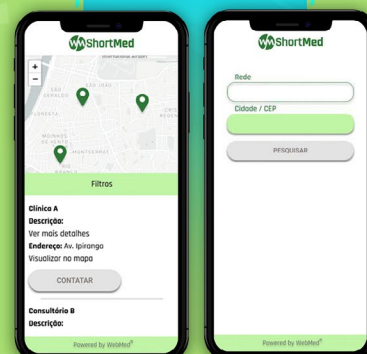
A **ShortMed** é um **web-app** que veio para conectar potenciais pacientes com **Artrite Reumatoide** a médicos especialistas.

Os pacientes preenchem um **questionário simplificado** sobre sinais e sintomas comuns da AR.

Triagem terapêutica



Sistema de geolocalização



Conecta paciente ao especialista

Jornada do médico



Acessar a ferramenta



Realizar o cadastro com dados profissionais

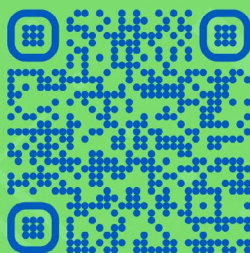
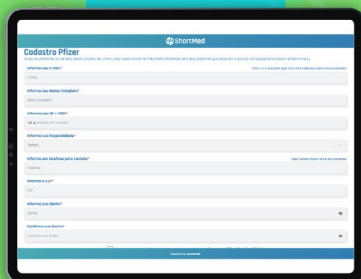


Selecionar a preferência de atendimento (Particular ou convênios)



E pronto, monitore a sua caixa de e-mail, pois é lá que você será comunicado sobre o interesse de novos usuários.

Cadastro para reumatologistas



Se você é médico, cadastre-se agora!

Jornada do paciente



Acessar a ferramenta



Preenchimento do questionário sobre sinais e sintomas comuns da AR

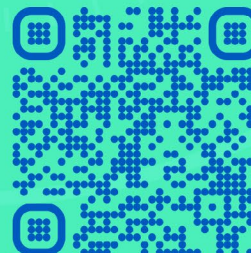
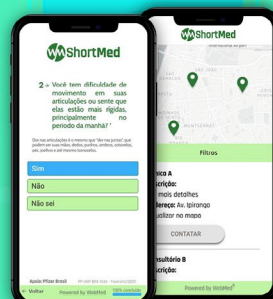


Por geolocalização, o paciente é indicado ao médico cadastrado mais próximo, informando os contatos, o que possibilita o agendamento de forma simples e ágil.



Pronto! A consulta foi agendada.

Cadastro para pacientes / geolocalização



Se você é paciente, preencha o questionário agora!

Fale Pfizer
0800-7701575
www.pfizer.com.br

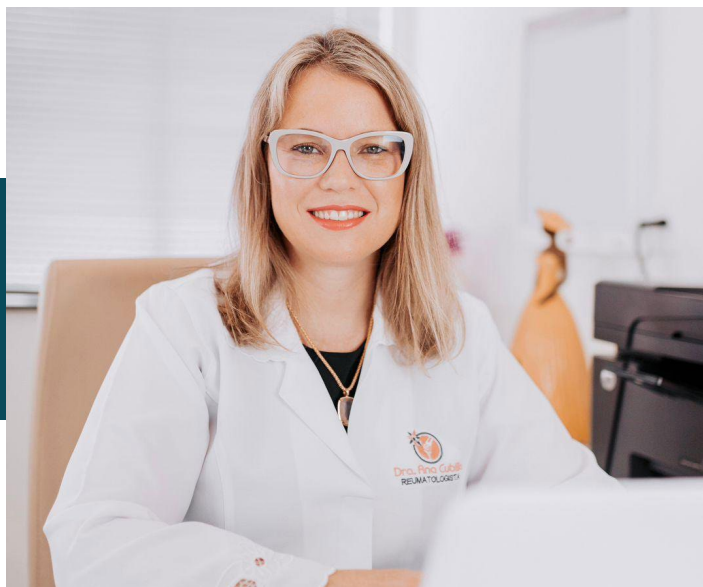
Material destinado a prescritores e não prescritores, parceiros comerciais e público em geral.
Proibida a reprodução ou compartilhamento com terceiros. PP-UNP-BRA-1611 - Março/2023

Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1860 - São Paulo - SP / CEP 04717-904
CNPJ 61.072.393/0001-33 / © Copyright Pfizer Brasil Ltda. 2023 / Todos os direitos reservados.
www.pfizer.com.br



**ANA CAROLINA BEER
BAUMLE CUBILLA**
Reumatologista

CRM 18847-PR/ 9869-SC



ASPECTOS PRÁTICOS DA VACINAÇÃO CONTRA HERPES ZÓSTER

O Herpes zóster é causado pelo Vírus Varicela Zóster (VZV). A primeira manifestação viral é a varicela e a segunda o Herpes zóster (onde ocorre a reativação e replicação do vírus que estava em período de latência nos gânglios sensoriais).

O Herpes zóster se caracteriza por um exantema vesicular unilateral, que acomete um ou mais dermatômos, innervados por uma raiz dorsal ou um nervo craniano. Frequentemente vem acompanhado de uma dor neuropática de forte intensidade, que pode durar semanas, meses ou anos, -e, é chamada de neuralgia pós-herpética. A dor pode ter características incapacitantes e acomete mais idosos e imunodeprimidos. Em alguns casos, a doença pode cursar com eventos graves como manifestações oftalmológicas, maior risco de AVC, perdas auditivas e alterações neurológicas.

A vacina inativa de Herpes zóster (Shingrix GSK) foi aprovada pelo FDA (Food and Drug Association) em 2017 nos Estados Unidos e chegou ao Brasil em junho de 2022 para comercialização.

Em meados de 2022 encontrávamos dois tipos de vacina contra Hérpes Zóster no Brasil: a Zostavax MSD de vírus vivo atenuado e a Shingrix GSK de subunidade viral do VZV. Mas a MSD decidiu descontinuar a Zostavax no Brasil no segundo semestre de 2022.

A vacina Shingrix é uma vacina inativada que usa uma proteína E recombinante (antígeno importante do VZV) em combinação com o adjuvante AS01. A AS01 induz a ativação precoce e transitória da resposta imune inata. A vacina recombinante está indicada em imunodeprimidos maiores que 18 anos e na população em geral maior que 50 anos.

Uma particularidade dessa vacina é que ela se direciona a pessoas que já foram infectadas previamente com o VZV e abrigam uma forma latente. As outras vacinas para outros patógenos previnem a primo-infecção. Então, a vacina recombinante objetiva prevenir a reativação do VZV, e, assim evitar a primeira manifestação de Herpes zóster.

O risco de Herpes zóster aumenta com o declínio na função do sistema imune (adultos acima dos 50 anos, imunocomprometidos, imunodeficientes, imunossuprimidos). Imunocomprometidos são mais propensos ao desenvolvimento de Herpes zóster recorrente.

A vacina recombinante demonstrou eficácia de 90% na prevenção do episódio agudo, mesmo em idosos com mais de 70 anos. A eficácia contra neuropatia herpética foi de 91,2% em adultos com mais de 50 anos - e de 88,8% nos com mais de 70 anos. A incidência de eventos adversos graves, óbitos e potencial de doença imunomediada foram semelhantes nos grupos vacinados verso placebo.

Os estudos mostram que a vacina recombinante tem 89% de eficácia após 10 anos da aplicação em indivíduos hígidos. E os anticorpos anti IgE persistem em 5 vezes acima dos níveis pré-vacinação (após 10 anos da vacinação).

Reações adversas locais: vermelhidão no local da aplicação, dor (mais frequente reação) e edema, com duração de 1 a 3 dias.

