

Volume 14
Número 3
Julho/Setembro 2015
ISSN 1809-4635

Revista
Paulista
de Reumatologia

DIREÇÃO EDITORIAL
Sandra Hiroko Watanabe

EMERGÊNCIAS EM REUMATOLOGIA

EDITORA CONVIDADA
Nafice Costa Araújo



Uma publicação trimestral da
Sociedade Paulista de Reumatologia

www.reumatologiasp.org.br



Para pacientes adultos com artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave com resposta inadequada a um ou mais DMARDs¹

XELJANZ™ - UMA NOVA CLASSE DE TRATAMENTO PARA AR^{1,2}



É UMA NOVA TERAPIA^{1,3}



É ORAL^{1,2}

- O primeiro inibidor de JAK oral aprovado para o tratamento da AR^{1,2}
- Eficácia sustentada em combinação com DMARDs não biológicos ou em monoterapia^{1,2}
- Perfil de segurança manejável^{1,2,5}
- Meia-vida aproximada de 3 horas¹
- Estudos em aproximadamente 4.800 pacientes com até 5 anos de exposição, com 5% dos pacientes recrutados no Brasil^{6,7,8,9}

XELJANZ
citrato de tofacitinibe 

REFERÊNCIAS: 1. Bula do medicamento. 2. Scott LJ. Tofacitinib: a review of its use in adult patients with rheumatoid arthritis. Drugs. 2013 Jun;73(8):857-74. doi: 10.1007/s40265-013-0065-8. Review. Erratum in: Drugs. 2013 Sep;73(14):1647. 3. Kawaiec P, Mikut A, Wiśniewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2013 Oct;32(10):1415-24. Acesso em 2015 jan 08. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3718229/pdf/11007_2013_Article_2329.pdf. 4. Lundequist LM, Cole SW, Sikes ML. Efficacy and safety of tofacitinib for treatment of rheumatoid arthritis. World J Orthop. 2014 Sep;15(4):504-11. 5. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell CA, French JL, Gomez-Reino JJ, Gruben D, Kanik KS, Krishnaswami S, Pascual-Ramos V, Wallenstein C, Zwillich SH. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. Arthritis Rheum. 2012 Apr;65(4):370-81. 6. Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, Wang L, Krishnaswami S, Wood SP, Soma K, Nduka CI, Kwok K, Valdez H, Benda B, Riese R. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014 Nov;66(11):2924-37. 7. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtis JR, Wood SP, Soma K, Nduka CI, Benda B, Gruben D, Nakamura H, Komuro Y, Zwillich SH, Wang L, Riese RJ. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, long-term extension studies. J Rheumatol. 2014 May;41(5):837-52. <http://www.jrheum.org.proxy1.athensams.net/content/41/5/837.full.pdf+html>. 8. Lamotte ABV, Radominski SC, Marcolino FMD, Brentol CV, Zerbini CAF, Amuda MS, Garcia EG, Rojo R. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: pooled Phase 2 and Phase 3 efficacy and safety data in a Brazilian subpopulation. Rev Bras Reumatol. 2014;54(supl):17. 9. Radominski SC, Zerbini CAF, Keiserman MW, Amuda M, Garcia E, Kwok K, Rojo R. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: an open label long-term extension study of efficacy and safety in a Brazilian subpopulation. Rev Bras Reumatol. 2014;54(supl):178.

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: NÃO UTILIZAR O PRODUTO EM COMBINAÇÃO COM MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS E IMUNOSSUPRESSORES POTENTES COMO AZATIOPRINA OU CICLOSPORINA. CONTRAINDICAÇÃO: HIPERSENSIBILIDADE AO XELJANZ™ OU A QUALQUER COMPONENTE DE SUA FORMULAÇÃO.

XELJANZ™ (citrato de tofacitinibe). Indicação: Pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada a um ou mais DMARDs. Contraindicações: Hipersensibilidade ao XELJANZ™ ou a qualquer componente da formulação. Advertências e Precauções: Não iniciar XELJANZ™ em pacientes com uma infecção ativa, incluindo infecções localizadas. Considerar os riscos e benefícios do tratamento em pacientes com infecções crônicas ou recorrentes, ou expostos à tuberculose, ou história de infecção grave ou oportunista. Monitorar o desenvolvimento de sinais e sintomas de infecção, incluindo tuberculose, durante e após o tratamento com XELJANZ™. Interromper tratamento se paciente desenvolver infecção grave, infecção oportunista ou sepsis. Cautela ao tratar idosos e diabéticos devido à maior incidência de infecções. Considerar terapia antituberculose antes da administração de XELJANZ™ em pacientes com uma história de tuberculose latente ou ativa, e para pacientes com um teste negativo para tuberculose latente, mas que possuem fatores de risco para uma infecção por tuberculose. O risco de herpes zoster parece ser maior em pacientes japoneses tratados com XELJANZ™. Cautela nos pacientes com maior risco de perfuração gastrintestinal. Não é recomendado iniciar o tratamento com XELJANZ™ em pacientes com contagem baixa de linfócitos (ou seja, menos de 500 células/mm³) devido a uma maior incidência de infecções. Não é recomendado iniciar o tratamento com XELJANZ™ em pacientes com CÁN menor do que 1000 células/mm³. Se CÁN persistente de 500-1000 células/mm³, reduzir a dose ou interromper a administração até que CÁN seja maior do que 1000 células/mm³. Não é recomendado iniciar o tratamento com XELJANZ™ em pacientes com Hb<9 g/dL. Interromper o tratamento quando Hb<8 g/dL ou quando Hb diminuir <2 g/dL durante o tratamento. O tratamento com XELJANZ™ foi associado a aumentos nos parâmetros lipídicos. Aumentos no colesterol total e LDL associados a XELJANZ™ podem ser reduzidos aos níveis pré-tratamento com uso de estatinas. O tratamento com XELJANZ™ foi associado com um aumento da incidência de elevação das enzimas hepáticas. A maioria destas anomalias ocorrem em estudos com base na terapia DMARD. A monitorização hepática de rotina e pronta investigação das causas da elevação das enzimas são recomendadas. Se houver suspeita de lesão induzida por drogas, interromper a administração de XELJANZ™. Recomenda-se que vacinas atenuadas não sejam administradas concomitantemente com XELJANZ™. O tratamento com XELJANZ™ não é recomendado no comprometimento hepático grave. A segurança e eficácia de XELJANZ™ em crianças desde neonatos até menores de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Gravidez: Categoria de Risco C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Lactação: Mulheres não devem amamentar durante o tratamento com XELJANZ™. Dirigir veículos e operar máquinas: não há estudos sobre este tipo de efeito. Este medicamento contém lactose. Reações adversas: Muito comum: nasofaringite. Comuns: pneumonia, herpes zoster, bronquite, gripe, sinusite, cistite, faringite, aumento de enzimas hepáticas, aumento de creatina fosfoquinase sérica, aumento de lipoproteína de baixa densidade, aumento de colesterol sérico, aumento de peso, dor abdominal, vômitos, gastrite, diarreia, náusea, dispneia, hipertrofia da artéria pulmonar, dor muscular/esquelética, artralgia, leucopenia, anemia, pirexia, fadiga, edema periférico, cefaleia, insônia, hipertensão, dispneia, tosse, erupção cutânea, distensão da articulação. Interações Medicamentosas: Evitar combinação com DMARDs biológicos e imunossupressores potentes tais como azatioprina e ciclosporina devido à possibilidade de imunossupressão aumentada e risco aumentado de infecção. Reduzir dose de XELJANZ™ para 5 mg uma vez ao dia quando em uso de inibidores potentes de CYP3A4 (ex: cetoconazol) e em pacientes que recebem uma ou mais medicações concomitantes que resultem na inibição moderada da CYP3A4 e inibição potente da CYP2C9 (ex: fluconazol). A coadministração com inibidores potentes de CYP pode resultar em perda ou redução da resposta clínica (ex: rifampicina). Fisiologia: XELJANZ™ pode ser usado como monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outros DMARDs não biológicos. A dose recomendada é 5 mg, via oral, duas vezes ao dia. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com 65 anos de idade ou mais, em pacientes com comprometimento renal leve e em pacientes com comprometimento hepático leve. Reduzir dose para 5 mg uma vez ao dia em pacientes com comprometimento renal moderado ou grave e em pacientes com comprometimento hepático moderado. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MS - 0.216.0235. Para informações completas, consulte a bula do produto (XELCOR_11). Documentação científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica mediante solicitação. Laboratórios Pfizer Ltda. Rua Alexandre Dumas, 1.860, São Paulo - SP - CEP 04717-904 Tel.: 0800-7701575. www.pfizer.com.br.

Revista
Paulista
de Reumatologia

Órgão Oficial da Sociedade Paulista de Reumatologia

Conselho Editorial

Fernanda Gomes Gonçalves Chaer, Hérica Cristiani Barra de Souza,
Nafice Costa Araújo, Sandra Hiroko Watanabe, Tatiana Molinas Hasegawa

Correspondência

Rua Maestro Cardim, 354, conjuntos 53, 71 e 72, CEP 01323-000, São Paulo, SP
Fone/fax: (11) 3284-0507, e-mail: reumatologiasp@reumatologiasp.com.br

SOCIEDADE PAULISTA DE REUMATOLOGIA

DIRETORIA EXECUTIVA 2014/2015

Presidente: Dawton Yukito Torigoe

Vice-Presidente: Eduardo Ferreira Borba Neto

Diretora Científica: Simone Appenzeller

1ª Secretária: Sandra Hiroko Watanabe

2ª Secretária: Nafice Costa Araújo

1º Tesoureiro: Cristiano Barbosa Campanholo

2º Tesoureira: Andreea B. V. Lomonte

Presidente Eleito 2016/2017: Eduardo Ferreira Borba Neto

Conselho Fiscal e Consultivo

Manoel Barros Bértolo, Ari Stiel Radu Halpern, José Carlos Mansur Szajubok, Luiz Carlos Latorre, Paulo Louzada Junior

Comissão Científica

Abel Pereira de Souza Jr., Alexandre Wagner Silva de Souza, Carla Gonçalves Schahin Saad, Danieli Castro Oliveira Andrade, Elaine de Azevedo, Marcelo de Medeiros Pinheiro, Maria Guadalupe Barbosa Pippa, Paulo Roberto Stocco Romanelli, Rodrigo Luppino Assad, Silvana Brasilia Sacchetti, Virgínia Fernandes Moça Trevisani

Departamento de Reumatologia da Associação Paulista de Medicina

Presidente: Ivone Minhoto Meinão; 1º Secretário: Henrique Carriço da Silva; 2º Secretário: Plínio José do Amaral; Coordenadora Científica: Deborah Colucci Cavalcante de Souza

Comissão de Educação Médica

Cristiano Barbosa Campanholo, Fabíola Reis de Oliveira, Lucienir Maria da Silva, Rita Nely Vilar Furtado, Sérgio Couto Luna de Almeida, Wagner Felipe de Souza Weidebach (*in memoriam*)

Representantes da Reumatologia Pediátrica

Clovis Artur Almeida da Silva, Eunice Mitiko Okuda, Maria Teresa S. L. R. Ascensão Terreri, Paulo Roberto Stocco Romanelli, Virgínia Paes Leme Ferriani

Comissão de Ética Médica e Defesa Profissional

Eduardo de Souza Meirelles, José Marques Filho, Marco Tadeu Moreira de Moraes

Site

Herbert Klaus Mählmann, Rodrigo de Oliveira, Rodrigo Luppino Assad

Comissão do Interior

Araçatuba: Paulo de Tarso Nora Verdi; Bauru: Roberta de Almeida Pernambuco; Botucatu: Cláudia Saad Magalhães; Campinas: Ibsen Bellini Coimbra; Catanduva: Marianna Nechar Marques; Marília: César Emile Baaklini; Ribeirão Preto: Fabíola Reis de Oliveira; Santos: João Perchiavalli Filho; São Carlos: Rogério Carvalho Vieira Chachá; São José do Rio Preto: Roberto Acayaba de Toledo; Sorocaba: José Eduardo Martinez; Vale do Paraíba: José Roberto Silva Miranda

Endereço

Rua Maestro Cardim, 354, conjuntos 53, 71 e 72, CEP 01323-000, São Paulo, SP. Fone/fax: (11) 3284-0507
E-mail: reumatologiasp@reumatologiasp.com.br

Et Cetera Editora de Livros e Revistas

Direção: Kleber Kohn

Coordenação: Silvia Souza

Jornalista: Luciana C. N. Caetano (MTb 27.425)

Rua Caraíbas, 176, Casa 8, Pompeia, CEP 05020-000, São Paulo, SP

Fones: (11) 3565-0226 / 3565-0231

www.etceteraeditora.com.br

SUMÁRIO

EDITORIAL

5 Emergência em Reumatologia

Nafice Costa Araújo

ARTIGOS DE REVISÃO

6 Lúpus eritematoso neonatal

Marília Aparecida de Godoi Oliveira

Ana Luiza Pereira Ract

Tatiane Birani Lemos

Elisabeth Gonzaga Canova Fernandes

14 Síndrome de ativação macrofágica em crianças com doenças reumáticas

Nádia Emi Aikawa

Kátia Kozu

Adriana Maluf Elias Sallum

Clóvis Artur Almeida Silva

Lúcia Maria de Arruda Campos

22 Síndrome antifosfolípide catastrófica (CAPS): uma revisão clínica

Camila de Lima Tostes

Lays Fernandes Mesquita

Renata Ferreira Rosa

34 Crise renal esclerodérmica

Nafice Costa Araújo

40 Infecção no paciente com lúpus eritematoso sistêmico

Edgard Torres dos Reis Neto

RHEUMA

49 Síndrome metabólica em pacientes jovens na pré-menopausa com lúpus eritematoso sistêmico

Luciana Feitosa Muniz

51 Noticiário

54 Agenda

IMAGEM DA CAPA: Tyler Olson©/Shutterstock

Emergência em Reumatologia

É com grande prazer que apresento aos colegas, leitores de nossa *Revista*, temas de Emergência em Reumatologia. A nossa especialidade sempre foi considerada predominantemente ambulatorial. De fato, a maioria de nossos pacientes apresenta patologias crônicas e é acompanhada periodicamente, tanto na rede pública, como na rede privada. Entretanto, existem condições, na área da Reumatologia, que suscitam conhecimento clínico amplo e profundo, visando ao diagnóstico precoce e à intervenção adequada, muitas vezes de maneira imediata, em face dos elevados índices de morbimortalidade. Destacamos, nesta edição, as seguintes condições: Infecção no paciente com lúpus eritematoso sistêmico, Síndrome do anticorpo antifosfolípide catastrófica, Síndrome de ativação macrofágica, Lúpus neonatal e Crise renal esclerodérmica.

Acreditamos que os temas relevantes abordados nesta edição, em razão da alta complexidade e gravidade, sejam de extrema importância na prática de nossa multifacetada e apaixonante especialidade!

Uma ótima leitura!



NAFICE COSTA ARAÚJO

Médica assistente, preceptora de ensino e responsável pelo Ambulatório de Doenças Difusas do Tecido Conectivo do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE)

Lúpus eritematoso neonatal

Marília Aparecida de Godoi Oliveira⁽¹⁾, Ana Luiza Pereira Ract⁽¹⁾, Tatiane Birani Lemos⁽¹⁾, Elisabeth Gonzaga Canova Fernandes⁽²⁾

1. Médica residente de Pediatria da Prefeitura de São Bernardo do Campo, SP – Sistema Único de Saúde (SUS)
2. Médica preceptora do Serviço de Pediatria da Prefeitura de São Bernardo do Campo, SP – Sistema Único de Saúde (SUS) – e professora afiliada de Pediatria da Faculdade de Medicina do ABC

E-mail para contato:

elisabethcfernandes@gmail.com

RESUMO

O lúpus eritematoso neonatal (LEN) é uma doença rara que pode acometer vários órgãos, principalmente o coração e a pele. A doença pode ser considerada um modelo de autoimunidade adquirida, no qual a mãe assintomática ou com patologia reumatólogica específica produz autoanticorpos (anti-SSA/Ro, anti-SSB/La e anti-RNP) que atravessam a barreira placentária, atingem a circulação fetal e exercem um papel importante na gênese da doença. Além dos autoanticorpos, estuda-se cada vez mais a possibilidade de os complexos de histocompatibilidade (HLA B8, DR3 e DQ2) estarem envolvidos em sua gênese juntamente com fatores ambientais. O LEN caracteriza-se principalmente por lesões cutâneas semelhantes ao lúpus subagudo, alterações hematológicas como anemia, neutropenia e trombocitopenia e manifestações hepáticas, todas elas benignas e transitórias, que na maioria das vezes regredem quando os anticorpos maternos saem da circulação fetal. A manifestação mais grave da doença é o bloqueio atrioventricular isolado, considerada a complicação mais temida e estudada da doença por ser, em muitos casos, irreversível, com altas taxas de morbimortalidade. O desafio é prever o risco gestacional de desenvolvimento da doença fetal, fazer o diagnóstico mais precoce possível e definir a melhor estratégia terapêutica intrauterina ou pós-natal.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso neonatal é uma doença rara do lactente, causada pela passagem transplacentária dos anticorpos anti-SSA (anti-Ro) e menos comumente anti-SSB (anti-La) para a circulação fetal^(1,2). Clinicamente,

manifesta-se por alterações cutâneas semelhantes às do lúpus eritematoso sistêmico, manifestações hematológicas e alterações cardíacas como bloqueio atrioventricular congênito isolado (BAVI), fibroelastose endocárdica ou cardiomiopatia dilatada.

A maioria das lesões, particularmente as cutâneas, regredem com a eliminação desses anticorpos da circulação fetal, exceto no coração, onde a fibrose pode induzir a lesões definitivas^(2,3). Os casos de LEN com lesão cardíaca estão associados com alta taxa de mortalidade (20-30%) e morbidade (70%)^(2,3). Os percentuais de crianças que receberam marca-passo cardíaco varia de 63-93% – mais da metade foi implantada no primeiro ano de vida⁽¹⁾.

A incidência do LEN não está definida, muito provavelmente por apresentar uma ampla variedade de manifestações sistêmicas. Estudos prospectivos com gestantes sem filhos previamente afetados pela doença demonstraram uma taxa de 2% no risco de desenvolver a doença cardíaca.

A dermatite transitória típica da doença acomete, em média, 7-23% dos neonatos^(3,4). No entanto, a taxa de recorrência de qualquer manifestação clínica da doença, incluindo todas as mães que já apresentaram um feto com LEN cutâneo, pode chegar a 49% e especificamente LEN cardíaco em 18% nos próximos filhos⁽⁵⁾.