Reações adversas sistêmicas: fadiga, febre, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, cefaleia, mialgia, calafrios também - com duração de 1 a 3 dias.

A importância de vacinar indivíduos imunodeprimidos contra Herpes zóster está no fato de:

- sofrerem uma maior carga viral de Herpes zóster,
- a carga viral elevada de VZV está atribuída tanto aos efeitos da doença quanto aos tratamentos imunodepressores,
- os tratamentos existentes de Herpes zóster nem sempre são eficazes e não previnem a neuralgia pós herpética. Baseado nisso, estratégias preventivas são cruciais,
- a incidência de Herpes zóster é maior em indivíduos imunocomprometidos e com doença autoimune em comparação a população geral,
- pacientes com artrite reumatoide usando inibidores da JAK têm maior risco de Herpes zóster,
- indivíduos com doença inflamatória intestinal têm elevada taxa de hospitalização por Herpes zóster.

Esquema de doses:

1) Duas doses (0,5 ml cada) via intramuscular com intervalo de dois meses. Se for necessário alterar o esquema padrão, pode ser feito um intervalo de até 6 meses entre as doses,

REFERÊNCIAS

1. Nota técnica da SBIm para vacinação com vacina de Herpes zoster Shingrix 2022
2. Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022 | MMWR (cdc.gov)
3. American College of Rheumatology (ACR) Guideline for Vaccinations in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Disease 2022

- 2) O intervalo mínimo permitido entre doses é de 4 semanas. Doses aplicadas com intervalo menor devem ser desconsideradas,
- 3) Não há necessidade de reiniciar a vacinação caso o intervalo seja estendido inadvertidamente por mais de 6 meses,
- 4) A vacina pode ser usada independentemente de ter sido ou não vacinado contra varicela, bem como de ter tido ou não a varicela,
- 5) Pacientes que usam anticorpos monoclonais (ex.: rituximabe) a vacina deve ser administrada pelo menos 4 semanas antes da nova aplicação de anticorpo,
- 6) Pacientes com doenças autoimunes, quando possível, aplicar a vacina antes de iniciar a imunodepressão mais agressiva.

Esta vacina recombinante também está recomendada para pacientes que já tiveram episódios de Herpes zoster. A sugestão da Sociedade Brasileira de Imunização (SBIm) é que a vacina seja realizada a partir de 6 meses após o episódio de Herpes zóster. Mas caso o paciente queira aplicar após a crise, não se deve perder a oportunidade vacinal. Pessoas que já foram vacinadas com a vacina atenuada - devem se revacinar com a vacina inativada recombinante - dando um intervalo mínimo de dois meses da vacina atenuada.

A vacina inativada pode ser aplicada sob uso profilático de antivirais como aciclovir. Não há dados de segurança para uso na gestação, mas pode ser usada na lactação.

O uso concomitante da vacina recombinante de Herpes zoster com as vacinas pneumocócicas, influenza e tríplice bacteriana acelular do tipo adulto (dTpa) é seguro, sem interferência na resposta imune vacinal.

4. LAL. H, et al. Commentary regarding: Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults. N Engl J Med, 372: 2087–2096, 2015
5. FURER. V. et al 2019 update of Euler recommendations for vaccination in adult patients with a rheumatic diseases. Ann Rheum Dis, 79 (1):39-52.2020
6. SCHRÖDER, C. et al. Incidence of herpes zoster amongst adults varies by severity of immunosuppression. J Infect, 75(3):207–215, 2017



PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

**O QUE NOS MOVE É A BUSCA CONSTANTE
POR SOLUÇÕES QUE TRANSFORMEM A
VIDA DAS PESSOAS. PESQUISAR, ENTENDER,
AVANÇAR E CRIAR UM FUTURO NO QUAL AS
DOENÇAS FAÇAM PARTE DO PASSADO.**



INFOC
Informações Científicas
infoc@janbr.jnj.com

SAFE Janssen
Serviço de Atendimento Especializado
em Farmacovigilância
safe@janbr.jnj.com
0800 7011 851

Material destinado a profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos. Produzido em Outubro/2022. CP-352984



Sebastião Cezar Radominski
CRM 5775 PR/ RQE 2702

A PESCARIA ESPORTIVA COMO HOBBY

A pesca esportiva é uma modalidade destinada ao lazer. Uma de suas características é a soltura do animal logo após a fígada, além da famosa fotografia do pescador, é claro!

No Brasil e em diversos locais do mundo, a pesca esportiva conta com grupos de pescadores que se unem para trocas de experiências e vivências – e, podem se unir apenas no intuito de curtir ou também participar de competições.

Confira as dicas e histórias de um exímio pescador:

COMO COMECEI

O amor pela pescaria surgiu ainda pequeno, quando morava no interior e um de meus passatempos era acompanhar um tio na pesca de lambaris. Ali nascia e crescia algo que levaria para o futuro.

VANTAGENS

Esquecer dos problemas do dia a dia, conectar-se com a natureza e recuperar as energias são apenas poucas das vantagens de desligar o celular, ouvir o silêncio e seguir a intuição na hora da pescaria. Junte a isso um grupo de amigos animados e apaixonados pela mesma atividade - e temos então o hobby perfeito – que impacta positivamente na qualidade de vida.



EQUIPAMENTOS

A mala e equipamentos dependem de onde será a escolha do local da vez. Molinete, por exemplo - para o mar. Para dourados e tucunarés, costuma-se usar a carretilha. Além das varas de boa qualidade e iscas, uma boa equipe de apoio é fundamental para o sucesso da pescaria.



COMO CURTIR?

Logística precisa com locais escolhidos a dedo, comida boa, cabanas com ar condicionado, bons barcos, sem estresses com os mosquitos e muito peixe já garantem metade da curtição de uma boa pescaria na modalidade esportiva. Nessa especialidade de pesca, os exemplares são devolvidos ao rio/mar – portanto fotografamos rapidamente os maiores e mais bonitos peixes, para que voltem ao seu habitat natural na sequência. Nosso grupo tem pescado especialmente no Rio Negro nos últimos tempos.



PEIXES

Corvina, cação, baiacu, bagre, dourado, tucunaré, maria-luiza, ubarana, pilombeta, robalo e até mesmo peixes como o marlin são comumente pescados nessa modalidade.

ONDE PESCAR?

Amazonia, Pantanal, rio São Francisco, litorais de Vitória (ES) e da Bahia, Bacia da Prata (Argentina, Uruguai, Paraguai e Bolívia), Brotas (SP), Represa de Furnas (MG), Barra de Maricá (RJ)



MARCOU HISTÓRIA

Por muitos anos atendi um paciente com artrite reumatoide (que faleceu já a algum tempo). Nos tornamos muito amigos por meio da pescaria. A cada dois ou três meses íamos pescar na Vila da Glória (Baía da Babitonga, em São Francisco do Sul/Joinville). A pesca não traz apenas a paz do espírito, mas o valor e as alegrias das grandes amizades.

Pra bom pescador contar!