Apesar da grande importância desses anticorpos na fisiopatologia do LEN, a doença independe de a mãe ter algum diagnóstico reumatólogo definido como lúpus eritematoso sistêmico ou síndrome de Sjögren ou ser assintomática. Há necessidade de outros fatores, por exemplo, genéticos ou ambientais, para o surgimento da doença^(6,7,8).

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia do LEN não está completamente esclarecida. A raridade da doença sugere que a patogênese da lesão cardíaca não está relacionada somente com os anticorpos maternos. Um dos maiores desafios da atualidade no estudo da doença é a identificação de um marcador precoce de lesão cardíaca e que essa lesão possa ser reversível com o tratamento.

Os anticorpos anti-La/SSB ligam-se a proteínas de 48kD e os anticorpos anti-Ro/SSA podem reconhecer proteínas de 52kD ou 60kD (anti-Ro 52kD e anti-Ro 60kD)⁽³⁵⁾. Estudos recentes evidenciam uma patogênese específica no epitópico p200 da proteína Ro52 para lesões cardíacas⁽²⁶⁾.

Com relação ao comprometimento cardíaco, o bloqueio atrioventricular congênito parece ser causado por processo inflamatório e não por uma lesão cardíaca que tenha ocorrido num período crítico da embriogênese. Anticorpos IgG ultrapassam a barreira placentária comumente no terceiro trimestre, podendo interagir com o sistema de condução, que nesse período já se encontra formado e maduro⁽⁹⁾. Há algumas hipóteses para explicar a patogênese da lesão cardíaca. A primeira hipótese é a de ocorrência de apoptose exagerada, como observado nos exames de necropsia de vários fetos comprometidos por LEN cardíaco⁽²⁸⁾, em que se demonstrou que a ligação anti-SSA/Ro com cardiócitos apoptóticos desencadeia ativação de TGF-β, que, por sua vez, pode atuar como um amplificador na cascata de eventos que promovem a diferenciação de miofibroblastos e inicia um processo inflamatório provavelmente responsável pelas lesões cardíacas⁽²⁷⁾. Por outro lado, alguns estudos sugerem que a inflamação cardíaca pode resultar de uma interferência na homeostase do cálcio nas células cardíacas fetais, resultando no aumento dos níveis de cálcio intracelular e apoptose dos miócitos. Ainda não é possível afirmar se a inibição dos canais de cálcio ocorre por ligação direta dos anticorpos maternos ou por outro mecanismo que envolva esses anticorpos⁽²⁹⁾.

Há estudos que demonstram uma frequência aumentada dos alelos HLA B8, DR3 e DQ2, bem como mutações dos genes que codificam o componente C4 do complemento nas mães com filhos que tiveram LEN. Por outro lado, não se sabe ainda a relevância do HLA fetal no desenvolvimento da doença^(5,35).

A fisiopatologia da lesão cutânea é menos estudada que a lesão cardíaca e ainda permanece incerta. A exposição aos raios ultravioleta é muito importante no lúpus

eritematoso subagudo, porém, não é obrigatória no LEN, pois algumas crianças desenvolvem lesão cutânea intrauterina^(30,31).

A radiação ultravioleta pode induzir a apoptose dos queratinócitos por meio da liberação de citocinas inflamatórias, como a IL-1 e a TNF-α. Essas citocinas aumentam a expressão de receptores celulares e a liberação de outros mediadores inflamatórios, que culminam na ativação da cascata do complemento e citotoxicidade celular dependente dos anticorpos que, por sua vez, leva à morte dos queratinócitos.

Independentemente do mecanismo fisiopatológico final, as lesões cutâneas são mais dependentes da presença de抗ígenos anti-La/SSB na epiderme dos fetos e crianças acometidas com LEN, em oposição ao que acontece no bloqueio atrioventricular isolado. Enquanto os anticorpos anti-Ro/SSA estão, sobretudo, associados ao BAVI, a presença no sangue materno de anticorpos anti-La/SSB foi apontada como um fator de risco significativamente elevado para o LEN cutâneo.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes com LEN são classificados em dois grupos, de acordo com a presença de manifestação cardíaca. O primeiro grupo inclui neonatos que apresentam algum tipo de alteração cardíaca isolada com a presença ou não de outras manifestações clínicas; o segundo grupo, onde há comprometimento cutâneo exclusivo associado ou não a outras alterações clínicas, excluindo as cardíacas.

Manifestações cutâneas

As lesões cutâneas são variáveis e caracteristicamente consistem em lesões eritematosas maculosas ou papulosas, frequentemente anulares e com descamação fina, que lembram as lesões do lúpus subagudo^(9,10). Outras lesões observadas são telangiectasias e atrofias, ou, ainda, lesões que lembram a *cutis marmorata telangiectásica* congênita^(11,12). Qualquer parte do corpo pode ser afetada, mas a distribuição, em sua grande maioria, predomina no segmento céfálico, incluindo a face, o couro cabeludo e o pescoço e, tipicamente, acomete a região periorbitária⁽¹⁾. Áreas fotoprotetidas, como a área de fralda e superfícies plantares, também devem ser investigadas. O principal fator desencadeante é a exposição à luz solar, que pode ser considerado o fator desencadeante em 67% dos casos em crianças^(9,10).

Habitualmente, as lesões cutâneas do LEN aparecem poucos dias ou semanas após o nascimento, porém, há raros casos descritos em que as lesões foram notadas após cinco meses de vida. Essas lesões cutâneas são, na maioria das vezes, benignas e transitórias e duram em média até seis meses de acordo com a permanência da imunoglobulina IgG materna na circulação do lactente. Contudo, há pacientes que evoluem com lesões cicatriciais atróficas com hipopigmentação, alopecia e telangiectasias^(10,11,12).

Manifestações cardíacas

As manifestações cardíacas do LEN são as mais investigadas, não só em razão da frequência, como também da gravidade e, muitas vezes, irreversibilidade.

Durante o desenvolvimento fetal, o coração atinge características do coração adulto por volta da 16^a à 18^a semana de gestação. A detecção da lesão cardíaca no LEN geralmente ocorre por volta da 18^a à 24^a semana de gestação – coincidentemente, nesse período ocorre maior passagem transplacentária dos autoanticorpos maternos Anti-Ro e Anti-La, o que reforça o mecanismo fisiopatológico desses anticorpos na doença⁽¹³⁾.

A principal manifestação encontrada é o bloqueio atrioventricular isolado (BAVI) total ou de 3º grau, embora bloqueios de 1º ou 2º grau também possam ocorrer. Os critérios de diagnóstico para o BAVI foram inicialmente descritos por Yater⁽¹⁴⁾ em 1929 e, posteriormente, definidos por Michaelson *et al.*⁽¹⁵⁾, em 1995. Sendo assim, o BAVI é caracterizado por uma dissociação completa na condução atrioventricular, frequência ventricular menor que a atrial, ritmo de escape inapropriado e ausência de malformações do tecido cardíaco e ausência de infecções como difteria, febre reumática, sífilis e outras que possam causar alterações cardíacas⁽¹⁵⁾.

Muitas outras manifestações cardíacas do LEN têm sido relatadas, incluindo outras estruturas cardíacas (enocárdio, miocárdio ou sistema valvular) que podem ser afetadas por efeito direto dos anticorpos ou secundariamente às lesões do sistema de condução. Crianças com LEN podem desenvolver miocardiopatias difusas em cerca de 5% a 10% dos casos, fibroelastose endocárdica⁽¹⁶⁾ e alterações eletrocardiográficas, como prolongamentos do intervalo QT (> 440 mseg)⁽¹⁷⁾, bradicardia sinusal⁽¹⁸⁾, ectopia atrial e ventricular, taquicardia ventricular e fibrilação atrial. Outras lesões estruturais, como displasias

valvares, defeito do septo atrial e/ou ventricular e duto arterioso patente já foram descritas em fetos com a doença, porém, sem comprovação de relação com os anticorpos maternos⁽¹⁹⁾.

Manifestações hematológicas

As alterações hematológicas mais descritas no LEN são anemia, neutropenia e trombocitopenia, que se manifestam preferencialmente nas primeiras semanas pós-parto. Essas alterações são frequentemente transitórias e benignas, podendo ser encontradas em cerca de 27% das crianças com LEN⁽³⁾.

Plaquetopenia é a principal hemocitopenia encontrada nos lactentes, é transitória e sua taxa de ocorrência varia de 10% a 20% dos casos, podendo se apresentar clinicamente como petequias, púrpuras e mais raramente como hemorragia digestiva⁽²⁰⁾.

Manifestações hepáticas

A frequência do comprometimento hepatobiliar em pacientes com LEN é de 9%. Em 80% dos casos está associado a outras manifestações cardíacas ou cutâneas.

O acometimento hepatobiliar, por um lado, pode ocorrer de forma leve, evidenciado por alterações mínimas ou ausentes das aminotransferases, ocorrendo nas primeiras semanas pós-nascimento até os três primeiros meses de vida. Por outro lado, também podemos encontrar casos com insuficiência hepática grave durante a gestação ou no período neonatal, frequentemente associada a hemocromatose neonatal e hiperbilirrubinemia direta⁽²¹⁾. O exame clínico do lactente revela uma hepatomegalia em 20-40% dos casos, sendo decorrente da cardiopatia congestiva ou da hemocromatose⁽²²⁾.

Manifestações no sistema nervoso central

A patogênese das manifestações do sistema nervoso central no LEN é indeterminada. Os anticorpos anti-Ro/anti-La podem passar a barreira hematoencefálica dos recém-nascidos por meio de receptores FC e causar dano no tecido cerebral, microvasculatura e plexo coroide⁽²³⁾. A instabilidade vasomotora pode ainda levar à hemorragia no local da vasculopatia, o que explica os achados nos exames de imagem, como pseudocistos subependimários, hemorragia subependimal e hidrocefalia^(23,24).

O ultrassom transfontanelar, não invasivo e facilmente executado, deve ser realizado como rastreio inicial das

anormalidades do SNC nesses pacientes. Outros estudos de imagem, como a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética, são indicados, se necessário⁽²⁴⁾.

Alguns autores relatam que a vasculopatia do SNC no LEN pode ser uma complicação a longo prazo⁽²⁵⁾.

Outras manifestações

Dentre outras manifestações do LEN, destacam-se pneumonite, meningite asséptica, miastenia *gravis*. Contudo, ainda não está definido se tais manifestações fazem parte do repertório clínico⁽⁸⁾.

MONITORIZAÇÃO CARDÍACA FETAL

A monitorização cardíaca fetal é realizada pela ecocardiografia fetal, um método seguro e não invasivo para o rastreio do bloqueio atriventricular isolado, que oferece uma avaliação precisa da frequência cardíaca, ritmo e função ventricular fetal⁽³²⁾.

Os ecocardiogramas fetais geralmente são realizados entre 16 e 24 semanas de idade gestacional e são recomendados a todas as gestantes com alto risco de desenvolvimento de fetos com LEN, isto é, as portadoras de anticorpos anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB⁽¹¹⁾.

Vários estudos buscam encontrar anormalidades eletrofisiológicas que possam predizer o desenvolvimento do BAVI, à procura de uma potencial “janela terapêutica”, com a finalidade de prevenir a progressão para um bloqueio atriventricular total irreversível. Um intervalo PR que excede o intervalo de confiança de 95% de uma população normal tem sido relatado como o sinal preditivo principal para o desenvolvimento de bloqueios cardíacos autoimunes, mas a prova infelizmente conclusiva não existe, tal como um intervalo PR prolongado pode ocorrer de forma transitória, sustentada ou progressiva⁽³²⁾.

Todos os casos de BAVI publicados até o momento foram diagnosticados a partir de 18 semanas de gestação. Em mais da metade dos casos publicados, o BAVI foi diagnosticado entre 20 e 24 semanas de gestação. Apenas 2% dos casos relatados foram diagnosticados no nascimento ou no período neonatal (até 27 dias após o nascimento)^(32,33).

Outras manifestações foram relatadas, em menor proporção, como disfunção do nódulo sinusal transitória e persistente, intervalo QT longo (≥ 440 ms), taquicardia juncional e ventricular, *flutter* atrial, disfunções valvares e fibroelastose endocárdica (FEE), uma forma de fibrose

do miocárdio; no entanto, não foi relatada a associação consistente dessas anomalias com a presença de anticorpos maternos anti-Ro e anti-La. Sinais ecocardiográficos pré-natais de FEE incluem áreas de ecogenicidade irregular (fibrose) nas superfícies do endocárdio do coração fetal^(1,32,33,34).

TRATAMENTO

O atendimento multidisciplinar com reumatologista, obstetra e cardiologista é muito importante para o diagnóstico precoce e seguimento de gestantes de alto risco para desenvolver LEN.

Lesões cutâneas devem ser observadas clinicamente, por apresentarem fotossensibilidade, e fotoprotectidas da exposição à radiação ultravioleta. Nos casos de lesões mais resistentes e intensas, podem ser necessários cremes tópicos com glicocorticosteroides (hidrocortisona 1%). O uso de antimaláricos nas crianças não é indicado, pois se trata de lesões transitórias que regredem com a queda dos anticorpos maternos da circulação da criança por volta de seis meses de vida.

Em lactentes de pele escura, as lesões podem resultar em uma descoloração transitória, e alguns bebês podem apresentar atrofia, cicatrizes, ou telangiectasia.

No aspecto das lesões cardíacas, o bloqueio congênito de primeiro ou segundo grau pode regredir espontaneamente durante os primeiros meses de vida. Contudo, quando o bloqueio é de terceiro grau, normalmente é irreversível e as crianças necessitam de marca-passo em 63-93% dos casos⁽¹⁾.

Tratamento do bloqueio cardíaco congênito fetal

Corticosteroides fluorados

Os esteroides fluorados, como a dexametasona ou betametasona, têm a capacidade de atravessar a barreira placentária e não ser inativados por ela, porém, dados publicados até o momento em relação à eficácia dos esteroides na prevenção de mortalidade do LEN cardíaco são discordantes.

Estudos anteriores sugeriram que o uso de esteroides fluorados poderia melhorar a sobrevivência dos fetos com bloqueio cardíaco completo. No entanto, três estudos recentes^(1,34,33), com registros de pacientes europeus e brasileiros, americanos e franceses, respectivamente, analisaram o efeito do uso de corticosteroides fluorados

na mortalidade fetal e neles não foi observado nenhum benefício. A ausência de eficácia comprovada deve ser balanceada com os possíveis efeitos adversos desses medicamentos, como excesso de ganho de peso materno, oligoâmnio, óbito fetal, insuficiência adrenal neonatal ou até mesmo retardo no crescimento fetal intrauterino mimetizando síndrome de Cushing não tratada nos fetos ou neonatos.

Beta-agonistas

A terbutalina é o agonista de receptor adrenérgico β 2 mais utilizado no tratamento de LEN cardíaco. Salbutamol e ritodrina também podem ser utilizados.

O uso de beta-agonista está indicado nos casos de bradicardia menor que 55 batimentos por minuto, geralmente associada à descompensação cardíaca em razão de baixo débito cardíaco.

Vários relatos de caso têm descrito o sucesso do tratamento com beta-agonistas, com o aumento da frequência cardíaca fetal, melhora da função cardíaca e conclusão das gestações. Em muitos casos, porém, a melhora não é sustentada por muito tempo e não há impacto na redução da mortalidade fetal e neonatal⁽⁵⁾.

Em ambos os estudos, de Jaeggi *et al.*⁽³⁶⁾ e Cuneo *et al.*⁽³⁷⁾, com terapia combinada de dexametasona e terbutalina, os resultados mostraram melhora na frequência cardíaca fetal e na taxa de nascidos vivos, porém, efeitos adversos dos esteroides foram notados, sem complicações significantes da terapia com B2 agonistas^(36,37).

Plasmáferese

Até o momento, não há nenhum estudo controlado que comprove o real efeito benéfico da plasmáferese na prevenção do LEN ou no tratamento das lesões cardíacas graves. Em razão do alto custo do tratamento e do processo demorado com riscos para a gestante, não está recomendado o uso nas gestantes de alto risco para LEN⁽³⁵⁾.

Imunoglobulina intravenosa (IGIV)

A IGIV tem mostrado resultados promissores no tratamento de doença cardíaca fetal especificamente quando associada a cardiomiopatia dilatada.

Brucato *et al.* trataram dois fetos com bloqueio cardíaco congênito e grave miocardiopatia dilatada com IGIV 400mg/kg/dia por cinco dias, com resolução dos sinais ecocardiográficos de miocardiopatia dilatada e melhora

clínica⁽³⁸⁾. Previamente, um estudo de Trucco *et al.*⁽³⁹⁾ evidenciou melhora na sobrevida dos pacientes com LEN cardíaco após o tratamento com IGIV combinado a esteroides⁽³⁹⁾. Desse modo, esses estudos mostram que a IGIV pode ser benéfica nos casos de fetos com miocardiopatia dilatada relacionado ao LEN⁽³⁵⁾.

Em geral, a administração de IGIV é bem tolerada e relativamente segura, embora o tratamento exponha a mãe e o feto a hemoderivados e a grandes volumes de fluido.

Hidroxicloroquina

Uma abordagem potencialmente promissora para a prevenção de LEN cardíaco é o uso de hidroxicloroquina (HCQ). Os antimálaricos, incluindo a HCQ, estão entre os medicamentos mais prescritos em pacientes com uma doença reumática, especialmente lúpus eritematoso sistêmico, e atuam como um inibidor da ligação do receptor toll-like⁽⁵⁾.

A sinalização do receptor do tipo Toll mostrou recentemente (em um modelo *in vitro*) que ele pode desempenhar um papel na inflamação e fibrose, que resulta na lesão cardíaca do LEN, revelando, assim, um alvo potencial para a prevenção da doença^(5,35).

Izmirly *et al.*⁽⁵⁾, em um estudo multinacional com registros dos Estados Unidos da América, Reino Unido e França, avaliaram 257 gestantes divididas em dois grupos: o primeiro grupo composto por 40 gestantes que receberam HCQ e o segundo grupo com 217 gestantes que não receberam o medicamento. O objetivo do trabalho foi avaliar se o uso materno de HCQ reduz a taxa de recorrência do LEN cardíaco nas gestações subsequentes após as mães já terem filhos com LEN cardíaco anteriormente. A taxa de recorrência da lesão cardíaca foi de 7,5% nas mães que usaram HCQ comparada a 21,2% nas mães não expostas ao medicamento. Esse estudo também mostrou que o uso materno de esteroides não fluorados, raça e etnia materna e diagnóstico materno de doença reumatológica não estavam associados a redução da taxa de recorrência de LEN cardíaco⁽⁵⁾.

A Food and Drug Administration refere que a HCQ durante a gravidez é categoria C de risco (segurança na gravidez humana não foi determinada), porém, revisões recentes da literatura sugerem que a HCQ é segura para uso durante a gravidez, e nenhum estudo até o momento relatou aumento da frequência de malformação congênita, incluindo deficiências auditivas ou visuais (40)^(5,40).

Não há diretrizes específicas para a prevenção ou tratamento do LEN cardíaco, todavia, vários estudos têm fornecido evidências de que a HCQ apresenta associação positiva com a redução de lesões cardíacas do LEN.

PROGNÓSTICO

O prognóstico da doença está estreitamente relacionado com o tipo de lesão cardíaca. A taxa de mortalidade varia de 15% a 31%, sendo intrauterina a maioria das mortes (70%). Os fatores de risco associados ao óbito são a cardiomiopatia grave e a fibroelastose endocárdica, sendo de 100% a taxa de mortalidade nos indivíduos com ambas as complicações⁽³²⁾.

A longo prazo, as crianças com lúpus eritematoso neonatal precisam de acompanhamento rigoroso para determinar o risco de aparecimento posterior de lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide ou outra doença do tecido conjuntivo⁽¹¹⁾.

REFERÊNCIAS

1. Izmirly PM, Saxena A, Kim MY, Wang D, Sahl SK, Llanos C, Friedman D, Buyon JP. Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro associated cardiac neonatal. *Circulation*. 2011;124:1927-35.
2. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Davis C, Phoon CK, Glickstein JS, et al. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block. The PR interval and dexamethasone evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation*. 2008;117:485-93.
3. Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, Silverman ED. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *J Pediatr*. 2003;142:678-83.
4. Kobayashi R, Mii R, Nakano T, Harada H, Eto H. Neonatal lupus erythematosus in Japan: a review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2009;8:462-66.
5. Izmirly PM, Llanos C, Lee LA, Askanase A, Kim MY, Buyon JP. Cutaneous manifestations of neonatal lupus and risk for subsequent congenital heart block. *Arthritis Rheum*. 2010;62(4):1153-57.
6. Lee LA. The clinical spectrum of neonatal lupus. *Arch Dermatol Res*. 2009;301:107-10.
7. Perez MF, Torres ME, Bujan MM, Lanoel A, Cervinini AB, Pieirini AM. Neonatal lupus erythematosus: a report of four cases. *Pediatr Rheumatol*. 2011;86:347-51.
8. Carvalho JF, Viana VST, Cruz RBP, Bonfá E. Síndrome do lúpus neonatal. *Rev Bras Reumatol*. 2005;45(3):153-60.
9. Teixeira V, Gonçalo M. Lúpus eritematoso neonatal – revisão da fisiopatologia e implicações clínicas. *Acta Reumatol Port*. 2012;37:314-23.
10. Neinman AR, Lee LA, Weston WL, Buyon JB. Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: characteristics of mothers and children enrolled in a national registry. *J Pediatr*. 2000;142:674-80.
11. Moretti D, Cimaz R, Vannucci G, Marino A, De Martino M, Greco A. Cutaneous neonatal lupus: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2014;53:1508-12.
12. Lee LA. Neonatal lupus erythematosus. *J Investig Dermatol*. 1993;100:9s-13s.
13. Chung ET, Buyon JP. Neonatal lupus syndrome. *Rheum Dis Clin N Am*. 1997;23:31-54.
14. Yater WM. Congenital heart block – review of the literature, report of a case with complete heterotaxy; the electrocardiogram in dextrocardia. *Am J Dis Child*. 1929;38: 112-35.
15. Michaelson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. *Circulation*. 1995;92:442-9.
16. Nield LE, Silverman ED, Smallhorn JF, et al. Endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-Ro and anti-La antibodies in the absence of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:796-802.
17. Cimaz R, Stramba-Badiale M, Brucato A, Catelli L, Panzeri P, Meroni PL. QT interval prolongation in asymptomatic anti-SSA/Ro-positive infants without congenital heart block. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1049-53.
18. Brucato A, Frassi M, Franceschini F, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmuno-electrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1832-5.
19. Hornberger LK, Hajaa NAL. Spectrum of cardiac involvement in neonatal lupus. *Scand J Immunol*. 2010;72:189-97.
20. Watson R, Kang JE, May M, et al. Thrombocytopenia in the neonatal lupus syndrome. *Arch Dermatol*. 1988;124:560-3.
21. Lee LA, Sokol RJ, Buyon JP. Hepatobiliary disease in neonatal lupus: prevalence and clinical characteristics in case enrolled in a national registry. *Pediatrics*. 2002;109:11-4.
22. Schoenlebe J, Buyon JP, Zitelli BJ, Friedman D, Grecco MA, Knisely AS. Neonatal hemochromatosis associated with maternal autoantibodies against Ro-SSA and La-SSB ribonucleoproteins. *Am J Dis Child*. 1993;147:1072-5.
23. Boros CA, Spence D, Blaser S, Silverman ED. Hydrocephalus and macrocephaly: new manifestations of neonatal lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;57:261-6.

24. Chen CC, Lin KL, Chen CL, Wong AM, Huang JL. Central nervous system manifestations of neonatal lupus: a systematic review. *Lupus*. 2013;22:1484-8.
25. Arushi G, Saini, Naveen Sankhyan, Sagar Bhattad, Sameer Vyas, Biman Saikia, Pratibha Singh. CNS vasculitis and stroke in neonatal lupus erythematosus: A case report and review of literature. *Eur J Paediatric Neurol*. 2014;18:444-8.
26. Ambrosi A, Dzikaite V, Park J, et al. Anti-Ro52 monoclonal antibodies specific for amino acid 200-239, but not other Ro52 epitopes, induce congenital heart block in a RA model. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:448-54.
27. Clancy RM, Kapur RP, Molad Y, Askanase AD, Buyon JP. Immunohistologic evidence supports apoptosis, IgG deposition, and novel macrophage/fibroblast crosstalk in the pathologic cascade leading to congenital heart block. *Arthritis Rheum*. 2004;50:173-82.
28. Clancy RM, Buyon JP. Clearance of apoptotic cells: TGF- β in the balance between inflammation and fibrosis. *J Leukoc Biol*. 2003;74:959-60.
29. Salomonsson S, Sonesson SE, Ottosson L, et al. Ro/SSA autoantibodies directly bind cardiomyocytes, disturb calcium homeostasis, and mediate congenital heart block. *J Exp Med*. 2005;201:11-7.
30. Cimaz R, Biggioggero M, Catelli L, Muratori S, Cambiaghi S. Ultraviolet light exposure is not a requirement for the development of cutaneous neonatal lupus. *Lupus*. 2002;11:257-60.
31. Won S, Yin C, Hsu H, Huang K, Chiu K. In utero development of neonatal cutaneous lupus. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2009;48:79-81.
32. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(5):301-12.
33. Levesque K, Morel N, Maltret A, Baron G, et al. Description of 214 cases of autoimmune congenital heart block: results of the French neonatal lupus syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.08.005>.
34. Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, Granath F, Simpson JM, Carvalho JS, et al. Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation*. 2011;124:1919-26.
35. Saxena A, Izmirly PM, Mendez B, Buyon JP, Friedman DM. Prevention and treatment in utero of autoimmune-associated congenital heart block. *Cardiol Rev*. 2014;22(6):263-7.
36. Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, et al. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation*. 2004;110:1542-8.
37. Cuneo BF, Lee M, Roberson D, et al. A management strategy for fetal immune-mediated atrioventricular block. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23:1400-05.
38. Brucato A, Ramoni V, Gerosa M, et al. Congenital fetal heart block: a potential therapeutic role for intravenous immunoglobulin. *Obstet Gynecol*. 2011;117:177.
39. Trucco SM, Jaeggi E, Cuneo B, et al. Use of intravenous gamma globulin and corticosteroids in the treatment of maternal antibody-mediated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:715-23.
40. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systemic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:20-8.

Cite este artigo como: Oliveira MAG, Ract ALP, Lemos TB, Fernandes EGC. Lúpus eritematoso neonatal. *Rev Paul Reumatol*. 2015;14(3):6-12.

Apoio financeiro: não contou com financiamento.

Conflito de interesses: nenhuma situação.

12 a 14 de maio de 2016

Hotel Tivoli Mofarrej • São Paulo-SP

22º **E R A** 2016

Encontro de Reumatologia Avançada

Agende-se! Participe!



Em breve mais informações em

www.eventus.com.br/era2016

Promoção



**SOCIEDADE
PAULISTA DE
REUMATOLOGIA**

Informações e Secretaria



eventus

tel 11 3361.3056

reumato@eventus.com.br

Síndrome de ativação macrofágica em crianças com doenças reumáticas

Nádia Emi Aikawa^(1,2), Kátia Kozu⁽¹⁾, Adriana Maluf Elias Sallum⁽¹⁾, Clóvis Artur Almeida Silva^(1,2), Lúcia Maria de Arruda Campos⁽¹⁾

1. Unidade de Reumatologia Pediátrica – Instituto da Criança – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP)
2. Disciplina de Reumatologia – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP)

Endereço para correspondência:

Lúcia Maria de Arruda Campos. Rua Tucumã, n. 177, ap. 181B, CEP 01455-010, São Paulo-SP

E-mail para contato:

lucia@arrudacampos.com

INTRODUÇÃO

A linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) é uma condição clínica associada à desregulação da atividade inflamatória do sistema imunológico, caracterizada pela secreção exacerbada de citocinas⁽¹⁾. A LHH pode ser classificada como primária ou secundária. A LHH primária (LHHp) tem sua apresentação já na infância e ocorre em indivíduos geneticamente predispostos, numa incidência de 1:50.000 nascidos vivos. É caracterizada pela presença de uma mutação autossômica recessiva, como a da deficiência de perforina⁽²⁾.

Já a forma secundária ou adquirida ocorre em resposta a estímulos inflamatórios como infecções, neoplasias ou doenças reumáticas autoimunes e autoinflamatórias. Dentro os agentes infecciosos, sugere-se que a SAM possa ser desencadeada especialmente pelo vírus Epstein Barr (VEB), varicela, parvovírus B19, *Salmonella*, *Pneumocystis carinii* e fungos^(4,5). A forma secundária da LHH relacionada às doenças reumáticas ficou conhecida como síndrome de ativação macrofágica (SAM). Trata-se de uma complicação rara, que afeta em especial crianças portadoras de artrite idiopática juvenil forma sistêmica (AIJS) e lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ), mas que pode ocorrer também em outras doenças reumáticas crônicas, como doença de Kawasaki, dermatomiosite juvenil (DMJ) e doenças autoinflamatórias (DAI)⁽⁶⁾.

Apesar de pouco frequente, a SAM é considerada uma complicação extremamente grave das doenças reumáticas da infância, pois está associada à disfunção de múlti-

plos órgãos e choque, sendo sua mortalidade estimada em 2% a 7% dos casos^(6,7).

Recentemente, a publicação de uma casuística de pacientes chineses adultos com doenças reumáticas associadas à SAM revelou prevalência ainda mais baixa desta complicação, porém, com mortalidade muito mais acentuada na população adulta (50%) do que na descrita para a faixa etária pediátrica⁽⁸⁾, possivelmente relacionada ao atraso no diagnóstico. Outra observação dos autores diz respeito às manifestações clínicas da SAM em pacientes adultos. Apesar de a febre persistente, as citopenias e o comprometimento hepático serem os sinais mais frequentes em ambas as faixas etárias, os pacientes adultos com SAM apresentaram maior frequência de disfunção respiratória e menores taxas de comprometimento neurológico, quando comparados à população pediátrica, sugerindo cursos clínicos diversos nas diferentes faixas etárias.

ETIOPATOGENIA

Semelhante ao que já foi descrito na LHHp, o que se observa na SAM é um defeito transitório na atividade citotóxica das células *natural killer* (NK), decorrente da redução da expressão da perforina. As células NK exercem um importante papel na defesa contra células neoplásicas e células infectadas por vírus, mediando sua destruição por meio da secreção de mediadores citotóxicos armazenados em lisossomas especializados, os grânulos líticos.

Mutações em genes que codificam proteínas envolvidas na exocitose desses grânulos, incluindo a perforina,

o Munc e a syntaxina, reduzem a atividade das células NK, resultando na falha da remoção de macrófagos e células T CD8+ e consequente secreção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, tais como fator de necrose tumoral alfa (TNF α), interferon gama (IFN δ), fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF) e interleucinas 1 (IL-1), IL-6, IL-10, IL-12 e IL-18^(2,9,10).

A atividade exacerbada dos macrófagos e a hipersecreção das citocinas inflamatórias podem justificar os achados clínicos da SAM, como febre persistente, hemofagocitose na medula óssea, citopenia, ativação de células endoteliais com subsequente ativação do sistema de coagulação/fibrinólise e apoptose.

No entanto, os mecanismos que levam a essas anormalidades nas doenças reumáticas ainda não estão bem esclarecidos. Fatores genéticos podem desempenhar um papel de contribuição na SAM, considerando a semelhança clínica surpreendentemente estreita com a LHHp. A presença de variantes hipomórficas de genes associados à LHH, associada a um encontro com determinados agentes infecciosos e/ou atividade da doença, poderia desencadear um episódio de SAM em pacientes com patologias reumáticas^(6,10).

Alguns medicamentos não devem ser utilizados, particularmente na AIJs, em razão do alto risco de desencadear SAM, tais como sulfasalazina e penicilamina⁽³⁾. Raros casos de SAM foram reportados em pacientes utilizando anti-inflamatórios não hormonais, metotrexato e agentes anti-TNF α , possivelmente por alterações nos níveis de citocinas pró-inflamatórias^(3,4).

QUADRO CLÍNICO E LABORATORIAL

A “tempestade” inflamatória observada na SAM resulta numa grande variedade de manifestações clínicas e laboratoriais. Do ponto de vista clínico, predominam os sintomas de febre alta e persistente, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia generalizada, alterações do sistema nervoso central (SNC) e hemorragias. Laboratorialmente, os achados mais comuns incluem pancitopenia, coagulopatia, queda dos níveis de fibrinogênio, elevação dos níveis de ferritina, aspartato aminotransferase (AST), alanino aminotransferase (ALT), desidrogenase láctica (DHL) e triglicérides⁽⁶⁾. O achado histopatológico característico consiste em macrófagos fagocitando hemácias em aspirado de medula óssea. Entretanto, tal padrão confirmatório é encontrado em apenas cerca de 60% dos casos, não sendo considerado, portanto, fundamental para o diagnóstico⁽¹¹⁾.

ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL FORMA SISTÊMICA (AIJS)

A síndrome de ativação macrofágica é uma das complicações mais graves da AIJs, com uma prevalência estimada entre 6,8% e 13% dos casos deste subtipo de AIJ. Relatos sugerem que possa ocorrer de maneira subclínica em até 30% a 40% dos casos, uma vez que as características clínicas da SAM podem se confundir com estado ativo da AIJs e sepse^(3,4,9).

De fato, febre e hepatoesplenomegalia são comuns a ambas as situações. No entanto, pacientes com AIJs hospitalizados com febre persistente e presença de níveis extremamente elevados de ferritina, frequentemente acima de 10.000 ng/ml, assim como bicitopenia ou pancitopenia e elevação das enzimas hepáticas e de triglicérides, devem levantar a suspeita da associação com SAM.

Deve-se lembrar que, com o uso cada vez mais frequente de medicamentos biológicos para o tratamento da AIJs, como inibidores de TNF, IL-6 e IL-1, com potente ação antipirética, torna-se possível a ausência de febre em determinados casos de SAM⁽⁶⁾.

Na AIJs ativa chamam a atenção a plaquetose e os elevados níveis de fibrinogênio. Dessa forma, níveis placentários e de fibrinogênio normais, e não necessariamente baixos, podem aumentar a suspeita para SAM. Outro alerta para a possibilidade de SAM em pacientes com AIJs é a frequente dissociação entre os níveis séricos de proteína C reativa (PCR), exponencialmente elevados, em contraste com queda nos níveis séricos da velocidade de hemossedimentação (VHS), decorrente da hipofibrinogenemia observada nesses casos⁽⁶⁾.

Em 2005, Ravelli *et al.*⁽¹²⁾ desenvolveram critérios diagnósticos preliminares com o intuito de auxiliar na identificação de casos de SAM na AIJs. Apesar de esses critérios terem melhor sensibilidade e especificidade para diferenciar a AIJs ativa da SAM quando comparados aos critérios de LHHp⁽¹³⁾, falham na diferenciação com processos infecciosos sistêmicos. Assim, recentemente, critérios de classificação foram propostos e parcialmente validados por Ravelli *et al.*⁽¹¹⁾.

O desenvolvimento desses novos critérios contou com a participação de experts/especialistas que analisaram os dados de pacientes com AIJs e SAM, AIJs ativa e casos de infecção sistêmica. A descrição dos critérios encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1 – Critérios classificatórios para síndrome de ativação macrofágica (SAM) em pacientes com artrite idiopática juvenil forma sistêmica (AIJs)^(*).

Paciente com AIJ sistêmica definida ou provável é classificado como portador de SAM quando apresentar **febre e ferritina > 684 ng/ml e mais dois dos seguintes critérios:**

1. Plaquetas ≤ 181 x109/L
2. Aspartato aminotransferase > 48 U/L
3. Triglicérides > 156 mg/dL
4. Fibrinogênio ≤ 360 mg/dL

* As alterações laboratoriais descritas não podem ser atribuídas a situações imunomediadas como trombocitopenia, hepatite infeciosa, leishmaniose visceral ou hiperlipidemia familiar.

O mielograma não foi considerado pelo grupo de especialistas como um critério necessário para o diagnóstico de SAM, uma vez que é invasivo e pode ser negativo nos estágios iniciais da doença.

Em um recente estudo multicêntrico, Minoia *et al.*⁽¹¹⁾ avaliaram as características demográficas, clínicas, laboratoriais e histológicas de 362 pacientes com AIJs e SAM, tendo sido identificado um grupo de maior gravidade, definido pela necessidade de terapia intensiva ou óbito. A gravidade da SAM esteve associada à presença de disfunção de SNC, cardíaca, pulmonar ou falência renal, anemia e a pacientes mais velhos à abertura da SAM. A prevalência de hemofagocitose comprovada na medula óssea ou em tecidos foi semelhante nos dois grupos, demonstrando que este achado não teve importância prognóstica.

Do ponto de vista fisiopatológico, a produção exacerbada de IL-6 é uma característica de AIJs ativa e tem sido associada a diversos aspectos clínicos e laboratoriais da doença, assim como à SAM. Cifaldi *et al.*⁽¹⁰⁾ demonstraram que a exposição de células NK humanas a IL-6 conduziu a uma redução na expressão de perforina e granzima-B. Por outro lado, na presença de tocilizumabe (anticorpo monoclonal antirreceptor de IL-6) houve um aumento significante na citotoxicidade em cultura de células NK através do aumento da expressão de perforina e granzima-B. Além disso, a redução de níveis plasmáticos de IL-6 durante a remissão de pacientes com AIJs se correlacionou com a normalização da expressão de perforina e granzima-B em células NK⁽¹⁰⁾.