DICAS PARA AUMENTAR A SOBREVIVÊNCIA DOS PEIXES:

- Manusear o peixe dentro d'água
- Usar anzóis sem farpa
- Deixar o menor tempo possível fora d'água
- Manusear com a mão molhada
- Usar iscas artificiais
- Ser ágil no manejo
- Fotografar e devolver o peixe para a água



Taltz® melhora os resultados relatados pelo paciente (PROs) em indivíduos com APs e axSpA, hoje e amanhã¹⁻¹⁰

Taltz® proporciona uma **melhora rápida e sustentada nos PROs** em pacientes com **APs e axSpA ativa**, tanto em pacientes sem experiência prévia com terapia biológica, quanto em pacientes com experiência em tratamentos anteriores.¹⁻⁴

taltz®
(ixequizumabe)



APs

Melhora dos sintomas articulares

Resposta rápida desde a 2ª semana de tratamento e mantidas por até 3 anos¹⁻⁴



axSpA

Melhora na dor lombar

Resposta rápida desde a 2ª semana de tratamento e mantidas por até 2 anos⁵⁻¹⁰

TALTZ® (ixequizumabe)

Indicações: TALTZ é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátrico acima de 6 anos de idade e com peso maior que 50 Kg, com psoríase em placas moderada a grave, e que são elegíveis a terapia sistêmica ou fototerapia. TALTZ, em monoterapia ou em associação com o metotrexato, é indicado para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). TALTZ é indicado para o tratamento de espondiloartrite axial radiográfica/espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos, que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional. TALTZ é indicado para o tratamento de pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica ativa com sinais objetivos de inflamação, que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional. **Contra-indicações:** TALTZ é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade grave conhecida ao ixequizumabe ou a qualquer um dos excipientes. **Advertências e precauções:** o tratamento com TALTZ está associado a um aumento da taxa de infecções. TALTZ deve ser usado com cautela em pacientes com infecção crônica ou infecção ativa clinicamente importante. TALTZ não deve ser administrado a pacientes com tuberculose ativa (TB). Os pacientes recebendo TALTZ devem ser monitorados de perto para sinais e sintomas de TB ativa durante e após o tratamento. A administração de TALTZ deve ser interrompida imediatamente no caso de ocorrência de reações graves de hipersensibilidade e o tratamento apropriado deve ser iniciado. Recomenda-se precaução ao prescrever TALTZ para pacientes com doença inflamatória intestinal, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa. TALTZ não deve ser utilizado com vacinas vivas. Não existem dados suficientes em humanos para estabelecer a segurança de ixequizumabe durante a gravidez. Mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com TALTZ e durante pelo menos 10 semanas após o tratamento. Os benefícios da amamentação sobre o desenvolvimento e a saúde do bebê devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe quanto ao uso de TALTZ e com quaisquer efeitos adversos potenciais de TALTZ ou da condição materna subjacente sobre o lactente. A segurança e a eficácia de TALTZ em pacientes pediátricos não foram avaliadas nas indicações de artrite psoriásica, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica e em pacientes pediátricos menores de 6 anos na indicação de psoríase. Embora não tenham sido observadas diferenças na segurança ou eficácia entre pacientes mais idosos e mais jovens, o número de pacientes com 65 anos ou mais, expostos a TALTZ, não é suficiente para determinar se estes respondem de modo diferente de pacientes mais jovens. Assim como todas as proteínas terapêuticas, há um potencial de imunogenicidade com TALTZ. Não há efeitos conhecidos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas associado ao uso de TALTZ. **Interações medicamentosas:** a segurança de TALTZ em combinação com outros agentes imunomoduladores ou com fototerapia não foi avaliada. A farmacocinética de ixequizumabe não foi afetada com a administração concomitante de metotrexato. Na análise farmacocinética populacional, foi determinado que a terapia concomitante com os seguintes medicamentos não tem impacto no clearance de ixequizumabe: corticosteróides orais, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) (incluindo os inibidores de COX2), medicamentos antirreumáticos modificadores da doença convencionais (DMARDs) avaliados em conjunto (sulfassalazina, metotrexato ou hidróxicloroquina) e sulfassalazina e metotrexato avaliados individualmente. Os resultados do estudo de interação medicamentosa em pacientes com psoríase moderada a severa determinaram que a administração concomitante de ixequizumabe com medicamentos metabolizados pela CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 ou CYP2D6, não tem um impacto clinicamente relevante na farmacocinética destes medicamentos. Nenhum estudo foi conduzido para investigar possível interação entre TALTZ e plantas medicinais, álcool, nicotina e exames laboratoriais e não laboratoriais. **Posologia e administração:** TALTZ é para administração subcutânea. Psoríase em placas: a dose recomendada em adultos é 160 mg por injeção subcutânea na semana 0, seguida por uma injeção de 80 mg nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12 e então, 80 mg a cada 4 semanas. Deve-se considerar a interrupção do tratamento em pacientes que não apresentaram resposta após 16 a 20 semanas de tratamento. A dose recomendada em pacientes pediátricos acima de 6 anos e com mais de 50 Kg é 160 mg por injeção subcutânea na semana 0, seguida por uma injeção de 80 mg a cada 4 semanas. Artrite psoriásica: a dose recomendada é 160 mg por injeção subcutânea (duas injeções de 80 mg) na semana 0, seguida de 80 mg a cada 4 semanas. Para pacientes com artrite psoriásica e psoríase em placas moderada a severa coexistentes, utilizar o regime de dose para psoríase em placas. TALTZ pode ser administrado sozinho ou em combinação com um medicamento antirreumático modificador da doença convencional (conventional Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs - cDMARD) (por exemplo, metotrexato). Espondiloartrite axial radiográfica/espondilite anquilosante: a dose recomendada é de 80 mg por injeção subcutânea a cada 4 semanas. Para pacientes que tiveram uma resposta inadequada ou sejam intolerantes a pelo menos um inibidor do TNF, a dose de 160 mg (duas injeções de 80 mg) por injeção subcutânea na semana 0, seguida por 80 mg a cada 4 semanas pode ser considerada. Espondiloartrite axial não radiográfica: a dose recomendada é 80 mg por injeção subcutânea a cada 4 semanas. Medicamentos antirreumáticos modificadores da doença convencionais (cDMARDs) (como por exemplo, sulfassalazina), corticosteróides, anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), e/ou analgésicos podem ser usados durante o tratamento com TALTZ. **Reações adversas:** dados provenientes dos estudos clínicos: muito comum (> 10%): infecção do trato respiratório superior e reações no local da injeção; comum (> 1% e < 10%): dor orofaríngea, náusea e infecção por tinea. Os eventos adversos em pacientes pediátricos foram similares, com exceção da frequência de conjuntivite (comum), influenza (comum) e urticária (comum). Os eventos adversos em pacientes nos estudos clínicos de espondiloartrite axial radiográfica foram similares, com exceção da frequência de doença inflamatória intestinal (comum) e rinite (comum). Os eventos adversos em pacientes nos estudos clínicos de espondiloartrite axial não radiográfica foram similares, com exceção da frequência de doença inflamatória intestinal (comum), influenza (comum) e conjuntivite (comum). Venda sob prescrição médica. Registro MS - 1.1260.0196. Documentação científica e/ou informações adicionais à classe médica sobre o produto mediante solicitação. Para mais informações, consulte a bula completa do produto ou o Serviço de Atendimento ao Cliente Lilly SAC 0800 701 0444, e-mail: sac.brasil@lilly.com, 06/12/2021.

Referências

1. Gottlieb AB, et al. Rheumatology 2018;57:1777-88. [2. Kavanaugh A, et al. Clin Exp Rheumatol 2019;37:566-74. [3. Orbai AM, et al. Clin Exp Rheumatol 2021;39:329-36. [4. Chandran V, et al. Rheumatology 2020;59:2774-84. [5. Deodhar AA, et al. BMC Rheumatology 2021;5:35. [6. Marzo-Ortega H, et al. Rheumatol Ther 2020;7:759-74. [7. Walsh JA, et al. Arthritis Care Res 2022;74:451-60. [8. Kilz U, et al. J Rheumatol 2021;48:188-97. [9. Braun J, et al. RMD Open 2022;8:e02169. [10. Deodhar A, et al. Rheumatol Ther 2021;8:135-50.

Abreviaturas

- axSpA, espondiloartrite axial (não radiográfica/radiográfica); PRO, resultado relatado pelo paciente; APs, artrite psoriásica.