A citocina inflamatória IL-1 também está relacionada ao desencadeamento da SAM e frequentemente observada em altas concentrações na AIJs ativa. De fato, diversos relatos descrevem uma acentuada melhora na resposta da SAM associada à AIJs com anakinra (antagonista do receptor de IL-1) após uma resposta inadequada aos corticosteroides e ciclosporina. Em contraste, em dois estudos sobre a experiência com o uso de anakinra em AIJs, sugeriu-se este medicamento como um possível gatilho para a SAM. No entanto, uma clara relação de causa e efeito não pode ser estabelecida e a interrupção permanente do anakinra não foi necessária⁽⁹⁾.

No contexto da AIJs, já foi relatada a interferência de outras citocinas inflamatórias na atividade citotóxica das células NK, tais como IL-12, IL-18, TNF- α , e IFN- γ . Níveis séricos elevados de IL-18 e de IFN- γ foram observados na AIJ sistêmica, sendo associados a manifestações sistêmicas da doença e ao desenvolvimento de SAM nesses pacientes, podendo ser considerados novos alvos terapêutico para a SAM⁽¹⁰⁾.

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL (LESJ)

O aparecimento da SAM no LESJ está frequentemente associado à intensa atividade da doença e, por este motivo, pode se manifestar simultaneamente ao diagnóstico do LESJ, dificultando ainda mais seu reconhecimento^(2,6,7,14).

Acredita-se que sua prevalência seja de 0,9% a 4,6%, estando essas cifras possivelmente subestimadas, tendo em vista que muitos dos sinais e sintomas encontrados na SAM são comuns à atividade do LESJ, tornando o diagnóstico da SAM ainda mais desafiador nestes pacientes^(2,7).

Entre os fatores de confusão estão os comprometimentos reticuloendoteliais e hematológicos. A leucopenia está presente em 60% dos casos de LESJ e SAM, mas é habitualmente leve, sendo sugestiva de SAM apenas nos casos de leucopenia abaixo de 2.000 células/mm³. O melhor indicador hematológico de SAM no LESJ é a plquetopenia, observada em 80% dos casos⁽⁷⁾. Outros achados que elevam a suspeita de SAM no LESJ são: febre prolongada irresponsiva a antibioticoterapia, hiperferritinemia, disfunção hepática com coagulopatia e redução do fibrinogênio com consequente queda nos níveis de VHS^(2,6).

Parodi *et al.*⁽¹⁵⁾ desenvolveram critérios preliminares para auxiliar na identificação da SAM no LESJ. De acordo com esses critérios, para o diagnóstico dessa enfermidade é necessária a presença de, ao menos, uma das cinco

manifestações clínicas e, no mínimo, dois dos seis critérios laboratoriais. A exemplo dos critérios desenvolvidos para AIJs, o critério histológico não se faz necessário, estando reservado para os casos duvidosos (Tabela 2).

Tabela 2 – Critérios diagnósticos preliminares para a síndrome de ativação macrofágica (SAM) como complicaçāo do lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ)^{(*)⁽¹⁵⁾}.

Critérios clínicos

- Febre ($> 38^{\circ}\text{C}$)
- Hepatomegalia ($\geq 3\text{ cm}$)
- Esplenomegalia ($\geq 3\text{ cm}$)
- Manifestações hemorrágicas
- Disfunção do sistema nervoso central

Critérios laboratoriais

- Citopenia em duas ou mais linhagens celulares (leucócitos $\leq 4.000/\text{mm}^3$, hemoglobina $\leq 9\text{ g/dL}$, plaquetas $\leq 150.000/\text{mm}^3$)
- Aumento de aspartate aminotransferase ($> 40\text{ U/L}$)
- Aumento de desidrogenase lática ($> 567\text{ U/L}$)
- Redução do fibrinogênio ($< 1,5\text{ g/L}$)
- Aumento de ferritina ($> 500\text{ }\mu\text{g/L}$)

Critério histológico

- Presença de hemofagocitose na medula óssea

*Para o diagnóstico de SAM no LESJ é necessária a presença de, ao menos, uma das cinco manifestações clínicas e, no mínimo, dois dos seis critérios laboratoriais.

Apesar de esses critérios apresentarem alta sensibilidade (92%) e especificidade (91%) para o diagnóstico da SAM no LES, ainda há deficiência na diferenciação com processos infeciosos sistêmicos. Portanto, esses critérios ainda precisarão ser validados, a exemplo do que foi realizado recentemente na AIJs.

O desencadeamento da SAM já foi associado à presença de pancreatite aguda no LESJ^(2,14,15). No estudo realizado na Unidade de Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), a prevalência de pancreatite no LESJ foi de 4,2%, sendo esta manifestação de início precoce no curso da doença, associada a sua atividade (Sledai > 20 na quase totalidade dos pacientes) e com altas taxas de

letalidade (36%). Interessantemente, 10/11 pacientes preenchiam os critérios diagnósticos para SAM, com ferritina elevada em 5/5 e presença de alterações no mielograma em 3/10 pacientes. Discute-se se o pâncreas seria um dos potenciais órgãos alvo da ativação macrofágica ou se a hipertrigliceridemia observada na SAM poderia ter sido o fator desencadeante da agressão pancreática. Assim, a dosagem das enzimas pancreáticas deve ser realizada em todos os pacientes com LESJ na vigência de SAM⁽¹⁴⁾.

A hemorragia alveolar (HA), outra complicação bastante rara e grave do LESJ, também costuma se manifestar precocemente em relação ao diagnóstico da doença de base, associada à atividade da doença e com alta mortalidade. Um outro estudo realizado na Unidade de Reumatologia Pediátrica e Disciplina de Reumatologia da FMUSP comparou a prevalência e características clínicas e laboratoriais da HA entre pacientes adultos e pediátricos com LES. No LESJ, houve maior prevalência de HA (4,9%) e maior gravidade, caracterizada pela maior necessidade de ventilação mecânica e maior frequência de óbito, quando comparado aos pacientes lúpicos adultos. Os pacientes com LESJ apresentaram menor queda inicial nos níveis de hemoglobina, o que pode ter contribuído com atraso no diagnóstico. SAM foi observada apenas no grupo de LESJ (23% dos casos), que, em associação com a demora no diagnóstico, pode ter sido responsável pelo pior prognóstico da HA nesta faixa etária⁽¹⁶⁾.

A disfunção de múltiplos órgãos vista na SAM, especialmente o quadro neurológico, é mais frequente no LESJ do que em outras doenças reumáticas, o que contribui para índices de mortalidade mais elevados nestes pacientes, entre 10-11%⁽⁷⁾. De fato, Bennett *et al.*⁽¹⁷⁾ compararam a evolução da SAM em um grande número de pacientes com AIJs e LESJ, observando que os casos de lúpus cursavam com maior tempo de internação, maior necessidade de terapia intensiva, maior disfunção cardiorrespiratória e neurológica – esta última esteve associada à mortalidade destes pacientes. Os autores atribuíram a maior gravidade da SAM no LESJ em parte à demora no diagnóstico quando comparados aos pacientes com AIJs.

O perfil de citocinas observado no LESJ com SAM é distinto daquele encontrado na AIJs, predominando o TNFα e o M-CSF, o que pode interferir na escolha terapêutica para o tratamento destes pacientes⁽⁷⁾.

DOENÇA DE KAWASAKI (DK)

Na DK, a possível associação com a SAM deve ser investigada quando é observada hepatoesplenomegalia associada à citopenia, disfunção hepática, hiperferritinemia, aumento de DHL, hipofibrinogenemia e hipertrigliceridemia,

Na literatura médica foram publicados 37 casos de SAM associada à DK. Destes, oito casos são provenientes de uma casuística chinesa de 719 pacientes com DK. Estes casos eram predominantemente do gênero masculino, apresentaram idade de início tardia, comprometimento hepático e foram refratários ao tratamento com gamaglobulina endovenosa, achados semelhantes aos casos de DK considerados de pior prognóstico. No entanto, não foi observada diferença quanto ao maior comprometimento cardíaco. Destes oito pacientes com DK e SAM, seis foram tratados com a combinação de corticosteroide e gammaglobulina endovenosa, um deles apenas com gammaglobulina endovenosa e outro evoluiu para óbito apesar do uso concomitante de etoposide e ciclosporina⁽¹⁸⁾.

DERMATOMIOSITE JUVENIL (DMJ)

Na literatura, há apenas três relatos de casos de SAM associada à DMJ. Um dos casos, um adolescente de 12 anos de idade, apresentou edema de face e membros inferiores e superiores no início do quadro, associado a fraqueza muscular importante, disfagia e disfonia, característicos da DMJ. No entanto, evoluiu com crise convulsiva generalizada e elevação dos níveis séricos de ferritina e triglicérides. O mielograma definiu o diagnóstico de SAM⁽¹⁹⁾. O tratamento inicial da DMJ foi realizado com pulsoterapia com metilprednisolona e gammaglobulina endovenosa. Ciclosporina foi introduzida assim que a SAM foi diagnosticada, mas com resposta insatisfatória. Na sequência foi associado etoposide. No entanto, o paciente só melhorou quando anakinra foi instituído como tratamento. Os outros dois casos de DMJ e SAM dizem respeito a um menino de sete anos que apresentou febre, hepatoesplenomegalia, anasarca, insuficiência respiratória e falência de múltiplos órgãos, associadas a plaquetopenia, elevação dos níveis séricos de transaminases, triglicérides e ferritina e diminuição de fibrinogênio e que respondeu após realização de plasmaférese⁽²⁰⁾, e uma adolescente de 12 anos, que manifestou febre, hepatoesplenomegalia, alterações neurológicas (coprolalia, insônia e agitação), melena e pancitopenia, que resolveram após suspensão do metotrexato⁽²¹⁾.

DOENÇAS AUTOINFLAMATÓRIAS (DAI)

A SAM é uma complicação de alta morbidade e mortalidade, também observada em associação com as DAIs. Distintas características clínicas, laboratoriais e histopatológicas foram descritas em oito casos de deficiência de mevalonatoquinase (MVK), dois de febre familiar do Mediterrâneo (FMF), dois de síndrome periódica associada a criopirinopatia (CAPS) e um de síndrome periódica associada ao receptor de fator de necrose tumoral (TRAPS). Um dos pacientes que apresentava FMF associada à doença de Crohn evoluiu para óbito. Relação causal com infecção foi definida em dois casos e função da célula NK com análise da mutação do gene da perforina foi observada em cinco casos.

Corticoterapia e ciclosporina foram as opções terapêuticas iniciais em todos os pacientes e anakinra foi introduzido em três pacientes refratários ao tratamento, com boa evolução. Por outro lado, é importante ressaltar que tanto o antagonista do receptor de IL-1 (anakinra) como o anticorpo monoclonal de IL-1 (canakinumabe) podem ser potentes fatores desencadeantes de SAM nas DAIs⁽²²⁾.

TRATAMENTO

O diagnóstico precoce e a pronta introdução de um tratamento agressivo são essenciais para se alcançar um prognóstico favorável na SAM^(3,5,9).

A SAM é uma urgência médica. Assim, o pronto tratamento com pulsoterapia com metilprednisolona e ciclosporina A deve ser realizado. A gammaglobulina endovenosa pode ser indicada nos casos refratários⁽⁵⁾.

Uma vez que o aparecimento da SAM está relacionada à atividade inflamatória, seu tratamento visa também ao controle da doença de base, levando em consideração o perfil de citocinas observado em cada patologia⁽¹⁷⁾. Dessa maneira, observa-se que, com maior frequência, pacientes lúpicos refratários à pulsoterapia com metilprednisolona e ciclosporina A são tratados com ciclofosfamida, mafenolato mofetil e rituximabe, enquanto os casos de AIJs refratários recebem preferencialmente anti-IL1^(2,7,17).

A utilidade de medicamentos biológicos no tratamento SAM é controversa. A inibição de uma única citocina por agentes biológicos não é suficiente para prevenir o desenvolvimento da SAM, o que sugere a possibilidade de haver uma via específica ou várias vias de produção de citocinas inflamatórias, parte das quais pode ser dependente de diferenças genéticas, como polimorfismo molecular^(3,4,5,9).

Evidências sugerem que tocilizumabe (anti-IL6) não altera a evolução da SAM, assim como não parece um fator importante como desencadeante da síndrome em pacientes com AIJs⁽⁴⁾. Há relatos na literatura que descrevem SAM durante terapia com inibidores de IL1β, incluindo canakinumabe (anticorpo monoclonal anti-IL1β) e anakinra (antagonista do receptor de IL1β)⁽⁴⁾, mas, de modo geral, seu uso vem crescendo no tratamento da SAM, especialmente nos casos relacionados à AIJs⁽⁶⁾. Embora os agentes anti-TNF tenham sido relatados como eficazes em alguns pacientes SAM, outros relatos descrevem pacientes que desenvolveram SAM durante a terapia com esses agentes^(3,5,6,9).

CONCLUSÕES

A SAM vem sendo cada vez mais descrita em associação com as doenças reumáticas crônicas na faixa etária pediátrica, estando relacionada a um estado inflamatório exacerbado, decorrente da conjunção de diversos fatores, como atividade da doença e gatilhos infeciosos em indivíduos geneticamente predispostos. Esta condição com frequência leva à disfunção de múltiplos órgãos, com impacto na sobrevida destes pacientes. A SAM é uma urgência médica e o pronto tratamento deve ser realizado. Deste modo, o desenvolvimento de critérios diagnósticos mais acurados permitirão sua identificação mais precoce e, consequentemente, maior agilidade na instituição da terapêutica, com melhora prognóstica.

REFERÊNCIAS

- Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, Aricò M, Avcin T, Behrens EM, De Benedetti F, Filipovich L, Grom AA, Henter JI, Ilowite NT, Jordan MB, Khubchandani R, Kitoh T, Lehberg K, Lovell DJ, Miettunen P, Nichols KE, Ozen S, Pachlopnick-Schmid J, Ramanan AV, Russo R, Schneider R, Sterba G, Uziel Y, Wallace C, Wouters C, Wulffraat N, Demirkaya E, Brunner HI, Martini A, Ruperto N, Cron RQ; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. Development and initial validation of classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Aug 28. doi: 10.1002/art.39332. [Epub ahead of print].
- Egües Dubuc CA, Uriarte Ecenarro M, Meneses Villalba C, Aldasoro Cáceres V, Hernando Rubio I, Belzunegui Otaño J. Hemophagocytic syndrome as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin*. 2014;10(5):321-4.
- Silva CA, Silva CH, Robazzi TC, Lotito AP, Mendroni Junior A, Jacob CM, Kiss MH. Macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2004;80(6):517-22.
- Yokota S, Itoh Y, Morio T, Sumitomo N, Daimaru K, Minota S. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis under treatment with tocilizumab. *J Rheumatol*. 2015;42(4):712-22.
- Nádia EA, Carvalho JF, Bonfá E, Lotito AP, Silva CA. Macrophage activation syndrome associated with etanercept in a child with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Isr Med Assoc J*. 2009;11(10):635-6.
- Cron RQ, Davi S, Minoia F, Ravelli A. Clinical features and correct diagnosis of macrophage activation syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(9):1043-53.
- Torres Jiménez A, Solís Vallejo E, Zeferino Cruz M, Céspedes Cruz A, Sánchez Jara B. Macrophage activation syndrome as the initial manifestation of severe juvenile onset systemic lupus erythematosus. Favorable response to cyclophosphamide. *Reumatol Clin*. 2014;10(5):331-5.
- Li X, Qu B, Nie Y, Zhu G, Li W, Mu F. Clinical features of macrophage activation syndrome in the adult northern Chinese population. *Lupus*. 2014;23(8):785-92.
- Grom AA, Ilowite NT, Pascual V, Brunner HI, Martini A, Lovell D, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO); Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG), Leon K, Lheritier K, Abrams K. Canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis: impact on the rate and clinical presentation of macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Aug 28. doi: 10.1002/art.39407. [Epub ahead of print].
- Cifaldi L, Prencipe G, Caiello I, Bracaglia C, Locatelli F, De Benedetti F, Strippoli R. Inhibition of natural killer cell cytotoxicity by interleukin-6: implications for the pathogenesis of macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Nov;67(11):3037-46.
- Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Demirkaya E, Akikusa J, Ayaz NA, Al-Mayouf SM, Barone P, Bica B, Bolt I, Breda L, De Cunto C, Enciso S, Gallizzi R, Griffin T, Hennon T, Horneff G, Jeng M, Kapovic AM, Lipton JM, Magni Manzoni S, Rumba-Rozentalde I, Magalhaes CS, Sewairi WM, Stine KC, Vougiouka O, Weaver LK, Davidsone Z, De Inocencio J, Ioseliani M, Lattanzi B, Tezer H, Buoncompagni A, Picco P, Ruperto N, Martini A, Cron RQ, Ravelli A; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. Dissecting the heterogeneity of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(6):994-1001.

12. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr.* 2005;146(5):598-604.
13. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH- 2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(2):124-31.
14. Campos LM, Omori CH, Lotito AP, Jesus AA, Porta G, Silva CA. Acute pancreatitis in juvenile systemic lupus erythematosus: a manifestation of macrophage activation syndrome? *Lupus.* 2010;19(14):1654-8.
15. Parodi A, Davi S, Pringe AB, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: A multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3388-99.
16. Araujo DB, Borba EF, Silva CA, Campos LM, Pereira RM, Bonfa E, Shinjo SK. Alveolar hemorrhage: distinct features of juvenile and adult onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2012 Jul;21(8):872-7.
17. Bennett TD, Fluchel M, Hersh AO, Hayward KN, Hersh AL, Brogan TV, Srivastava R, Stone BL, Korgenski EK, Mundorff MB, Casper TC, Bratton SL. Macrophage activation syndrome in children with systemic lupus erythematosus and children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(12):4135-42.
18. Wang W, Gong F, Zhu W, Fu S, Zhang Q. Macrophage activation syndrome in Kawasaki disease: more common than we thought? *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2015;44:405-10.
19. Lilleby V, Haydon J, Sanner H, Krossness BH, Ringstad G, Flato B. Severe macrophage activation syndrome and central nervous system involvement in juvenile dermatomyositis. *Scand J Rheumatol.* 2015;43:2,171-3.
20. Bustos BR, Carrasco AC, Toledo RC. Plasmapheresis for macrophage activation syndrome and multiorgan failure as first presentation of juvenile dermatomyositis. *An Pediatr.* 2012;77:47-50.
21. Sterba G, Rodriguez C, Sifontes S, Vigilanza P. Macrophage activation syndrome due to methotrexate in a 12-year-old boy with dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2004;31:1014-5.
22. Rigante D, Emmi G, Fastiggi M, Silvestri E, Cantarini L. Macrophage activation syndrome in the course of monogenic autoinflammatory disorders. *Clin Rheumatol.* 2015;34:1333-9.

Cite este artigo como: Aikawa NE, Kozu K, Sallum AME, Silva CAA, Campos LMA. Síndrome de ativação macrofágica em crianças com doenças reumáticas. *Rev Paul Reumatol.* 2015;14(3):14-20.

Apoio financeiro: não contou com financiamento.

Conflito de interesses: nenhuma situação.

SEUS PACIENTES VIVENDO COM MAIS QUALIDADE, *a vida não para*

17-25



**Mais longo histórico de dados de segurança e eficácia¹⁻¹²
nos tratamentos de:**



Artrite Reumatoide (AR)¹ e Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)¹

Resposta clínica rápida e sustentada em estudos de até 10 anos, em pacientes com AR e 12 anos, em pacientes com AIJ.^{1,11,12}

Psoríase¹ e Artrite Psoriásica¹

Tratamento eficaz e seguro.^{14,15}

Espondilite anquilosante¹ Redução dos episódios de uveítis agudas.¹⁶

Psoríase Pediátrica Único aprovado para crianças a partir de 8 anos de idade.^{1,3-10}

Referências Bibliográficas (anúncio): 1) Bula de Enbrel®. 2) Yamauchi PS, Gindi V, Lowe NJ. The treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with etanercept: practical considerations on monotherapy, combination therapy, and safety. Dermatol Clin. 2004 Oct;22(4):449-59. 3) Bula de Remicade®. 4) Bula de Humira®. 5) Bula de Stelara®. 6) Bula de Simponi®. 7) Bula de Cimzia®. 8) Bula de Actemra®. 9) Bula de Ocrevsi®. 10) Bula de Olumiant®. 11) Weinblatt ME, Bathon JM, Kremer JM, et al. Safety and efficacy of etanercept beyond 10 years of therapy in North American patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63(3):373-82. 12) Schmeling H, Minden K, Foeldvari I, et al. Twelve Years' Experience with Etanercept in the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: How It Has Changed Practice-The German Biologics Registry (BiKEr). Arthritis Rheumatol. 2014;66 Suppl 1:S58. 13) Enbrel (etanercept), Assessment report. European Medicines Agency (EMA). 2012. Consulted in October 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000262/WC500131281.pdf 14) Siegfried EC, et al. Intermittent etanercept therapy in pediatric patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2010 Nov;63(5):769-74. 15) Sterry W, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. BMJ. 2010 Feb 2;340:c147. 16) Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, et al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. Ann Rheum Dis. 2010 Jan;69:226-9. 17) Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde et al. for the TEMPO Study Investigators. Comparison of etanercept and methotrexate, alone or combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study: a double-blind, randomized trial. (2006). Arthritis Rheum 54, pp. 1063-1074. 18) Bathon J., Martin R., Fleischmann R., Tesser J., Schiff M., Keystone E., Genovese M., Wasko M., Moreland L., Weaver A., Markenson J., and Finch B. (2000). A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. NEJM, 343(22), pp. 1586-1593. 19) Moreland LW. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. J Rheum 2006;33(5), pp. 854-861. 20) Weinblatt M., Bathon J., Kremer J., Fleischmann R., Schiff M., Martin R., Baumgartner S., Park G., Mancini E., and Genovese M. (2011). Safety and efficacy of etanercept beyond 10 years of therapy in North American patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. Arthritis Care & Research 63(3), 373-382. 21) Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, Kollerup G, Linde L. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide DANBIO registry. (2010). Arthritis Rheum;62:22-32. 22) Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, Ferraccioli G, Dougados M, Robertson D, Pedersen R, Koenig A, and Freudlich B. (2010). A two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis. A two-year randomized, double-blind, randomized study. ARTHRITIS & RHEUMATISM. 62(3), 674-682. 23) Van der Heijde D, Klareskog L, Landewé R, Bruyn G, Cantagrel A, Duriez P, Herrero-Beaufort G, Molad Y, Codreanu C, Valentini G, Zahora R, Pedersen R, MacPeek D, Wajdula J, and Fatenejad S. (2007). Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism, 56(12), pp. 3928-3939. 24) Iannone F, Gremese E, Gallo G, Sarzi-Puttini P, Botsios C, Triffo F, Gasperini S, Galeazzi M, Adami S, Cantini F, Sebastiani M, Gorla R, Marchesoni A, Giardina A, Roti R, Mele A, Bruschi E, Bagnato G, Erre G, and Lapadula G., on behalf of the GISEA group (Gruppo Italiano Studio Early Arthritis). (2013). High rate of disease remission in moderate rheumatoid arthritis on etanercept therapy: data from GISEA, the Italian biologics register. Clinical Rheumatology DOI10.1007/s10067-013-2348-6. 25) Globe D, Mazonson P, Santas C, Murphy R, Cheng A, Huang X, and Kavanaugh A. Impact of etanercept treatment on absenteeism and productivity: the work loss and productivity survey. (2010). Business, 3(3), 1-16.

Enbrel® / Enbrel® PFS (etanercepte). **Indicações:** Adulto: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica e psoríase em placas. Pediatrônico: artrite idiopática juvenil (AIJ) poliarticular (4-17 anos) e psoríase em placas (8-17 anos para Enbrel® PFS e 6-17 anos para Enbrel®). **Contraindicações:** Hipersensibilidade ao etanercepte ou a qualquer componente da fórmula do produto. Pacientes com infecção localizada ou generalizada, crônica ou ativa, ou em risco de desenvolvê-la. **Advertências e Precauções:** Foram relatadas reações alérgicas associadas ao Enbrel® / Enbrel® PFS. Caso ocorra, descontinuar imediatamente a medicação. Imunossupressão: terapia anti-TNF pode comprometer a defesa do hospedeiro contra infecções e doenças malignas. No período pós-comercialização, há relatos de doenças malignas em diversos pacientes, mas ainda não se sabe qual o impacto do tratamento com etanercepte sobre o desenvolvimento e a progressão das malignidades e infecções ativas e/ou crônicas. Há relatos de câncer de pele melanoma e não melanoma com antagonistas de TNF. Exame de pele periódico recomendado. Reações hematológicas: casos incomuns de trombocitopenia, raros de pancitopenia e muito raros de anemia aplásica, alguns evoluindo para óbito. Cautela em pacientes com história pregressa de discrasia sanguínea. Procurar aconselhamento médico imediato caso desenvolva sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas ou infecções durante o tratamento. Se discrasias forem confirmadas, etanercepte deve ser descontinuado. Enbrel® / Enbrel® PFS pode estar associado à formação de anticorpos autoimunes. Não administrar concomitantemente a vacinas com microrganismos vivos. Atualizar cartão vacinal de acordo com normas locais antes do início da terapia. Eventos neurológicos: relatos raros de distúrbios desmineralizantes, porém não se sabe qual o tipo de relação causal com etanercepte. Recomenda-se avaliação da relação risco/benefício ao prescrever este medicamento a pacientes com doença desmineralizante ou com risco aumentado de desenvolvê-la. Distúrbios cardíacos: relatos pós-comercialização de piora da insuficiência cardíaca congestiva (ICC), com e sem a identificação dos fatores precipitantes. Embora não conclusivos, dados de estudo clínico sugerem possível tendência à piora da ICC com etanercepte. Recomenda-se cautela nesses pacientes. Infecções: avaliar pacientes para infecções ativas, durante e depois do tratamento com Enbrel® / Enbrel® PFS. Tuberculose (TB): antes do início da terapia com Enbrel® / Enbrel® PFS, paciente deve ser avaliado para infecção ativa ou latente. A profilaxia de TB latente deve ser iniciada antes da terapia com Enbrel® / Enbrel® PFS segundo diretrizes locais. Havendo TB ativa, Enbrel® / Enbrel® PFS não deve ser iniciado. Não se sabe se a terapia com Enbrel® / Enbrel® PFS aumenta esse risco. Reativação da Hepatite B: relatada reativação do vírus da hepatite B (HBV) em portadores crônicos usando terapia anti-TNF. Cautela no uso do etanercept em portadores do HBV. Monitorar sinais e sintomas de infecção ativa pelo HBV. Hepatite C: relatos de pioria embora sem estabelecer relação causal com o etanercepte. Não recomendado em conjunto com tratamento de hepatite alcoólica. Hipoglicemia: relatada em associação com tratamento para diabetes. Gravidez: Categoria de Risco B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Ainda não se estabeleceu o uso seguro de Enbrel® durante a gravidez. Lactação: optar entre descontinuar a amamentação ou descontinuar Enbrel® durante lactação. Pediatrônico: não usar em menores de 4 anos. Idosos: não necessita ajuste posológico específico. Dirigir veículos e operar máquinas: não há estudos sobre este tipo de efeito. **Reações adversas:** Adulto: Reação no local da injeção com eritema, prurido, dor, edema, hemorragia e hematoma. Infecção do trato respiratório superior, infecções por bactérias, micobactérias, vírus, fungos e parasitas (incluindo protozoários). Infecções oportunistas também foram relatadas (incluindo a listeriose e legionelose). Doenças malignas. Reações muito comuns: Infecções (incluindo infecção do trato respiratório superior, bronquite, cistite, infecções da pele). Comuns: reações alérgicas, autanticorpos, febre, prurido. Incomuns: infecções sérias (incluindo pneumonia, celulite, artrite séptica, sepsis e infecção parasitária), urticária, rash cutâneo, psoríase, vasculite sistêmica (incluindo vasculite ANCA positiva), uveite, esclerite, tromboctopenia, doença pulmonar intersticial, câncer de pele não melanoma. Raras: Tuberculose, infecções oportunistas (incluindo fungica invasiva, infecções bacterianas e micobacterianas atípicas, e Legionela), reação anafilática, sarcoidose, convulsões, evento desmineralizante do SNC, neurite óptica, mielite transversa, vasculite cutânea, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, lúpus cutâneo, lúpus disóide, síndrome do tipo lúpus, anemia, leucopenia, neutropenia, pancreopatia, elevação de enzimas hepáticas, hepatite autoimune, melanoma, piora da ICC. Muito raras: anemia aplásica, necrólise epidérmica tóxica. Não conhecidas: Listeriose, reativação da hepatite B, carcinoma de céu de Merkel, síndrome de ativação de macrófagos. Presença de anticorpo antinuclear, anti-DNA e anticardiolipina. Pediatrônico: eventos semelhantes aos observados em adultos. Relato de dois casos de varicela e quatro casos de síndrome de ativação de macrófagos na AIJ. Interações: Não recomendado uso de Enbrel® / Enbrel® PFS com anakinra e abatacepte. Uso concomitante de sulfassalazina pode se associar a leucopenia de significância clínica não conhecida. Não há interações de Enbrel® / Enbrel® PFS com glicocorticoides, salicilatos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), analgésicos ou metotretato. Não há interações farmacocinéticas com digoxina e varfarina. **Posologia:** Uso em adultos (>18 anos): Artrite Reumatoide, Espondilite Anquilosante e Artrite Psoriásica: 50 mg por semana (uma injeção subcutânea utilizando uma seringa de 50 mg, em duas injeções de 25 mg administradas praticamente simultaneamente ou 25 mg de Enbrel® duas vezes por semana, com 3 ou 4 dias de intervalo). Psoríase em Placas: 50 mg por semana (uma injeção subcutânea utilizando uma seringa de 50 mg, em duas injeções de 25 mg administradas praticamente simultaneamente ou 25 mg de Enbrel® duas vezes por semana, com 3 ou 4 dias de intervalo). Respostas maiores podem ser obtidas com tratamento inicial por até 12 semanas com 50 mg duas vezes por semana. Pacientes adultos podem ser tratados intermitente ou continuamente, baseados no julgamento do médico e nas necessidades individuais do paciente. Mesma posologia no retratamento. Uso pediatrônico: AIJ (>4 e <18 anos): 0,4 mg/kg (máximo 25 mg por dose) administrada 2 vezes por semana em injeção subcutânea com intervalo de 3-4 dias entre as doses. Pacientes com 31 kg ou menos: a dose deve ser administrada em uma única injeção subcutânea uma vez por semana. Psoríase em Placas (>8 e <18 anos para Enbrel® PFS e >6 e <18 anos para Enbrel®): 0,8 mg/kg por semana (máximo 50 mg por dose) administrada 1 vez por semana durante período máximo de 24 semanas. Descontinuar caso paciente não responda após 12 semanas. Mesma dose no retratamento. A cada nova aplicação, usar local diferente, a pelo menos, 3 cm do local anterior. NÃO aplicar a injeção em áreas com pele sensível, avermelhada, endurecida ou em hematomas. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MS - 1.2110.0206 [Enbrel®] e MS - 1.2110.0274 [Enbrel® PFS]. Para informações completas, consulte as bulas dos produtos (ENBPL_24 e ENBPS_22). Documentação científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica mediante solicitação. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Rua Alexandre Dumas, 1.860, São Paulo – SP – CEP 04717-904. Tel.: 08000-160625. www.wyeth.com.br.

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: NÃO UTILIZAR O PRODUTO EM ASSOCIAÇÃO A ANAKINRA E ABATACEPTE. **CONTRAINDICAÇÃO:** ENBREL® PFS (ETANERCEPTE) É CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM SEPTÍCÉMIA OU EM RISCO DE DESENVOLVER UMA SEPTÍCÉMIA.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Material de distribuição exclusiva a profissionais habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.

Setembro/2015.



0800-7701575
www.pfizer.com.br

Laboratórios Pfizer Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP
CEP 04717-904 - CNPJ: 46.070.868/0022-93
Copyright® Pfizer Ltda 2015
Todos os direitos reservados. www.pfizer.com.br

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860 - 3º andar
Chácara Santo Antônio - CEP 04717-904
São Paulo - SP
www.wyeth.com.br



Wyeth
Wyeth uma empresa do grupo Pfizer.

Síndrome antifosfolípide catastrófica (CAPS): uma revisão clínica

Camila de Lima Tostes⁽¹⁾, Lays Fernandes Mesquita⁽¹⁾, Renata Ferreira Rosa⁽²⁾

1. Residente do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE)
2. Médica assistente responsável pelo Ambulatório de Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE)

E-mails para contato:

camila_tostes@hotmail.com, mesquitalays@gmail.com, renatafrosa@hotmail.com

RESUMO

A CAPS manifesta-se em cerca de 1% dos pacientes com diagnóstico de SAF, apresentando alto índice de mortalidade. Caracteriza-se por acometimento de três ou mais órgãos concomitantemente, ou com intervalos menores do que uma semana, associado à presença de anticorpos antifosfolípides. A fisiopatologia da CAPS ainda não está bem elucidada. No entanto, sabe-se que, na grande maioria dos casos, existe um gatilho que desencadeia trombose nos diversos órgãos e tecidos. A biópsia demonstra a presença da microangiopatia trombótica aguda (MAT), levando a uma vasta gama de diagnósticos diferenciais. O diagnóstico precoce e terapias agressivas são essenciais para resgatar os pacientes dessa condição potencialmente fatal. Além dos tratamentos já descritos, como anticoagulação, plasmaférese e imunoglobulina, novos agentes estão sendo estudados com propostas promissoras, sendo eles o rituximabe e o eculizumabe.

INTRODUÇÃO

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma trombofilia adquirida, caracterizada pela associação de trombose arterial/venosa e morbidade gestacional à presença de autoanticorpos dirigidos contra fosfolípides da membrana celular. Na maioria dos pacientes a trombose ocorre uma única vez ou, quando recorrente, é vista meses ou anos após a oclusão inicial. Entretanto, em raras ocasiões, os pacientes desenvolvem uma condição clínica grave, rapidamente progressiva, com falência de múltiplos órgãos e alta taxa de mortalidade⁽¹⁾. Os pacientes que apresentavam essa forma da doença foram avaliados quanto às característi-

cas que os diferiam dos pacientes com SAF clássica e, em 1992, foi criado o termo SAF catastrófica (CAPS)⁽²⁾.

A variante catastrófica da síndrome antifosfolípide apresenta em comum: (a) evidência clínica de envolvimento trombótico de múltiplos órgãos que se desenvolve concomitantemente ou em um curto espaço de tempo, (b) avaliação histopatológica demonstrando múltiplos pequenos vasos ocluídos e (c) a confirmação laboratorial da presença de anticorpos antifosfolípides, normalmente em altos títulos⁽³⁾.

A CAPS se manifesta em cerca de 1% dos pacientes com diagnóstico de SAF, porém, o alto índice de mortalidade, que chega a 50% dos casos, indica a necessidade de maior conhecimento para diagnóstico precoce e tratamento adequado. Neste sentido, foi criado em 2002, pela Liga Europeia de Reumatologia, um registro internacional dos pacientes com a síndrome antifosfolípide catastrófica (CAPS Registry), que compila um grande número de casos confirmados da patologia, fornecendo dados epidemiológicos, fatores desencadeantes e respostas terapêuticas de forma mais contundente⁽²⁾.

FISIOPATOLOGIA

À semelhança do que ocorre na SAF clássica, a fisiopatologia da CAPS ainda não é bem elucidada. Sabe-se que, na grande maioria dos casos, existe um gatilho que desencadeia trombose dos vários órgãos e tecidos (Tabela 1). Diversos desses gatilhos são bem conhecidos, entre eles, as infecções aparecem como o principal mecanismo deflagrador⁽³⁾.

A despeito do que ocorre nas formas mais comuns de trombose, os fatores de risco clássicos, como diabetes,

hipertensão, tabagismo, obesidade, longos períodos de imobilidade e coagulopatias pró-trombóticas não parecem estar envolvidos na fisiopatologia da CAPS⁽⁴⁾.

Tabela 1 – Fatores de risco relacionados à SAF catastrófica.

Infecções	20,0%
Trauma	14,0%
Falha na anticoagulação	7,0%
Neoplasias	5,5%
Complicações obstétricas	5,0%
Atividade lúpica	3,0%
Outros	5,5%
Desconhecido	45%

A presença de anticorpos antifosfolípides (aPLs) é obrigatória para o diagnóstico da síndrome e, assim como na SAF clássica, esses autoanticorpos são capazes de ativar as células endoteliais, o que resulta na hiperexpressão de moléculas de adesão em sua superfície, no aumento na secreção de citocinas inflamatórias e incremento no metabolismo de prostaciclinas séricas, favorecendo a trombose⁽³⁾.

A SAF tem etiopatogenia multifatorial e requer envolvimento das imunidades inata e adquirida, além de predisposição genética como suporte para desenvolvimento da síndrome⁽⁵⁾. Já foram descritas associações entre genes HLA classe II e produção de aPLs, assim como a HLA classe II pode funcionar como molécula de adesão para reconhecimento de peptídeos por células T^(6,7).