AFTAS ORAIS: CONCEITOS, PRINCIPAIS CAUSAS E PRESENÇA NA REUMATOLOGIA

INTRODUÇÃO

Na prática clínica, quando observamos num paciente a presença de aftas orais (úlceras orais) de forma crônica e episódica, é importante para um correto raciocínio clínico, saber os conceitos de uma patologia chamada de Ulceração Aftosa Recorrente (UAR), que é uma das alterações mais comuns da mucosa oral, afetando cerca de 25% da população geral (2).

Aftas orais são lesões ulceradas que se situam na superfície da mucosa, com perda de continuidade do revestimento epitelial e exposição do tecido conjuntivo subjacente. As úlceras orais típicas são frequentemente dolorosas e autolimitadas, com duração em média de 10 -14 dias (1, 5).

CONCEITOS

A doença chamada de Ulceração Aftosa Recorrente (UAR), possui três classificações clínicas: menor, maior e herpetiforme (2).

1) úlcera menor - com menos de 5mm, é a forma mais prevalente (mais de 70% dos casos). Ocorrem geralmente em superfícies não queratinizadas, com resolução em torno de 10 -14 dias (2, 5).

2) úlcera maior - também conhecida como afta ou síndrome de Sutton, representa de 10 a 15% dos casos e com sintomatologia mais severa. As lesões são maiores que 1cm, e podem persistir por até 6 semanas. Em geral, podem deixar cicatriz. Surgem mais comumente em lábios e palato mole, mas podem ocorrer em qualquer região da mucosa com distribuição mais ampla (geralmente estendendo-se à gengiva e à mucosa faríngea) (2, 5).

3) herpetiforme - ocorrem em cerca de 5-10% dos casos. Apresenta-se como múltiplas úlceras, puntiformes (cerca de 1 a 3mm), que podem coalescer formando uma lesão grande e irregular. Podem surgir em qualquer região da mucosa bucal e persistem por 10 a 30 dias. Apesar do seu nome, não foi encontrada qualquer associação com vírus da herpes (2, 5).

As lesões aftosas podem ainda ser classificadas em simples ou complexas pela gravidade da apresentação. As três variedades morfológicas

(menor, maior ou herpetiforme) podem surgir em ambas as formas de apresentação. A aftose simples geralmente apresenta pequeno número de lesões menores, 3-6 episódios por ano que são de curta duração e resolvem-se espontaneamente. O termo aftose complexa é relacionado a surtos prolongados que muitas vezes são contínuos, com três ou mais lesões orais e podem ser associadas a úlceras genitais ou perianais. Aftose oral complexa pode ser dividida como primária ou secundária (7, 19). Fig 1

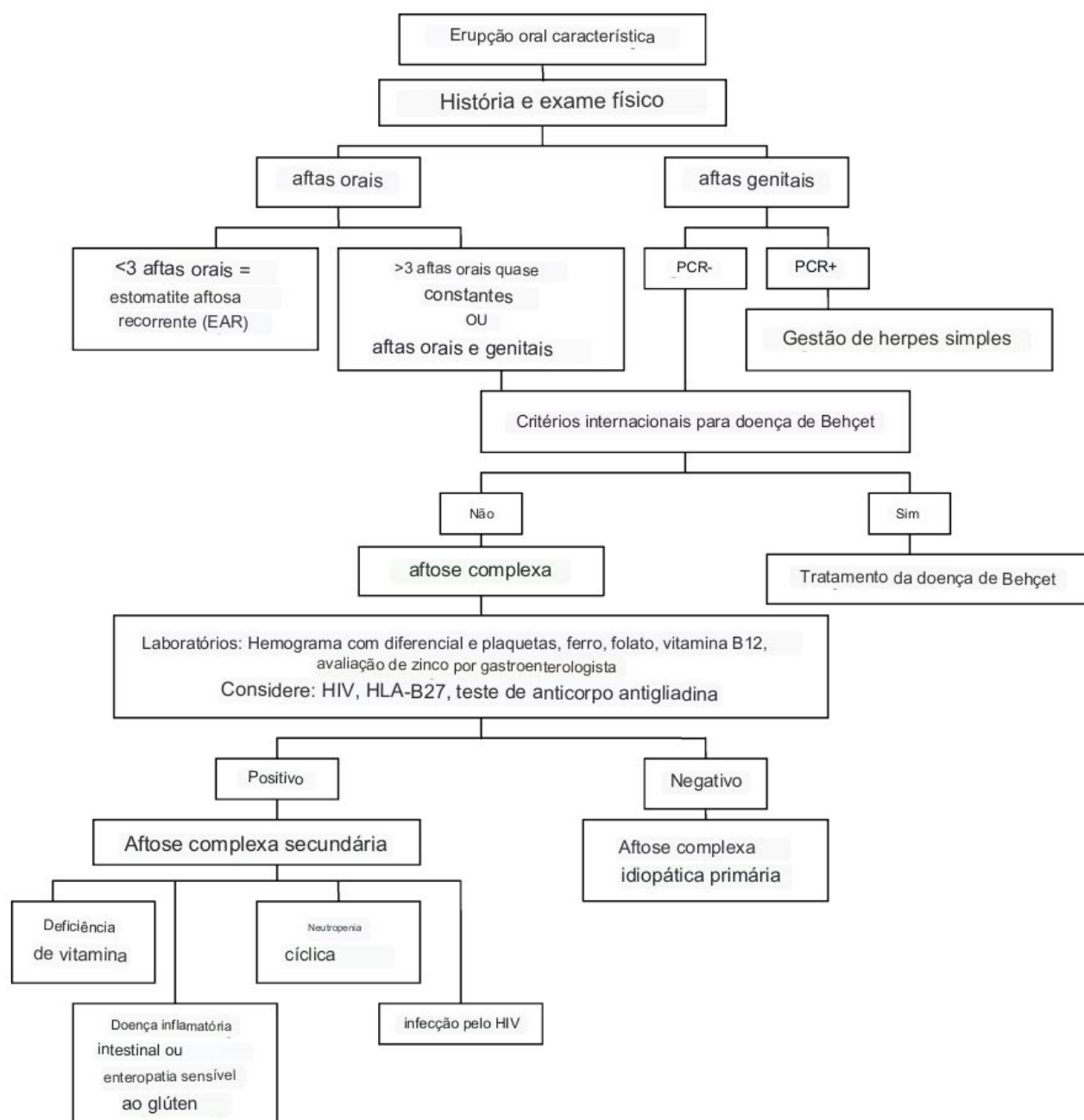


Fig 1. Avaliação do paciente para aftose complexa.

ETIOPATOGENIA

Em pacientes geneticamente predispostos, o efeito de certos fatores desencadeantes inicia uma cascata de citocinas pró-inflamatórias, direcionadas contra regiões selecionadas da mucosa oral. A sua etiopatogenia é desconhecida, mas é considerada uma doença multifatorial. Foram descritos diferentes estímulos para o início da doença, citados da Figura 2 (4, 13).



Figura 2: Fatores que influenciam na patogênese da úlcera aftosa recorrente

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS E INVESTIGAÇÃO

Os doentes com úlcera aftosa recorrente (UAR) devem ser avaliados quanto à possível associação com alimentos, agentes ou medicamentos tópicos, deficiências nutricionais e doenças sistêmicas subjacentes. O aditivo de pasta de dente sulfato de sódio é considerado como um potencial fator desencadeante. Existe uma lista extensa de medicamentos da prática clínica que induzem à formação de lesões orais, incluindo anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), antibióticos, beta-bloqueadores, inibidores de enzimas de conversão de angiotensina e anti-neoplásicos, dentre outros. As deficiências nutricionais em ferro, vitaminas B, vitamina C, ou folato podem desencadear a ocorrência.

Condições imunossupressoras sistêmicas como o HIV podem ser causas importantes. A doença inflamatória intestinal (DII), incluindo a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa, pode ter uma associação, e as lesões orais podem apresentar-se antes dos sintomas gastrointestinais, embora a doença de Crohn pode ter também ulceração não relacionada com inflamação granulomatosa crônica. A doença celíaca tem sido associada com UAR em até metade dos doentes. Um histórico de lesões ulcerativas cutâneas, genitais ou oculares com artrite requer uma avaliação para condições como a doença de Behçet, MAGIC, e artrite reativa (anteriormente chamada síndrome de Reiter). Condições múltiplas envolvem UAR juntamente com febre e infecções recorrentes, incluindo síndrome PFAPA, neutropenia cíclica, e síndrome de Sweet (6).

Diagnóstico diferencial de úlceras orais agudas e crônicas

Estomatite aftosa recorrente

Aparelhos ortodônticos, sialometaplasia necrotizante

Deficiências nutricionais: ferro, ácido fólico, zinco, B1, B2, B6 e B12

Infecções:

-- virais: herpes simples, Coxsackie A, herpes zoster, citomegalovírus, Epstein-Barr e HIV

-- Bacterianas: tuberculose, sífilis

-- Fúngicas: coccidioides immitis, Cryptococcus neformans, Blastomyces dermatitidis

Farmacológicas: erupção medicamentosa fixa, Dermatose linear por IgA, Penfigóide bolhoso induzido por drogas, Eritema multiforme, Síndrome Steven-Johnson, Necrólise epidérmica tóxica

Doenças autoimunes: Doença de Chron, doença de Behcet, doença celíaca, Lupus eritematoso sistêmico, Líquen plano erosivo, Granulomatose com Poliangiite

Hematológicas: anemia, neutropenia, síndrome hipereosinofílica

Síndromes relacionadas à febre: neutropenia cíclica, febre, Síndrome Sweet, Febre familiar do Mediterrâneo, Síndrome de Hiperimunoglobulina D; e febre periódica com estomatite aftosa, faringite e adenite (PFAPA);

Doenças bolhosas: Pênfigo vulgar, Dermatose bolhosa IgA linear

Doenças hereditárias: Epidermólise bolhosa, doença granulomatosa crônica

Outras: síndrome de boca e úlceras genitais com cartilagem inflamada (MAGIC); Doença relacionada a IgG4, tumores, tabagismo

Adaptado: Sánchez-Bernal J, Conejero C, Conejero R, 2020.

Lesões ulcerosas recorrentes da mucosa orofaríngea podem ser associadas a muitas infecções virais ou bacterianas, portanto é importante excluir uma etiologia infecciosa antes de iniciar uma terapia imunossupressora ou imunomoduladora.

A AIDS é uma infecção viral progressiva causada por vírus HIV-1/2, com manifestações orais ulcerosas em 8% dos casos. Outra causa de lesões ulcerativas pode ser a infecção pelo vírus do herpes simples (HSV-1/2), quando as úlceras orais e periorais são sintomas frequentes. As úlceras orofaríngeas recorrentes têm sido descritas em várias doenças infecciosas como: sífilis secundária, tuberculose, histoplasmose, doença de Lyme, COVID-19, vírus Epstein-Barr, e infecção por citomegalovírus. O papel do *Helicobacter pylori* como etiologia das lesões ulcerosas da cavidade oral é ainda uma questão de debate (5).

AFTAS ORAIS NA REUMATOLOGIA

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

É uma manifestação muito frequente em doentes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). A prevalência relatada de úlceras orais entre doentes com LES é de cerca de 50% ao longo da vida, sendo as-

sim, está presente tanto nos critérios diagnósticos, quanto em índices de atividade da doença (7, 8).

As úlceras aparecem classicamente como placas esbranquiçadas com eritema central e estrias com queratose periférica. Outras lesões orais como a mucosite liquenóide e lesões discóides, podem localizar-se nas mucosas bucais, gengivais e nos lábios. A imunofluorescência direta pode revelar depósitos lineares de imunoglobulina IgG ou IgM e/ou C3 na membrana basal. Os linfócitos CD4 + T são o subtipo celular predominante (7).

As úlceras orais também podem ser causadas por infecções ou efeitos colaterais de medicamentos, que são outros fatores além do LES (8). Alguns autores sugerem que as lesões intra-orais associadas ao LES podem ser classificadas por analogia com as lesões cutâneas, pois as lesões orais podem representar a contrapartida da mucosa para as lesões cutâneas. Portanto, as lesões orais podem ser classificadas em agudas, subagudas e crônicas. As lesões agudas têm aspecto típico descrito como purpúrica, aftosa e bolhosa. As lesões subagudas são lesões de mucosa discretas assim como nas lesões cutâneas. As lesões crônicas têm aspecto descrito como discóide, ceratose, verrucosa, favo de mel e ulcerada crônica (14, 15, 16).

As lesões da mucosa oral podem responder a corticosteroides tópicos (geralmente Orabase misturado com triancinolona 0,1% ou clobetasol 0,05%), pomada de tacrolimus 0,1%, corticosteroides intralesionais e medicamentos antimaláricos sistêmicos (15, 16).

Úlceras orais têm sido relatadas como potenciais preditores de vasculite sistêmica e pior prognóstico. O tratamento inclui medicamentos antimaláricos como terapia de primeira linha, corticosteroides e medicamentos imunossupressores, como azatioprina, também podem ser eficazes. Outros medicamentos, como talidomida, dapsona e ciclosporina, são alternativas se as úlceras forem refratárias (8).

DOENÇA DE BEHÇET

As lesões mucocutâneas são uma marca registrada da Doença de Behçet (DB), sendo as manifestações mais comuns (e geralmente as mais precoces). As úlceras orais podem ser detectadas em até 95% dos doentes, geralmente como a manifestação da doença que se apresenta e que se prolonga mais tempo (7, 9).

As úlceras na DB são muito parecidas com a lesão típica da ulceração aftosa recorrente (UAR), mas podem ser mais dolorosas, mais frequentes, múltiplas e maiores, encontradas nos lábios, língua e parte interna da bochecha, e geralmente aparecem 2 a 3 anos antes do início da doença. Na doença de Behçet pode ser a primeira manifestação clínica em 10-20% dos casos (17).

Recentemente o tratamento da doença de Behçet tem sido dividido por fenótipo e por órgão acometido. Até o momento, três fenótipos principais da doença foram descritos: (o fenótipo mucocutâneo e articular, o fenótipo neurológico extraparenquimatoso e vascular periférico e o fenótipo neurológico e ocular do parênquima (11,18). A colchicina sozinha, ou combinada com os Glicocorticóides (GCs), é considerada como o tratamento de primeira linha para as úlceras orais na prática diária, devido à sua segurança e tolerabilidade. A talidomida quase não é utilizada na prática diária devido aos seus efeitos secundários, especialmente neurotoxicidade irreversível, mesmo em doses baixas. Os TNF α inibidores podem ser considerados para as lesões orais resistentes em DB. O Apremilast foi recentemente aprovado pelo FDA para tratamento de úlcera oral em doentes com Behçet. Com um perfil de boa se-

gurança, sem aumento de infecções e malignidades, o Apremilast pode tornar-se a segunda escolha de linha após a colchicina para as manifestações de DB. Contudo, o elevado custo da molécula pode influenciar na sua aprovação (11).