Associada a esta predisposição genética, uma trombofilia genética pode representar outro fator de risco preditor para o desenvolvimento de CAPS. Especificamente, essa predisposição incluiria: depressão do sistema de anticoagulação natural, hipofibrinólise endógena, mutação da protrombina G20210A, ou a mutação da MTHFR C677T⁽³⁾. Nessas condições, a presença de um aPL poderia representar o *first hit*, levando a um aumento do risco de trombofilia⁽⁸⁾.

Não obstante, a positividade de aPLs não é um gatilho suficiente para formação de coágulo; logo, a presença de uma resposta inflamatória se faz necessária, a qual é denominada de *second hit*. De fato, fatores ambientais parecem ser gatilhos essenciais para desencadear a CAPS⁽⁹⁾.

Alterações na cascata de coagulação, no sentido de facilitar a ativação dos fatores, já são bem descritas na fisiopatologia da SAF e também parece ocorrer na variante catastrófica.

Infecções específicas como a dengue, febre tifoide, infecção urinária, infecção do trato respiratório superior são os exemplos mais notáveis. Asherson e Shoenfeld propuseram, a partir dessa observação, a teoria do "mimetismo molecular". Essa teoria foi desenvolvida por meio de pesquisas experimentais com animais e sugere que algumas sequências de aminoácidos encontradas na superfície de vírus, bactérias e parasitas são estruturalmente semelhantes às encontradas na Beta-2 glicoproteína I (β 2GPI). Assim, parece que, por meio de mimetismo molecular, alguns agentes infecciosos podem estimular a produção de anticorpos anti- β 2GPI, que induzem a ativação das células endoteliais e favorecem a hipercoagulação⁽¹⁾.

A hipótese formulada por Kitchens⁽¹⁰⁾ é a de que grandes coágulos, por si só, podem ser responsáveis pela persistência da coagulação. O autor denominou essa hipótese de "tempestade trombótica", encontrada nos pacientes com CAPS. Dessa forma, os coágulos continuariam a gerar trombina.

A fibrinólise estaria diminuída em razão do aumento dos inibidores do ativador do plasminogênio ("parada fibrinolítica"), associada ao aumento simultâneo dos produtos de ativação de coagulação, que compreendem produtos F1 e F2 da ativação da protrombina, complexos trombina-antitrombina (TAT) e ativação da proteína C. Ocorreria, portanto, o consumo de proteínas anticoagulantes naturais, como a proteína C, proteína S e da antitrombina III.

A demonstração de que a remoção do coágulo pode realmente estar associada à remissão da CAPS foi documentada em relatos nos quais a amputação de membro com gangrena promoveu a completa recuperação do quadro⁽²⁾.

Ainda não é claro o motivo pelo qual alguns pacientes, na presença de aPLs, desenvolvem trombose de grandes vasos (síndrome SAF clássica), enquanto outros desenvolvem microtromboses progressivas e falência de múltiplos órgãos (SAF catastrófica). Essa observação sugere que provavelmente existe uma predisposição genética para o desenvolvimento desta última; no entanto, nenhuma alteração específica foi determinada e o tema ainda não é ponto pacífico na literatura⁽¹⁰⁾.

PATOLOGIA

A trombose intravascular que acomete predominantemente a microcirculação é característica na CAPS. Ademais, a trombose de artérias, veias, ou ambas pode também ocorrer. A biópsia renal demonstra a presença da microangiopatia trombótica aguda (MAT) caracterizada pela presença de trombo nos glomérulos, arteríolas, ou em ambos. O infiltrado celular inflamatório é observado no interstício em um terço dos pacientes. A hemorragia intersticial raramente acompanha a trombose microvascular. Microscopia de fluorescência revela forte imunorreatividade com fibrina nos capilares glomerulares, arteríolas e interstício. Deposição de complexo imune é raramente observada. A presença de fibrose intersticial, atrofia tubular e espessamento da íntima por finas camadas concêntricas de arteríolas e artérias (padrão casca de cebola) indicam dano crônico⁽¹¹⁾.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A síndrome catastrófica manifesta-se com uma discreta predileção em pacientes com SAF primária (49,9% dos casos), porém, os portadores da síndrome secundária ao lúpus eritematoso sistêmico (LES) também desenvolvem essa condição (45% dos casos). Outras associações não usuais incluem artrite reumatoide, esclerose sistêmica, dermatomiosite, doença inflamatória intestinal e doença de Behçet. De forma ainda mais incomum, alguns pacientes desenvolvem a síndrome catastrófica sem nenhuma evidência clínica ou laboratorial que indique previamente o diagnóstico de LES ou até mesmo da síndrome antifosfolípide⁽¹⁾.

As manifestações clínicas da síndrome dependem, fundamentalmente, de alguns fatores principais, como o órgão acometido, a extensão da trombose e a associação ou não com a síndrome da resposta inflamatória sistêmica, que ocorre em razão da intensa liberação de citocinas a partir dos tecidos necróticos⁽⁴⁾.

Virtualmente qualquer órgão ou tecido pode ser acometido pela síndrome. Os órgãos predominantemente envolvidos, em ordem decrescente de frequência, são os rins, pulmões, cérebro, coração e pele. Complicações cardíacas e pulmonares são associadas com o pior prognóstico e morte. Existem descrições, com menor frequência, de acometimento do esôfago, levando à sua ruptura, ulceração gástrica ou de cólon, colecistite acalculosa, infarto testicular ou ovariano, necrose de próstata, infarto medular, trombose pancreática e infarto adrenal⁽²⁾.

Durante o episódio catastrófico, complicações trombóticas intra-abdominais são comumente encontradas devido à oclusão dos vasos mesentéricos. Os pacientes apresentam-se, inicialmente, com dor abdominal.

A doença renal está presente em 71% dos pacientes e, normalmente, não levam à morte por uremia⁽⁴⁾.

A complicação pulmonar mais comum é a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Embolia pulmonar foi também uma manifestação frequente, seguida de hemorragia e edema pulmonar. A dispneia é um sintoma comum e o mais precoce⁽¹¹⁾.

Manifestações cerebrais (infartos, encefalopatia, convulsões ou oclusões venosas) ocorrem em aproximadamente 60% dos casos. A doença vascular oclusiva de pequenos vasos é, possivelmente, a manifestação neurológica mais comum, porém grandes áreas de infarto podem ocorrer⁽¹¹⁾.

Acometimento cardíaco ocorre em 51% dos casos, com alterações valvares (mitral, aórtica) muitas vezes presentes. Infarto agudo do miocárdio é uma manifestação característica em 25% dos casos⁽¹¹⁾.

As complicações cutâneas mais comumente relatadas são livedo reticular, púrpura e necrose da pele, acometendo 50% dos pacientes.

Embora medidas mais precisas dos níveis de citocinas dos pacientes com CAPS ainda não tenham sido realizadas, acredita-se que sua elevação esteja invariavelmente presente na fase aguda e certamente promova algumas das manifestações não trombóticas, como a SDRA. As principais citocinas envolvidas são o TNF (fator de necrose tumoral), IL-1, IL-6, IL-18 e fator inibidor de migração de macrófagos, responsáveis não só pela SDRA, como também pelo edema cerebral, que leva à confusão mental e à diminuição de consciência, e pela disfunção miocárdica⁽⁴⁾.

DIAGNÓSTICO

Em 2002, na cidade de Sicília, Itália, durante o 10º Congresso Internacional de Anticorpos Antifosfolípides, foram propostos os critérios de classificação para a síndrome antifosfolípide catastrófica (Tabela 3). De acordo com as características do pacientes, eles podem ser incluídos com síndrome catastrófica provável ou definitiva⁽¹²⁾.

Diagnóstico precoce e terapia agressiva são vitais para a sobrevivência dos pacientes com CAPS. No entanto, na vida real, mesmo quando o diagnóstico é lembrado, algumas condições podem atrapalhar ou retardar o raciocínio correto.

Tabela 3 – Critérios de classificação para a SAF definitiva ou provável.

1. Evidências de envolvimento trombótico de três ou mais órgãos ou tecidos
2. Evolução concomitante das manifestações ou em tempo inferior a uma semana
3. Confirmação histopatológica de oclusão trombótica de pequenos vasos em qualquer tecido
4. Confirmação laboratorial de presença de anticorpos antifosfolípides

SAF catastrófica definitiva

- Todos os quatro critérios

SAF catastrófica provável

- Todos os quatro critérios, exceto por apenas dois órgãos acometidos
- Todos os quatro critérios, exceto pela ausência de confirmação laboratorial, com, pelo menos, 6 semanas de intervalo, devido à morte prematura de um paciente nunca previamente testado para anticorpos antifosfolípides antes da síndrome catastrófica
- Critérios 1, 2 e 4
- Critérios 1, 3 e 4 e o desenvolvimento de um terceiro caso em mais de uma semana, mas menos de um mês, mesmo com anticoagulação

Em qualquer paciente crítico e na vigência de infecção, é possível que haja um teste positivo para anticardiolipina (aCL) ou anticoagulante lúpico (LAC) e, assim, pode ser difícil definir se esses anticorpos são apenas um achado laboratorial ou atuam diretamente como contribuintes na trombose⁽¹³⁾. Além disso, alguns pacientes com manifestações clássicas da CAPS podem apresentar anticorpos antifosfolípides negativos no momento de trombose maciça. Apesar de controversa, essa alteração laboratorial falso-negativa pode ocorrer, provavelmente, devido a seu consumo na fase aguda⁽¹²⁾.

ACHADOS LABORATORIAIS

Os achados laboratoriais estão summarizados na Tabela 4. Os anticorpos aCL e LAC estão presentes na grande maioria dos casos. O anticorpo antinuclear (ANA) é detectado em dois terços dos pacientes com CAPS e em 45% dos pacientes com SAF primária, sendo seu título usualmente menor que 1:320⁽¹¹⁾.

A trombocitopenia é uma condição extremamente comum, observada em aproximadamente 50% dos pacientes. Apesar da trombose intravascular disseminada, a anemia hemolítica microangiopática é encontrada em apenas um terço dos pacientes, sendo os esquizócitos observados em apenas 16% dos casos, ao contrário dos altos níveis evidenciados na púrpura trombocitopênica trombótica^(2,11).

Tabela 4 – Achados laboratoriais na CAPS.

Anticardiolipina IgG	83%
Anticoagulante lúpico	82%
Anticorpo antinuclear	66%
Trombocitopenia	46%
Anticardiolipina IgM	38%
Anemia hemolítica	35%

ABORDAGEM “PASSO A PASSO”

Pelas razões apresentadas, o diagnóstico de CAPS pode ser um desafio para o clínico e, por esse motivo, algoritmos foram criados para fornecer uma abordagem “passo a passo” durante a avaliação de pacientes com trombose em múltiplos órgãos.

O primeiro passo no algoritmo diagnóstico é a obtenção de uma anamnese precisa, avaliando a existência de história prévia de SAF com base nos critérios de classificação atuais ou anticorpos antifosfolípides persistentemente elevados sem história prévia⁽¹³⁾ (Algoritmo A).

Em pacientes com história de outra doença autoimune (LES particularmente), a suspeita clínica de síndrome catastrófica deve ser maior.

Em pacientes sem história prévia de SAF, deve-se seguir os algoritmos B (se três ou mais órgãos acometidos) e C (se ao menos dois órgãos com trombose).

O próximo passo é avaliar se o paciente apresenta três ou mais órgãos com trombose desenvolvida em uma semana ou menos. Esse dado é crucial no diagnóstico de CAPS. No entanto, a presença de apenas dois órgãos envolvidos em menos de uma semana (com ou sem o desenvolvimento de um terceiro evento trombótico, em mais de uma semana, mas menos de um mês, mesmo com anticoagulação) pode levar ao diagnóstico de CAPS provável⁽¹³⁾.

O terceiro passo no diagnóstico avalia a presença de trombose de pequenos vasos na biópsia de tecido envolvido. A abordagem mais lógica é a realização da coleta de material do órgão mais acessível entre os envolvidos, isto é, se o paciente tem envolvimento cutâneo e renal, a melhor conduta é a realização da biópsia de pele. Entretanto, por vezes, a biópsia não pode ser realizada no paciente durante a fase aguda de trombose, devido ao acometimento apenas de órgãos internos. A falta de confirmação por meio da realização da biópsia é a razão mais comum para os pacientes serem classificados como SAF catastrófica provável e não definitiva⁽¹³⁾.

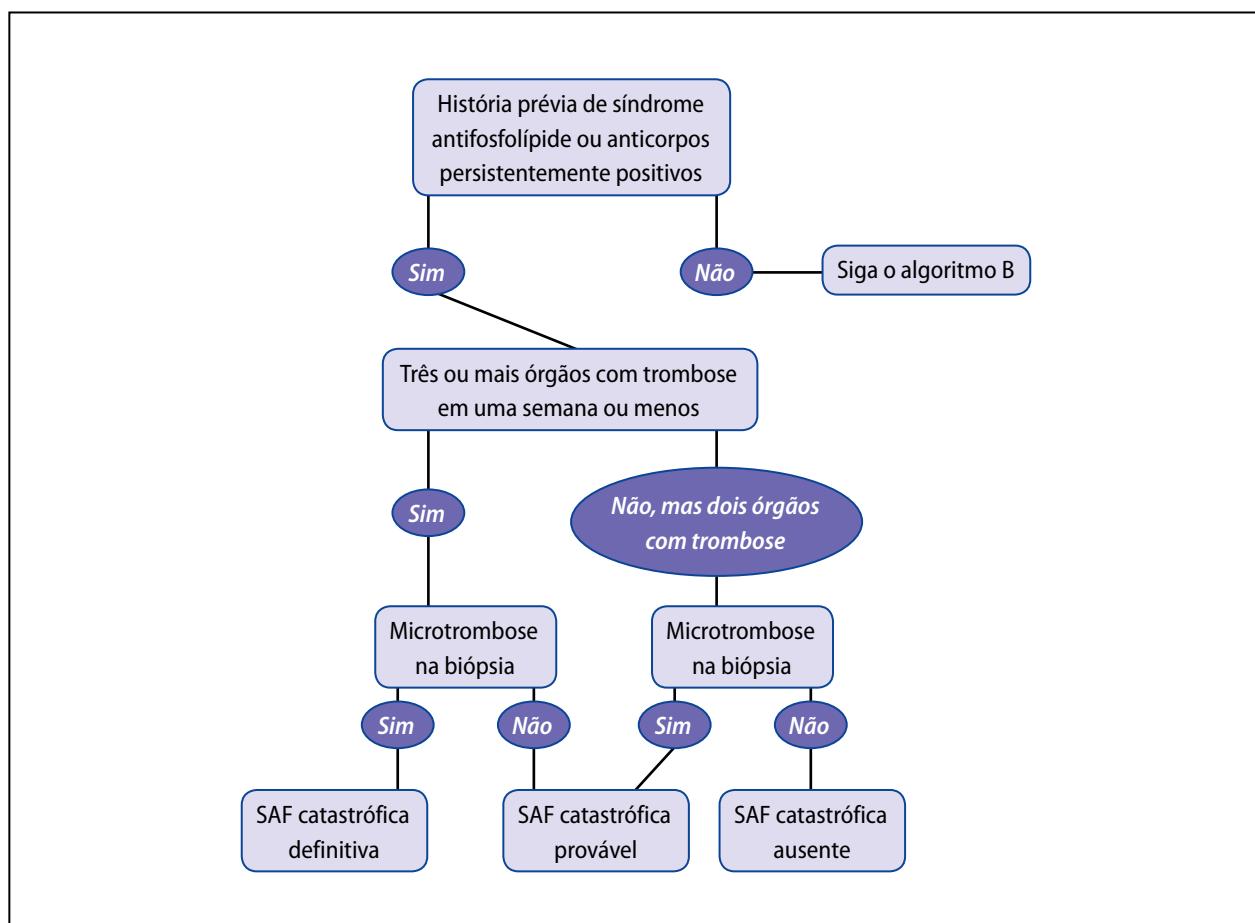
Um último aspecto no diagnóstico e talvez o mais desafiador é a definição de quando elencar outras causas mais prováveis em pacientes que cursam com tromboses e falência de múltiplos órgãos. O grande número de diagnósticos diferenciais, já descritos, associado a uma vasta gama de fatores confundidores no diagnóstico, é o que

torna tão complicada essa conclusão. Tendo em vista que um contínuo de condições pode existir, com características clínicas e laboratoriais que se sobreponham, o diagnóstico da CAPS requer uma avaliação cuidadosa em pacientes que possam ter outras explicações para trombose de vários órgãos⁽¹²⁾.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O achado histológico de oclusão trombótica de pequenos vasos não é patognomônico da síndrome e compreende diversos diagnósticos diferenciais importantes, tais como⁽¹⁴⁾:

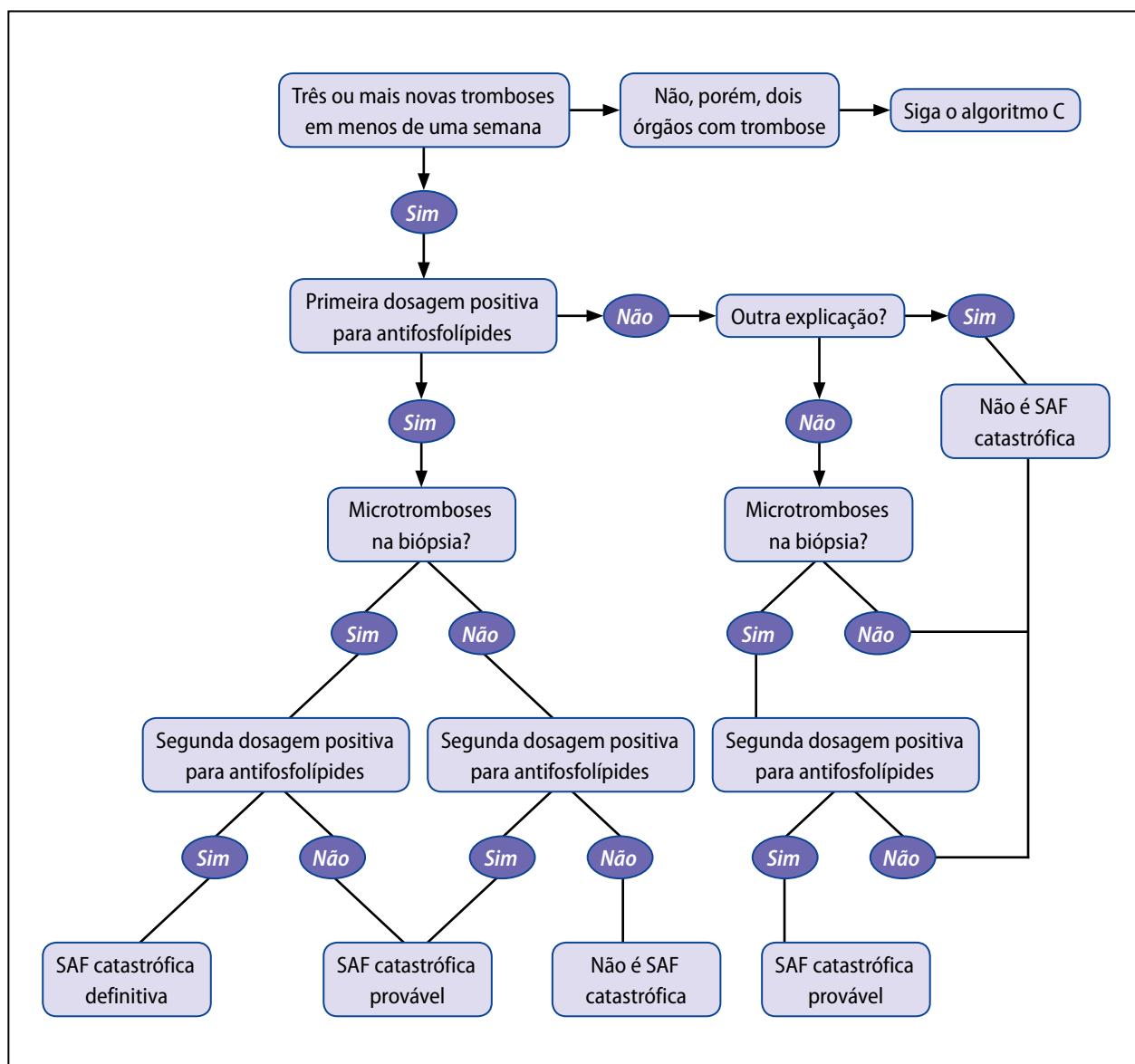
1. Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT);
2. Síndrome hemolítico-urêmica (SHU);
3. Síndrome HELLP (hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia);
4. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) ou sepse;



5. Coagulação intravascular disseminada (CIVD);
6. Trombocitopenia induzida por heparina (TIH);
7. Microangiopatias relacionadas a malignidades, gestação, síndrome hipertensiva, drogas, infecções, etc.

Portanto, o raciocínio diagnóstico não deve se basear somente na biópsia do tecido afetado. Em determinados casos, o achado de trombose em pequenos vasos pode apresentar também algumas evidências de vasculite, dada a estreita correlação da CAPS com a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) ou sepse.

O termo microangiopatia trombótica (MAT) foi proposto pela primeira vez por Symmers, em 1952, para descrever distúrbios clínicos relacionados com trombose microvascular localizada ou difusa⁽¹⁵⁾. As diferentes condições clínicas caracterizadas por MAT incluem púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), síndrome hemolítico-urêmica (SHU), coagulação intravascular disseminada (CIVD), hipertensão maligna, pré-eclâmpsia, e síndrome HELLP^(16,17). Doenças autoimunes, como LES e SAF, também podem apresentar-se como MAT⁽⁸⁾. Corroborando, desse modo, para que várias patologias estejam envolvidas como diagnóstico diferencial de CAPS.

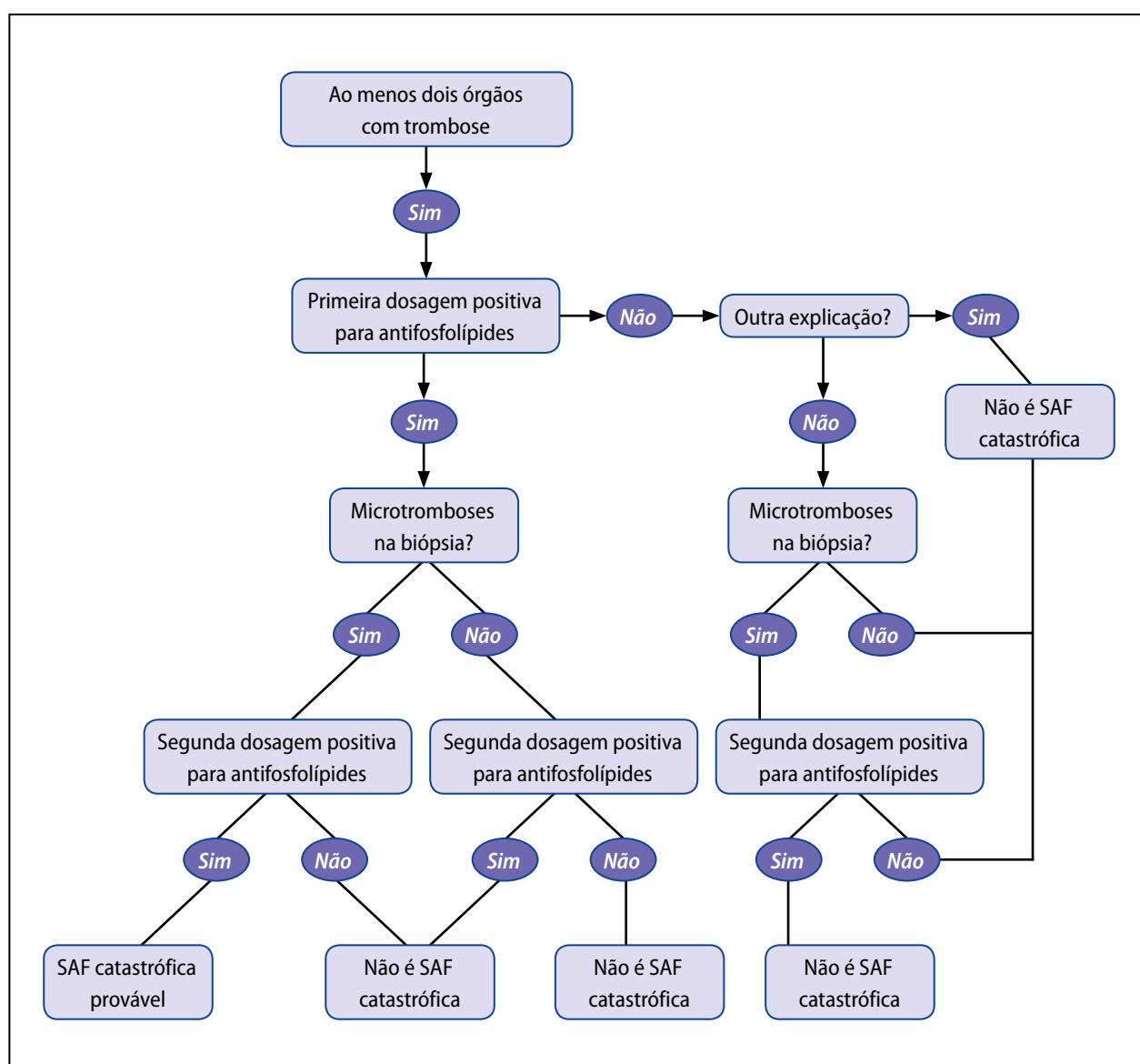


PTT e SHU apresentam-se de forma clínica semelhante, com um quinteto de sinais e sintomas, como febre, distúrbios neurológicos, insuficiência renal, anemia hemolítica microangiopática trombótica (AHMT) e trombocitopenia⁽¹⁸⁾.

Contudo, em algumas ocasiões, a PTT e a SHU não apresentam o quadro clínico clássico. PTT é uma doença sistêmica causada por agregação de plaquetas nos capilares devido à incomum presença de grandes multímeros não clivados do fator de von Willebrand (FvW). Os baixos níveis de atividade ADAMTS13, metaloprotease responsável por degradar multímeros do FvW, caracterizam a

maioria dos casos de PTT. Esta cursa mais frequentemente com alterações neurológicas⁽¹⁹⁾.

A SHU, por sua vez, costuma se apresentar após uma semana de quadro de diarreia com sangue, causada pela verotoxina produzida pela bactéria *Escherichia coli* (toxina Shiga-like), durante a infância⁽²⁰⁾. Esta verotoxina induz a secreção de grandes multímeros do FvW pelas células endoteliais, o que aumenta a expressão de moléculas de adesão na superfície das células endoteliais e ativa a agregação plaquetária⁽²¹⁾. Tudo isto promove a formação de coágulos, levando à TMA. A SHU afeta principalmente o rim, causando falência renal⁽¹⁴⁾.



Algoritmo C – Diagnóstico de síndrome catastrófica em pacientes com ao menos dois órgãos com trombose sem história prévia de síndrome antifosfolípide.

Espinosa *et al.*, em 2005, estudaram a associação entre a presença de aPLs e PTT, ou SHU. Desse modo, para auxiliar no diagnóstico, deve-se descartar um antecedente de diarreia com sangue e isolamento de germe capaz de gerar verotoxina através de coprocultura. Por outro lado, acometimento pulmonar não é comum na PTT, ou SHU. Presença de aPLs é rara em portadores de PTT^(22,23).

De qualquer modo, se ainda persistir qualquer dúvida entre essas entidades, uma biópsia dos tecidos/órgãos envolvidos é recomendada (desde que não esteja contraindicada)⁽⁸⁾. Trombo intravascular de pacientes com PTT se apresenta com altos níveis de抗ígenos do FvW e sem fibrinogênio (ou fibrina), enquanto o trombo na SAF apresenta, principalmente, a fibrina⁽²⁴⁾. Adicionalmente, a presença de oclusões vasculares não inflamatórias devido a células endoteliais hiperplásicas pode auxiliar na decisão, apontando para o diagnóstico de SAF⁽²⁵⁾.

Doenças malignas podem causar lesões patológicas compatíveis com MAT. Nesses casos, microangiopatia e câncer são normalmente diagnosticadas concomitantemente. Microangiopatia relacionada com malignidade é encontrada principalmente em tumores sólidos disseminados, mas também tem sido relatada em cânceres hematológicos^(26,27).

A sepse apresenta características clínicas comuns com a CAPS, principalmente quando associada à coagulação intravascular disseminada (CIVD), culminando em trombocitopenia, microtromboses e falência de múltiplos órgãos⁽¹⁰⁾.

A CIVD é uma síndrome caracterizada pela ativação de coagulação intravascular e consumo de plaquetas⁽²⁸⁾. Geralmente apresenta-se como hemorragia, mas aproximadamente 5% a 10% dos casos apresentam microtrombos isolados⁽²⁹⁾. São várias as causas da CIVD, tais como: sepse, doenças malignas, traumas, pancreatite, desordens obstétricas, anormalidades vasculares como grandes aneurismas vasculares, insuficiência hepática grave e reações tóxicas ou imunológicas⁽³⁰⁾.

Infecções são capazes de induzir aPLs⁽³¹⁾. Virtualmente, qualquer vírus, bactéria, ou protozoário podem induzir a produção de aPLs. De fato, a teoria do mimetismo molecular entre agentes infecciosos e estruturas endoteliais humanas tem sido proposta como a razão para suscetibilidade genética de alguns indivíduos a desenvolver SAF⁽³²⁾. Entretanto, aPLs encontrados em infecções seve-

ras normalmente são transitórios, presentes em baixos títulos e, apenas anedotalmente, estariam relacionados a eventos trombóticos^(33,34).

Trombocitopenia induzida por heparina (TIH) também não deve ser esquecida dentre os diagnósticos diferenciais. Esta é uma complicação grave que ocorre entre 4 e 10 dias após início de tratamento com heparina⁽³⁵⁾. É caracterizada pela formação de anticorpos contra o complexo multimolecular heparina/fator-4 plaquetário (HPF4) que se liga às plaquetas, resultando em ativação e agregação plaquetária e, finalmente, à trombose vascular. TIH é o diagnóstico diferencial clássico de SAF, no entanto, do ponto de vista fisiopatológico, não é considerada uma condição clássica de microangiopatia trombótica (MAT)⁽³⁶⁾, mas, sim, um processo imunomediado que leva à trombocitopenia e trombose⁽³⁷⁾.

Em casos de MAT, a história e apresentação clínica são extremamente importantes, pois podem orientar o tratamento adequado para o amplo diagnóstico diferencial. Ressalte-se que algumas condições descritas acima, como malignidades, PTT, SHU e processos infecciosos podem cursar com presença de aPLs, porém, em sua maioria, em baixos títulos, ou de forma autolimitada^(14,38).

TRATAMENTO

Diagnóstico precoce e terapias agressivas são essenciais para resgatar os pacientes dessa condição potencialmente fatal. O índice de mortalidade ainda é alto, atingindo cerca de 50% dos casos. O tratamento da CAPS é baseado em três pilares principais: terapia profilática, terapia específica e terapia não específica⁽¹⁾.

Profilaticamente, qualquer infecção, mesmo que leve, deve ser energeticamente tratada com os antibióticos apropriados. Do mesmo modo, pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos devem ser cobertos com anticoagulação parenteral (nesses casos, a anticoagulação via oral com warfarina demonstrou ser pouco efetiva); o puerpério, de modo semelhante, também deve ser tratado com anticoagulante parenteral por, no mínimo, seis semanas (preferir heparina subcutânea)⁽²⁾.

Quanto ao tratamento específico da CAPS, as possibilidades terapêuticas utilizadas são os anticoagulantes, os corticoides, a imunoglobulina intravenosa e a realização de plasmaférese. A anticoagulação associada aos corticoides é o tratamento mais comumente utilizado no diag-

nóstico da síndrome, porém, a associação da plasmaférese e/ou infusão de imunoglobulina endovenosa a esse conjunto parece aumentar de forma considerável a taxa de recuperação desses doentes⁽¹⁾.

A anticoagulação é realizada com heparina intravenosa, administrada por 7-10 dias, seguido de anticoagulantes orais para um INR superior a 3⁽¹⁾.

Os corticosteroides não atuam no tratamento direto da trombose ou na redução dos anticorpos circulantes. Na realidade, eles inibem a liberação excessiva de citocinas responsáveis pela SIRS e, por isso, devem ser considerados em todos os doentes com CAPS⁽⁴⁾. Eles devem ser administrados durante um período mínimo de três dias, podendo ser mantidos por mais tempo, de acordo com cada caso. A dose de 1.000 mg de metilprednisolona por dia é a que parece trazer melhores resultados.

O mecanismo exato de atuação da plasmaférese nesses pacientes ainda é desconhecido. Aparentemente, a remoção de parte dos anticorpos autorreativos, das citocinas, tais como IL-1, IL-6, TNF- α , e do complemento poderia desempenhar um papel importante.

A imunoglobulina endovenosa é recomendada na dose de 0,4 g/dia/kg de peso corporal durante quatro ou cinco dias. Essa medicação diminui a síntese de aPLs e aumenta o catabolismo das imunoglobulinas circulantes. Parece ser especialmente útil em doentes que tenham trombocitopenia grave⁽¹⁾.

A imunossupressão com ciclofosfamida pode ser benéfica na CAPS em pacientes com diagnóstico de LES, mas não na SAF primária. A maior indicação do uso dessa droga ocorre durante um evento catastrófico que teve como gatilho um "flare" da doença de base⁽⁴⁾.

Recentemente o rituximabe, anticorpo monoclonal anti-CD20, foi utilizado com bons resultados em alguns pacientes, principalmente os que desenvolvem manifestações *non-criteria*, como trombocitopenia grave, úlceras cutâneas, nefropatia, disfunção cognitiva⁽³⁹⁾ ou anemia hemolítica autoimune. Também pode ser indicado no tratamento de CAPS refratária⁽⁴⁰⁾. O seu uso de forma mais ampla, na CAPS, ainda precisa ser mais bem estudado⁽¹³⁾.

Outro agente promissor é o eculizumabe, anticorpo monoclonal que inibe a clivagem de C5 em C5a e C5b, impedindo a geração do complexo do complemento terminal C5b-9. Existem três relatos de caso documentados até o momento, com sucesso na resposta terapêutica

com o uso desta medicação em casos de CAPS. Em suma, novas estratégias terapêuticas que agem na inibição da ativação do complemento representam uma importante alternativa no tratamento adjuvante da CAPS⁽⁴¹⁾.

Quanto ao tratamento não específico, na grande maioria das vezes, é realizado na unidade de terapia intensiva devido ao aparecimento da falência de múltiplos órgãos. Na presença de insuficiência renal, a hemodiálise deve ser iniciada, assim como ventilação mecânica nos casos de falência respiratória, particularmente na SDRA. Drogas inotrópicas podem ser necessárias no colapso circulatório. Hipertensão grave pode ocorrer devido à doença oclusiva vascular renal e necessitar de tratamento anti-hipertensivo agressivo⁽²⁾.

PROGNÓSTICO

Idade avançada (acima de 36 anos de idade), associação com LES, acometimento pulmonar e renal e presença de anticorpo antinuclear positivo foram associados com maior mortalidade em pacientes com SAF catastrófica. No entanto, a CAPS é geralmente acompanhada de complicações não trombóticas, tais como sepse, que afetam diretamente o prognóstico⁽⁴²⁾.

A taxa de mortalidade desta condição ainda é extremamente alta, apesar das terapias atuais, próxima a 50%. No caso de convalescência, normalmente os pacientes apresentam um quadro estável com a continuidade da anticoagulação.

REFERÊNCIAS

1. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome. Autoimmun Rev. 2006;6(2):64-7.
2. Borba EF, Bonfá E, Asherson RA. Desvendando a síndrome antifosfolípide catastrófica (síndrome de Asherson). Rev Bras Reumatol. 2005;45(6):374-81.
3. Ortega-Hernandez OD, Agmon-Levin N, Blank M, Asherson RA, Shoenfeld Y. The physiopathology of the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome: compelling evidence. J Autoimmun. 2009;32(1):1-6.
4. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, Cabral AR, González EB, Erkan D, et al. Task force on catastrophic antiphospholipid syndrome (APS) and non-criteria APS manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. Lupus. 2011;20(2):165-73.
5. Meroni PL. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: an additional example of the mosaic of autoimmunity. J Autoimmun. 2008;30(1-2):99-103.