Outros agentes biológicos podem ser utilizados em pacientes com sintomas de doença mucocutânea refratária. Existem poucos estudos mostrando a eficácia do bloqueio de IL-1 (anakinra) em BD com doença mucocutânea limitada. Em dois estudos prospectivos, o ustekinumabe, um anticorpo monoclonal humanizado contra a IL-12/IL-23, pareceu ser eficaz para o tratamento de úlceras orais em doentes com DB resistentes à colchicina. Segundo outros relatos de casos, o tocilizumabe parece ser ineficaz para as mucocutâneas ou talvez até mesmo levar a exacerbações paradoxais. Um estudo de série de casos retrospectivos relatou que o secukinumabe pode ser seguro e eficaz para o tratamento de pacientes com envolvimento mucocutâneo e articular (11).

DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS (ASSOCIAÇÃO COM ESPONDILOARTRITES)

Nas doenças inflamatórias intestinais (DII), existe uma discussão se as lesões orais representam uma manifestação extraintestinal das doenças ou apenas uma manifestação da primeira porção do trato gastrointestinal. A prevalência de lesões orais é relatada num intervalo de 5% a 50%. Num grande estudo de coorte com avaliação por um dentista, foi observada uma prevalência de 10% entre doentes com DC, mas apenas 4% entre doentes com Retocolite Ulcerativa. As lesões apresentam semelhanças às lesões no íleo ou cólon, ou seja, úlceras dolorosas redondas ou ovais com uma base pseudomembranosa amarela e bordas eritematosas. Frequentemente as afetas encontram-se na mucosa vestibular ou labial. Podem ser tratadas com corticoides tópicos, anestésicos e antissépticos bucais. A maioria dos tratamentos sistêmicos (por exemplo, corticosteroides e anticorpos anti-TNF) são também bem-sucedidos.

Uma manifestação extraintestinal rara oral da DC é a granulomatose orofacial ou síndrome de Melkersson-Rosenthal, também conhecida como quelilite granulomatosa (quelite de Miescher). A microbiota parece desempenhar um importante papel fisiopatológico (12).

OUTRAS CAUSAS NA REUMATOLOGIA

- Ulcerações orais semelhantes a aftas também podem aparecer em algumas doenças autoinflamatórias;
- Febre Familiar do Mediterrâneo (FFM);
- Febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite cervical, cujo acrônimo é PFAPA;
- Hiperimunoglobulinemia D com febre periódica (HIDS);
- Síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (FNT);
- Artrite Estéril Piogênica, Pioderma Gangrenoso e Acne (PAPA) (7).

Outras causas frequentes de úlceras orais em doentes reumatológicos estão ligadas ao uso de metotrexato, pois podem ocorrer erros ou mal-entendidos no horário ou dose de administração, que normalmente varia entre 7,5 e 25 mg semanalmente. Instruções claras e consultas regulares de acompanhamento podem reduzir a incidência deste evento adverso (7).

CONCLUSÃO

Independentemente do subtipo, as lesões chamadas de UAR podem prejudicar a capacidade de falar, engolir e manter uma higiene dentária eficaz.

As úlceras orais recorrentes são uma manifestação clínica frequente em doentes com doenças reumatológicas imunomediadas e inflamatórias na Reumatologia, sendo de fundamental importância o seu reconhecimento na prática clínica do paciente reumatológico.

REFERÊNCIAS

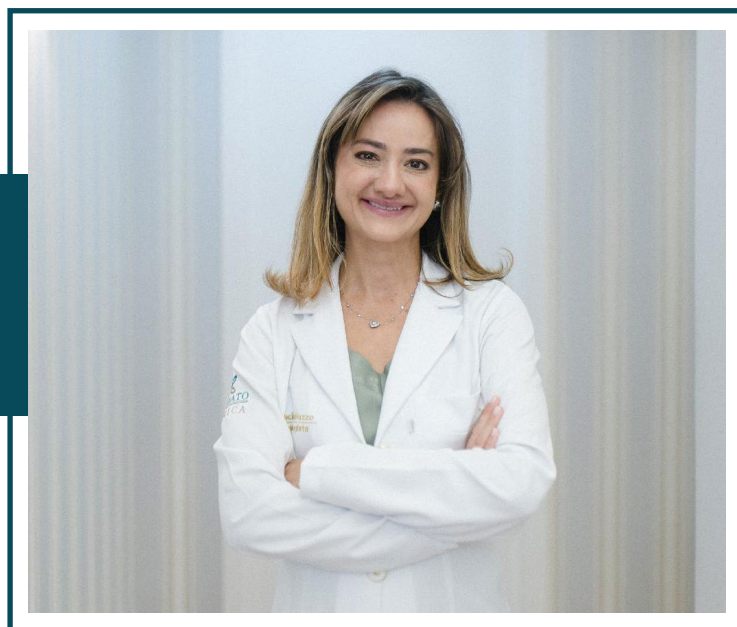
1. Riera Matute G, Riera Alonso E. La aftosis oral recurrente en Reumatología. *Reumatol Clin*. 2011. doi:10.1016/j.reuma.2011.05.003
2. Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017 Mar;10(3):26-36. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28360966; PMCID: PMC5367879.
3. Sánchez-Bernal J, Conejero C, Conejero R. Recurrent Aphthous Stomatitis. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020 Jul-Aug;111(6):471-480. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2019.09.004. Epub 2020 May 22. PMID: 32451064.
4. Sánchez-Bernal J, Conejero C, Conejero R. Recurrent Aphthous Stomatitis. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020 Jul-Aug;111(6):471-480. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2019.09.004. Epub 2020 May 22. PMID: 32451064.
5. Manfredini M, Guida S, Giovani M, Lippolis N, Spinassolas E, Farnetani F, Dattola A, Di Matteo E, Pellacani G, Giannetti L. Recurrent Aphthous Stomatitis: Treatment and Management. *Dermatol Pract Concept*. 2021 Sep 1;11(4): e2021099. doi: 10.5826/dpc.1104a99. PMID: 34631263; PMCID: PMC8480451.
6. Fitzpatrick SG, Cohen DM, Clark AN. Ulcerated Lesions of the Oral Mucosa: Clinical and Histologic Review. *Head Neck Pathol*. 2019 Mar;13(1):91-102. doi: 10.1007/s12105-018-0981-8. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30701449; PMCID: PMC6405793.
7. Gualtierotti R, Marzano AV, Spadari F, Cugno M. Main Oral Manifestations in Immune-Mediated and Inflammatory Rheumatic Diseases. *J Clin Med*. 2018 Dec 25;8(1):21. doi: 10.3390/jcm8010021. PMID: 30585183; PMCID: PMC6351952.
8. Alharbi S. Gastrointestinal Manifestations in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Open Access Rheumatol*. 2022;14:243-253 (<https://doi.org/10.2147/OARRR.S384256>)
9. Bettiol A, Prisco D, Emmi G. Behçet: the syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 May 1;59(Suppl 3): iii101-iii107. doi: 10.1093/rheumatology/kez626. PMID: 32348523.

10. Alpsoy, E., Bozca, B.C. & Bilgic, A. Behçet Disease: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 22, 477–502 (2021). (<https://doi.org/10.1007/s40257-021-00609-4>)
11. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Advances in the Treatment of Behcet's Disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2021 May 20;23(6):47. doi: 10.1007/s11926-021-01011-z. PMID: 34014377; PMCID: PMC8136102.
12. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021 Oct;161(4):1118-1132. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.042. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34358489; PMCID: PMC8564770.
13. Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014 Jun;62(3):205-15. doi: 10.1007/s00005-013-0261-y. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24217985; PMCID: PMC4024130.
14. Chiewchengchol D, Murphy R, Edwards SW, Beresford MW. Mucocutaneous manifestations in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a review of literature. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Jan 5;13:1. doi: 10.1186/1546-0096-13-1. PMID: 25587243; PMCID: PMC4292833.
15. Nico MM, Vilela MA, Rivitti EA, Lourenço SV. Oral lesions in lupus erythematosus: correlation with cutaneous lesions. *Eur J Dermatol*. 2008 Jul-Aug;18(4):376-81. doi: 10.1684/ejd.2008.0388. Epub 2008 Jun 23. PMID: 18573706.
16. Marques ER, Lourenço SV, Lima DM, Nico MM. Oral lesions in lupus erythematosus-cytokines profiles of inflammatory infiltrate. *J Cutan Pathol*. 2010 Apr;37(4):439-45. doi: 10.1111/j.1600-0560.2009.01424.x. Epub 2009 Sep 14. PMID: 19751227.
17. Kudsi M, Khalayli N, Allahham A. Behcet's disease: Diagnosed as isolated recurrent oral aphthae; a case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Aug 24;81:104327. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104327. PMID: 36147150; PMCID: PMC9486576.
18. Bettiol A, Hatemi G, Vannozzi L, Barilaro A, Prisco D, Emmi G. Treating the Different Phenotypes of Behçet's Syndrome. *Front Immunol*. 2019 Dec 6;10:2830. doi: 10.3389/fimmu.2019.02830. PMID: 31921115; PMCID: PMC6915087.
19. Letsinger JA, McCarty MA, Jorizzo JL. Complex aphthosis: a large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Mar;52(3 Pt 1):500-8. doi: 10.1016/j.jaad.2004.10.863. PMID: 15761429.

DRA. CECILIA RESENDE BRUNOW BAZZO

CRM PR 25743/RQE 2924

Tiago Luan Branchi
Thaísa Frediani Bergamaschi

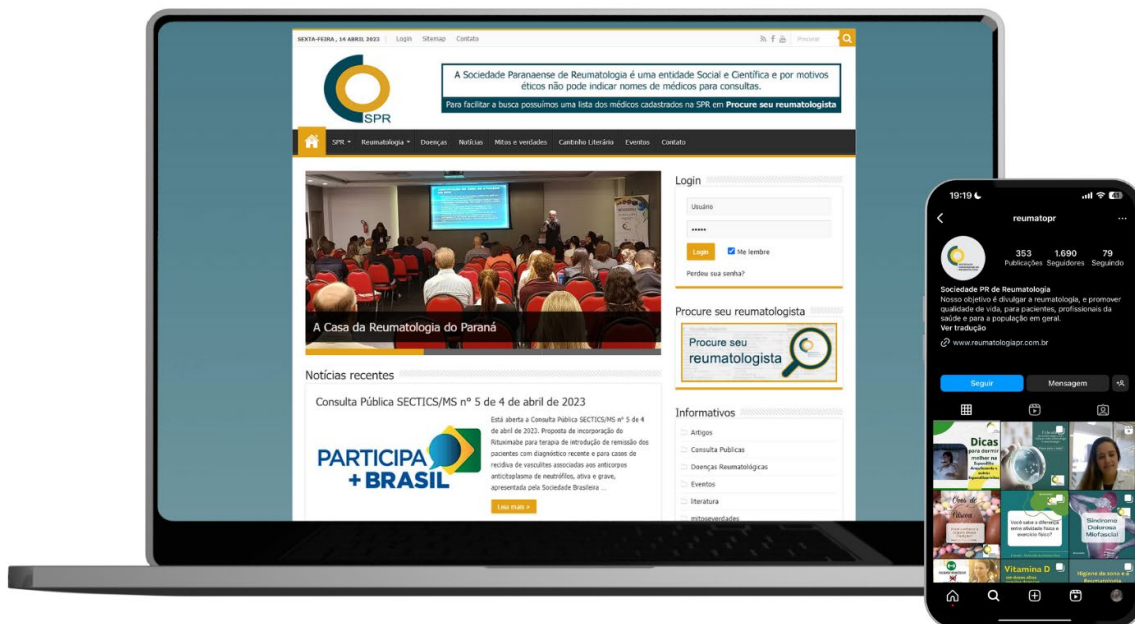


Você consegue fechar o diagnóstico do paciente apenas com a análise dessas imagens?



Acesse o site, participe enviando sua sugestão de diagnóstico - e em duas semanas teremos o resultado do desafio da Reumato em Revista Edição nº 11.

Acompanhe o conteúdo da SOCIEDADE PARANAENSE DE REUMATOLOGIA no site e também nas redes sociais.



 reumatologiapr.com.br

 [@reumatopr](https://www.instagram.com/reumatopr)

Anunciantes:





 Inspired by patients.
Driven by science.

cimzia®
(certolizumabe pegol)

O anti-TNF como
nenhum outro

Indicações:

Artrite
Reumatoide

Artrite
Psoriásica

Espondilite
Anquilosante

Doença
de Crohn

Psoríase

CIMZIA® (certolizumabe pegol) Solução injetável. **Indicações:** Doença de Crohn - Redução dos sinais e sintomas da doença de Crohn e manutenção da resposta clínica em pacientes adultos com doença ativa de moderada a grave, que tiveram resposta inadequada à terapia convencional. **Artrite Reumatoide** - Em associação com metotrexato (MTX), é indicado para o tratamento da artrite reumatoide (AR) ativa, moderada a grave, em doentes adultos, quando a resposta a fármacos modificadores da evolução da doença reumática (DMARD), incluindo o MTX, foi inadequada. Pode ser utilizado em monoterapia no caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento continuado com MTX é inadequado; no tratamento da AR grave, ativa e progressiva em adultos que não tenham sido tratados previamente com MTX ou outros DMARD. **Artrite Psoriásica** - CIMZIA em combinação com metotrexato é indicado para o tratamento com artrite psoriásica ativa em adultos quando a resposta anterior com terapia com DMARDs tenha sido inadequada. CIMZIA pode ser administrado como monoterapia em casos de intolerância ao metotrexato, ou quando o tratamento continuado com metotrexato for inadequado. **Espondilite anquilosante** - Indicado para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa grave, compreendendo: Espondilite anquilosante (EA) adultos com espondilite anquilosante ativa grave que tiveram resposta inadequada, ou são intolerantes à ANES; e Espondilite anquilosante sem evidência radiográfica de EA adultos com espondilite anquilosante ativa grave sem evidência radiográfica de EA, porém, com sinais evidentes de inflamação detectados por proteína C-reativa (PCR) elevada e/ou ressonância magnética (RM), que tiveram resposta inadequada, ou são intolerantes à ANES. **Psoríase em placa** - CIMZIA é indicado para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placa moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica. **Contraindicações:** hipersensibilidade ao certolizumabe pegol ou a qualquer outro componente da formulação. Tuberculose ativa ou outras infecções graves como sepses, abscessos e infecções oportunistas. **Cuidados e Advertências:** Infecções graves: infecções graves e algumas vezes fatais causadas por bactérias, micobactérias, fungos invasivos, vírus ou patógenos foram relatados em pacientes tratados com antagonistas TNF, incluindo CIMZIA. O tratamento com CIMZIA não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas, incluindo infecções crônicas ou localizadas. Tuberculose: Como observado com outros antagonistas TNF, casos de reativação de infecções ou de nova tuberculose (incluindo pulmonar, extrapulmonar e disseminada) foram relatados em pacientes recebendo CIMZIA, incluindo óbitos. Os pacientes devem ser avaliados sobre fatores de risco para tuberculose e testados para infecções de tuberculose latente antes do início do tratamento com CIMZIA. Se diagnosticada tuberculose, iniciar o tratamento da tuberculose antes do início do tratamento com CIMZIA. Se durante o tratamento com CIMZIA for diagnosticada tuberculose ativa, deve-se interromper o uso de CIMZIA e iniciar o tratamento apropriado da tuberculose. Reativação do vírus da Hepatite B: o uso de antagonistas TNF, incluindo CIMZIA, pode aumentar o risco de reativação do vírus da hepatite B (HBV). Malignidades: a possibilidade do risco de desenvolvimento de linfoma ou outra malignidade em pacientes tratados com antagonistas TNF não pode ser excluída. CIMZIA não é indicado para uso em pacientes pediátricos. Câncer de pele: exames periódicos de pele são recomendados para todos os pacientes, particularmente aqueles com fatores de risco para câncer de pele. Insuficiência Cardíaca Congestiva: casos de agravamento da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e novos casos de ICC foram relatados com antagonistas TNF, incluindo CIMZIA. Reações de hipersensibilidade: sintomas compatíveis com reações de hipersensibilidade foram raramente relatados após a administração do CIMZIA: angioedema, dispnéia, hipotensão, rash, doença do soro e urticária. Se alguma destas reações ocorrerem, o tratamento deve ser descontinuado e deve-se estabelecer tratamento adequado. Sensibilidade ao látex: o envoltório da agulha, que não entra em contato direto com o paciente ou profissional que estiver administrando o produto, contém 7% de um derivado de látex de borracha natural. Um risco potencial de reações de hipersensibilidade não pode ser completamente excluído em indivíduos sensíveis ao látex. Reações neurológicas: deve-se ter cautela ao considerar o uso do CIMZIA em pacientes com doenças desmielinizantes do sistema nervoso central recentes ou pré-existentes. Reações hematológicas: embora nenhum grupo de alto risco tenha sido identificado, deve-se ter cautela em pacientes sendo tratados com CIMZIA que estejam em curso ou tenham histórico de alterações hematológicas significativas. Uso com drogas biológicas anti-reumáticas modificadoras da doença: uso de CIMZIA associado com outros fármacos biológicos anti-reumáticos modificadores do curso da doença não é recomendado. Autoimunidade: tratamento com CIMZIA pode resultar na formação de autoanticorpos e, raramente, no desenvolvimento da síndrome semelhante ao lúpus. Se um paciente desenvolver sintomas sugestivos de síndrome semelhante ao lúpus durante o tratamento com CIMZIA, este deve ser descontinuado. Imunizações: Não administrar vacinas vivas ou atenuadas durante o tratamento com CIMZIA. Imunossupressão: existe a possibilidade dos antagonistas do TNF, incluindo CIMZIA, causarem imunossupressão, afetando as defesas do hospedeiro contra as infecções e doenças malignas. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC): deve-se ter precaução quando se usar qualquer antagonista do TNF em pacientes com DPOC, assim como em pacientes com risco acrescido para doenças malignas devido à história de consumo intenso de tabaco. Gravidez - Categoria de risco na gravidez: B. Mulheres com potencial para engravidar devem adotar métodos de contracepção adequados para evitar uma gravidez e continuar a sua utilização durante pelo menos 5 meses após a última administração de CIMZIA. Lactação: Existe informação insuficiente/limitada sobre a excreção do certolizumabe pegol no leite humano ou animal. Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: Não foram realizados estudos para verificar os efeitos do certolizumabe pegol sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Interações medicamentosas: o tratamento concomitante com metotrexato, corticosteróides, anti-inflamatórios não-esteróides, analgésicos, análogos do ácido 5-aminossalicílico ou anti-infecciosos, não exerceu efeito na farmacocinética do CIMZIA. Testes laboratoriais: O certolizumabe pegol pode causar resultados erroneamente elevados no teste de TTPA em pacientes sem anormalidades de coagulação. Não há evidência de que o tratamento com CIMZIA tenha efeito na coagulação *in vivo*. Reações adversas: as reações adversas mais graves observadas em estudos clínicos de CIMZIA para o tratamento de doença de Crohn e artrite reumatoide foram infecções graves, malignidades e insuficiência cardíaca. Em ensaios controlados, antes da comercialização, de todas as populações de pacientes combinadas, as reações adversas mais comuns (> 8%), que foram infecções respiratórias superiores (18%), rash cutâneo (9%) e infecções do trato urinário (8%). **Posologia:** Doença de Crohn: dose de indução: 400 mg (administradas como duas injeções de 200 mg por via subcutânea) inicialmente e nas semanas 2 e 4; dose de manutenção: 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas. **Artrite Reumatoide:** dose de indução: 400 mg (administradas como duas injeções de 200 mg por via subcutânea) inicialmente e nas semanas 2 e 4; dose de manutenção: 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas. **Artrite Psoriásica:** dose de indução: 400 mg (administradas como duas injeções de 200 mg por via subcutânea) inicialmente e nas semanas 2 e 4; dose de manutenção: 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas. **Espondilite anquilosante:** dose de indução: 400 mg (administradas como duas injeções de 200 mg por via subcutânea) inicialmente e nas semanas 2 e 4; dose de manutenção: 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas. Em pacientes com peso corporal < 50kg pode ser considerada uma dose inicial de 400 mg (nas Semanas 0, 2 e 4) seguida por dose de 200 mg a cada duas semanas. **Apresentação:** solução injetável em seringa preenchida, contendo 200mg/mL de certolizumabe pegol em solução aquosa. Em embalagem com 2 seringas preenchidas e 2 seringas de dose semelante. **USO ADULTO: CATEGORIA DE RISCO NA GRAVIDEZ: B. MULHERES COM POTENCIAL PARA ENGRAVIDAR DEVEM ADOTAR MÉTODOS DE CONTRACEPÇÃO ADEQUADOS PARA EVITAR UMA GRAVIDEZ E CONTINUAR A SUA UTILIZAÇÃO DURANTE PELA MENOS 5 MESES APÓS A ÚLTIMA ADMINISTRAÇÃO DE CIMZIA. LACTAÇÃO: EXISTE INFORMAÇÃO INSUFICIENTE/LIMITADA SOBRE A EXCREÇÃO DO CERTOLIZUMABE PEGOL NO LEITE HUMANO OU ANIMAL. EFEITOS SOBRE A CAPACIDADE DE DIRIGIR VEÍCULOS E OPERAR MÁQUINAS: NÃO FORAM REALIZADOS ESTUDOS PARA VERIFICAR OS EFEITOS DO CERTOLIZUMABE PEGOL SOBRE A CAPACIDADE DE DIRIGIR VEÍCULOS E OPERAR MÁQUINAS. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: O TRATAMENTO CONCOMITANTE COM METOTREXATO, CORTICOSTEROIDES, ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES, ANALGÉSICOS, ANALÓGOS DO ÁCIDO 5-AMINOSALICÍLICO OU ANTI-INFECCIOSOS, NÃO EXERCEU EFEITO NA FARMACOCINÉTICA DO CIMZIA®.**

CONTRAINDICAÇÕES: HIPERSENSIBILIDADE AO CERTOLIZUMABE PEGOL OU A QUALQUER OUTRO COMPONENTE DA FORMULAÇÃO. TUBERCULOSE ATIVA OU OUTRAS INFECÇÕES GRAVES COMO SEPSIS, ABSCESSOS E INFECÇÕES OPORTUNISTAS. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** O TRATAMENTO CONCOMITANTE COM METOTREXATO, CORTICOSTEROIDES, ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES, ANALGÉSICOS, ANALÓGOS DO ÁCIDO 5-AMINOSALICÍLICO OU ANTI-INFECCIOSOS, NÃO EXERCEU EFEITO NA FARMACOCINÉTICA DO CIMZIA®.



**Rua Padre Anchieta, nº 1846, sala 104 – Bigorriho
Curitiba-Paraná | Telefone: (41) 3324-6562
E-mail: reumatopr@gmail.com**