6. Asherson RA, Doherty DG, Vergani D, Khamashta MA, Hughes GR. Major histocompatibility complex associations with primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 1992;35(1):124-5.
7. Caliz R, Atsumi T, Kondeatis E, Amengual O, Khamashta MA, Vaughan RW, et al. HLA class II gene polymorphisms in antiphospholipid syndrome: haplotype analysis in 83 Caucasoid patients. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(1):31-6.
8. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, Conti F, Valesini G, Rosário C, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2014;13(7):699-707.
9. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome in 2004 – a review. *Autoimmun Rev.* 2005(1):448-54.
10. Kitchens CS. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. *Am J Med.* 1998;104(4):381-5.
11. Nayer A, Ortega LM. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a clinical review. *J Nephropathol.* 2014;3(1):9-17.
12. Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA, Espinosa G, Cucho M, Buccarelli S, et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(8):1205-9.
13. Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev.* 2010(2);10:74-9.
14. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic APS in the context of other thrombotic microangiopathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(1):482.
15. Symmers WS. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia (thrombotic microangiopathy). *Br Med J.* 1952;2:897-903.
16. George JN, Charania RS. Evaluation of patients with microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(2):153-60.
17. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371(7):654-66.
18. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med.* 2002;347(8):589-600.
19. Furlan M, Robles R, Lämmle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving Von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood.* 1996;87(10):4223-34.
20. Arbus GS. Association of verotoxin-producing *E. coli* and verotoxin with hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int Suppl.* 1997;58:S91-6.
21. Morigi M, Galbusera M, Binda E, Imberti B, Gastoldi S, Remuzzi A, et al. Verotoxin-1-induced up-regulation of adhesive molecules renders microvascular endothelial cells thrombogenic at high shear stress. *Blood.* 2001;98:1828-35.
22. Amoura Z, Costedoat-Chalumeau N, Veyradier A, Wolf M, Ghillani-Dalbin P, Cacoub P, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS-13 deficiency in two patients with primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2004;50(10):3260-4.
23. Montecucco C, Di Lauro M, Bobbio-Pallavicini E, Longhi M, Caporali R, De Gennaro F, et al. Anti-phospholipid antibodies and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Exp Rheumatol.* 1987;5(4):355-8.
24. Eikelboom JW, Weitz JI. The mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371(14):369-71.
25. Nochy D, Daugas E, Droz D, Beaufils H, Grünfeld JP, Piette JC, et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 1999(3);10:507-18.
26. Lechner K, Obermeier HL. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(4):195-205.
27. George JN. Systemic malignancies as a cause of unexpected microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Oncology (Williston Park).* 2011;25(10):908-14.
28. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Scientific and Standardization Committee Communications: On Behalf of the Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86(5):1327-30.
29. Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med.* 2014;370(9):847-59.
30. Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Gómez-Puerta JA, Musuruana J, Buccarelli S, et al. Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and haematological characteristics of 23 patients. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(6):943-6.
31. Cervera R, Asherson RA, Acevedo ML, Gómez-Puerta JA, Espinosa G, De La Red G, et al. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(10):1312-7.

32. Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R, Font J, Raschi E, Meroni PL. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(1):2-6.
33. Asano Y, Sarukawa M, Idezuki T, Harada S, Kaji K, Nakasu I, et al. Multiple small pulmonary emboli associated with transient antiphospholipid syndrome in human Parvovirus B19 infection. *Clin Rheumatol.* 2006;25(4):585-7.
34. Uthman I, Tabbarah Z, Gharavi AE. Hughes syndrome associated with cytomegalovirus infection. *Lupus.* 1999;8(9):775-7.
35. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2006;355(8):809-17.
36. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012;158:323-35.
37. McKenzie SE, Sachais BS. Advances in the pathophysiology and treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol.* 2014;21(5):380-7.
38. Miesbach W, Asherson RA, Cervera R, Shoenfeld Y, Gomez Puerta J, Buccarelli S, et al. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome and malignancies. *Autoimmun Rev.* 2006;6(2):94-7.
39. Erkan D, Vega J, Rámon G, Kozora E, Lochskin MD. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013;65(2):464-71.
40. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Morel N, Costedoat-Chalumeau N, Erkan D, et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev.* 2013;12(11):1085-90.
41. Zikos TA, Sokolove J, Ahuja N, Berube C. Eculizumab induces sustained remission in a patient with refractory primary catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2015;21(6):311-3.
42. Cervera R, CAPS Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): update from the CAPS Registry. *Lupus.* 2010;19(4):412-8.

Cite este artigo como: Tostes CL, Mesquita LF, Rosa RF. Síndrome antifosfolípide catastrófica (CAPS): uma revisão clínica. *Rev Paul Reumatol.* 2015;14(3):22-32.

Apoio financeiro: não contou com financiamento.

Conflito de interesses: nenhuma situação.



UPTODATE



PUBLICAÇÕES



FÓRUM



BLOG



RESPONSABILIDADE SOCIAL

E MUITO MAIS...

ACESSE NOSSO NOVO SITE
www.reumatologiasp.org.br



Crise renal esclerodérmica

Nafice Costa Araújo

Médica assistente, preceptora de ensino e responsável pelo Ambulatório de Doenças Difusas do Tecido Conectivo do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE)

Endereço para correspondência:

Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE)
R. Pedro de Toledo, 1.800, 9º andar, Ala Central, CEP 04939 004, São Paulo-SP, Brasil

E-mail para contato:

jeofice@terra.com.br

INTRODUÇÃO

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença do tecido conectivo que envolve múltiplos órgãos, caracterizada por excessiva deposição de colágeno, autoimunidade, hiper-reatividade vascular e obliteração microvascular⁽¹⁾. A ES apresenta três principais fenótipos: ES cutânea limitada (ESl), ES cutânea difusa (ESd) e síndrome de superposição (*overlap syndrome*). A ESl é associada com fenômeno de Raynaud e espessamento cutâneo limitado às áreas distais dos cotovelos e joelhos e face, com menor envolvimento interno. Entretanto, os pacientes com esta forma de doença sofrem maior incidência de hipertensão arterial pulmonar. A ESD se manifesta geralmente com fenômeno de Raynaud, edema dos dedos, artralgia, crepitação tendínea e espessamento cutâneo, com tendência à rápida progressão, afetando tronco, face e membros. Estes pacientes são mais propensos a desenvolver fibrose dos órgãos internos. Síndrome de superposição pode ser encontrada em pacientes com aspectos de ES, lúpus eritematoso sistêmico, miopatia e artrite reumatoide. Uma situação pouco frequente é a ES *sine escleroderma*, na qual o acometimento visceral específico está presente na ausência do acometimento cutâneo. Injúria vascular na ES pode se manifestar como fenômeno de Raynauld, isquemia digital, hipertensão arterial pulmonar ou crise renal esclerodérmica (CRE)⁽²⁾.

A CRE é uma grave manifestação da ES. Clinicamente se apresenta de forma aguda, com hipertensão arterial sistêmica maligna e rápida deterioração da função renal, frequentemente acompanhada por hemólise microan-

giopática⁽³⁾. Antes da década de 1970, a CRE era quase sempre fatal, com óbito ocorrendo em poucas semanas⁽⁴⁾. Com o desenvolvimento e uso dos inibidores de enzima conversora da angiotensina (IECA), a sobrevida desses pacientes tem melhorado e a taxa de mortalidade em um ano reduziu de 85% para 24%⁽⁵⁾. Atualmente, as principais causas de óbito na ES são fibrose pulmonar e hipertensão arterial pulmonar, manifestação da ES, com sobrevida de 60% dos casos em cinco anos⁽⁶⁾. Além disso, exposição a certos fármacos, especialmente os corticosteroides (CE), representam um adicional fator de risco para CRE^(7,8).

EPIDEMIOLOGIA

A ES apresenta prevalência estimada de 200 casos/1.000.000 de habitantes nos Estados Unidos⁽⁹⁾ e 100 a 200 casos/1.000.000 de habitantes na Europa⁽¹⁰⁾. A CRE era mais frequente nos anos 1970 e alcançou 19,5% dos casos em uma série, quando os IECA não eram disponíveis⁽¹¹⁾. Atualmente, a ocorrência de CRE é estimada em 4-5% dos pacientes com ES^(12,13), predominando nos pacientes com ES forma difusa⁽¹⁴⁾.

FATORES DE RISCO

Alguns fatores para CRE têm sido descritos. CRE ocorre mais frequentemente associada a ESD e em intervalo menor que quatro anos após o início da ES^(6,14). Anemia, envolvimento cardíaco (como derrame pericárdico, miocardite com ou sem insuficiência cardíaca congestiva e distúrbios do ritmo ou condução), presença de anticorpo anti-RNA polimerase III e uso de corticosteroides (CS) (prednisona > 15-20 mg/

dia) são fatores de risco para o desenvolvimento de CRE⁽³⁾. Guillemin *et al.* avaliaram 91 pacientes com ES e CRE, em um estudo multicêntrico, retrospectivo e compararam com 427 pacientes com ES sem CRE (controles) e encontraram mais CRE nos pacientes que haviam utilizado CE anteriormente ou concomitantemente ao quadro renal: 64 (70,3%) vs 156 (36,5%) ($p < 0,001$), respectivamente. Os pacientes com CRE tratados com CE tinham utilizado significativamente mais CE que os controles (média ± DP: 29,3 ± 28,4 vs 3,6 ± 9,9 mg, respectivamente) ($p < 0,001$)⁽⁶⁾. Em um estudo caso-controle, Steen e Medsger também encontraram que exposição a altas doses de CE (≥ 15 mg/dia de prednisona ou equivalente) durante os seis meses precedentes ao quadro de CRE foi mais frequente entre pacientes com CRE que nos controles (36% vs 12%, respectivamente) (OR = 4,37, $p < 0,001$)⁽¹⁵⁾. CE, portanto, deve ser evitado nos pacientes com ES com risco de desenvolver CRE. Hipertensão arterial prévia, proteinúria, creatinina sérica elevada, antitopoisomerase-1 (Scl-70), anticorpo anticentrómero e anormalidades histológicas nos vasos renais antes da CRE não têm sido associados a aumento na frequência de CRE⁽¹⁶⁾ (Tabela 1).

Tabela 1 – Fatores preditores e não preditores de CRE⁽¹⁶⁾.

Fatores preditores	Fatores não preditores
Envolvimento cutâneo difuso	Hipertensão arterial sistêmica prévia
Rápida progressão envolvimento cutâneo	Sedimento urinário alterado
Duração da doença menor que quatro anos	Elevação de creatinina sérica
Anticorpo anti-RNA polimerase III	Anticorpos antitopoisomerase I ou anticentrómero
Anemia	Alterações patológicas nos vasos renais
Envolvimento cardíaco	
Uso prévio de altas doses de CE	

Um recente estudo questionou a segurança do uso de IECA previamente ao desenvolvimento de CRE em pacientes com ES. Os autores acompanharam 75 pacientes, em um ano de seguimento, em uso de IECA, e concluíram que o uso prévio de IECA pode estar asso-

ciado com um aumento no risco de óbito após o desenvolvimento de CRE (OR = 2,42, 95% CI) e que futuros estudos são necessários para substanciar este achado⁽¹⁷⁾. A ciclosporina A também tem sido associada com CRE e grave dano renal⁽¹⁸⁾.

DEFINIÇÃO

Não existe um padrão universalmente aceito de definição de CRE. Em 2014, Hudson *et al.*, investigadores do International Scleroderma Renal Crisis Survey (ISRCs)⁽¹⁷⁾, baseados em estudo prévio de Steen *et al.*, em 2003⁽¹⁹⁾, estabeleceram os seguintes parâmetros necessários para o diagnóstico de CRE.

CRE hipertensiva

Qualquer um dos seguintes parâmetros:

- Pressão arterial sistólica (PAS) > 140 mmHg;
- Pressão arterial diastólica (PAD) > 90 mmHg;
- Aumento na PAS > 30 mmHg, comparada à pressão de base;
- Aumento na PAD > 20 mmHg, comparada à pressão de base.

Associado a um dos seguintes parâmetros:

- Aumento da creatinina sérica $> 50\%$ acima da basal ou creatinina sérica $> 120\%$ do limite superior de normalidade;
- Proteinúria: $> 2+$ e confirmado pela taxa de proteína: creatinina $>$ limite superior de normalidade;
- Hematúria: $> 2+$ ou > 10 RBCs/HPF (sem menstruação);
- Trombocitopenia: < 100.000 plaquetas/mm³;
- Hemólise: por esfregaço ou aumento da contagem de reticulócitos;
- Encefalopatia hipertensiva.

CRE normotensiva

Aumento na creatinina sérica $> 50\%$ acima da basal ou creatinina sérica $> 120\%$ do limite superior de normalidade.

Associado a um dos seguintes parâmetros:

- Proteinúria: $> 2+$ e confirmado pela taxa de proteína: creatinina $>$ limite superior de normalidade;
- Hematúria: $> 2+$ ou > 10 RBCs/HPF (sem menstruação);
- Trombocitopenia: < 100.000 plaquetas/mm³;
- Hemólise: por esfregaço ou aumento da contagem de reticulócitos;
- Encefalopatia hipertensiva.

FISIOPATOGENIA

A fisiopatogenia da CRE ainda não foi totalmente compreendida. Postula-se que uma série de danos afete a vascularização renal levando a esta condição. Inicialmente ocorre lesão e ativação de células endoteliais com espessamento e proliferação da íntima nas artérias interlobulares e arqueadas. Com a lesão endotelial, fatores plaquetários são liberados causando aumento da permeabilidade vascular, deposição de fibrina e formação de colágeno, que resulta em estreitamento luminal. Estreitamento das arteríolas renais levam à diminuição do fluxo sanguíneo cortical⁽²⁰⁾. Além disso, vasoespasmo episódico renal ou "fenômeno de Raynaud" pode também contribuir para diminuição do fluxo sanguíneo renal⁽²¹⁾. O fluxo sanguíneo cortical mostrou-se significativamente reduzido em pacientes com CRE ou falência renal progressiva e normal em pacientes com ES sem envolvimento renal⁽²²⁾. Entretanto, estudos com Doppler e cintilografia renal falharam em identificar pacientes de risco para desenvolver CRE^(22, 23). A diminuição do fluxo sanguíneo leva à liberação de renina e a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona apresenta um papel importante, sendo responsável pela hipertensão arterial nesses pacientes⁽²⁴⁾. Entretanto, hiper-reninemia e resposta aumentada da renina ao frio têm sido demonstradas em pacientes sem CRE⁽²⁵⁾.

A CRE pode ser considerada parte da vasculopatia na ES, juntamente com outras manifestações clínicas, como hipertensão arterial pulmonar, fenômeno de Raynaud e úlceras digitais. Estudos demonstram participação da endotelina-1 (ET-1) na fisiopatogenia das manifestações vasculares da ES^(26,27) e vários autores detectaram a expressão de ET-1 e receptores de ET-1 em biópsias renais de pacientes com CRE^(28,29). Alterações vasculares e hiper-reninemia podem estar presentes em pacientes com ES assintomáticos. Portanto, fatores adicionais podem estar envolvidos no gatilho da CRE, como sepse, desidratação, arritmia cardíaca e insuficiência cardíaca congestiva⁽³⁰⁾.

PATOLOGIA RENAL

Todas as doenças associadas à microangiopatia trombótica são caracterizadas por dano endotelial e formação de trombos. Os achados patológicos envolvem glomérulos e vasos e podem ser divididos em lesões agudas e crônicas e não distinguem as múltiplas doenças associadas à microangiopatia trombótica. Alterações glomerulares agudas incluem trombos de fibrina intracapilares, edema endotelial, descolamento da membrana basal glo-

merular adjacente e fragmentação de hemáceas. Alterações glomerulares crônicas compreendem um padrão membranoproliferativo, mesangiolise, fibrose glomerular segmentar, trombo organizado e alterações isquêmicas glomerulares. Alterações agudas vasculares incluem trombos de fibrina intravascular e edema mucinoide da íntima; as alterações crônicas vasculares compreendem esclerose das paredes dos vasos e trombo organizado intraluminal⁽³¹⁾.

Na ES, existe um predomínio do envolvimento dos pequenos vasos, que prevalece sobre as alterações glomerulares. Trombos de pequenos vasos são mais comuns que trombos glomerulares, diferentemente do que ocorre na síndrome hemolítico-urêmica e na púrpura tromboticopênica trombótica⁽³²⁾.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

CRE pode se apresentar como mal-estar geral, fadiga, cefaleia, convulsão, febre, encefalopatia, turvação visual e dispneia acompanhada de hipertensão arterial maligna, de rápida evolução. Edema pulmonar, arritmia, miocardite e pericardite podem se desenvolver e sugerem mau prognóstico⁽³³⁾. A maioria dos pacientes apresenta um início abrupto de hipertensão arterial sistêmica grave com piora da função renal. Em torno de 10% dos pacientes, a pressão arterial sistêmica mostra-se normal^(3,34) e aproximadamente um quarto podem desenvolver CRE sem o diagnóstico prévio de ES⁽¹⁴⁾. Alterações laboratoriais incluem creatinina sérica elevada, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e níveis elevados de renina (30-40 vezes). O sedimento urinário pode mostrar leves alterações, como hematúria microscópica discreta, cilindros granulosos ocasionais e proteinúria não nefrótica. Anticorpos anti-RNA polimerase III são detectados quase exclusivamente na ESd e podem identificar pacientes de risco para CRE⁽³⁵⁾. O NT-proBNP pode ser um marcador útil preditor de CRE, estabelecendo necessidade de diálise⁽³⁶⁾. A biópsia renal não é obrigatória para confirmar o diagnóstico de CRE, entretanto, em casos atípicos, se faz mandatória. Deve ser realizada após o controle da pressão arterial⁽³⁷⁾.

TRATAMENTO

O tratamento da CRE combina terapêutica medicamentosa com o manejo de pacientes graves em unidades de terapia intensiva ou de nefrologia. O principal tratamento medicamentoso é voltado para o controle rápido e eficaz da pressão arterial. IECA revolucionaram o tratamento

desta condição, que apresentava uma alta mortalidade^(3,4,5). O primeiro relato de sucesso com o uso de IECA foi relatado em 1979, por Lopez-Ovejero *et al.*⁽³⁸⁾. Captopril é o IECA preferido por seu rápido início de ação e meia-vida curta, com possibilidade de escalonamento da dose, se necessário. Outros agentes que podem ser utilizados na hipertensão arterial refratária são: bloqueadores de canal de cálcio, minoxidil ou nitroprussiato de sódio. Antagonistas de receptores da angiotensina II não têm provado ser tão benéficos como os IECA na CRE⁽³⁹⁾. Bosentana, antagonista oral não seletivo de receptor de ET-1, foi usado em cinco pacientes com CRE por seis meses com resultados favoráveis⁽⁴⁰⁾. O uso de prostaciclina, iloprost e óleo de peixe é controverso. A plasmaférese, utilizada em casos de microangiopatia trombótica, não demonstrou eficácia nesses pacientes. β-bloqueadores não devem ser usados e diuréticos devem ser evitados^(16,37). Em pacientes com CRE e pressão arterial sistêmica normal, um IECA pode ser prescrito, porém, com cuidado. A atenção deve ser rigorosa no controle da pressão arterial, no controle da volemia e da função renal. Os CS são contraindicados em pacientes com CRE, e drogas citotóxicas não mostraram eficácia nesses pacientes, embora recomendadas em pacientes com ESd inicial⁽⁴¹⁾.

Diálise é realizada em praticamente metade dos pacientes com CRE. Felizmente pode ser uma situação temporária: até 33% dos pacientes podem ser removidos da diálise dentro de dois anos após o início da CRE⁽³³⁾. Para os pacientes que estão dependentes de diálise, com dois anos de evolução e sem retorno da função renal, transplante renal é a opção. O primeiro caso de sucesso em paciente com ES submetido a transplante renal foi descrito em 1973⁽⁴²⁾. Em uma série de 260 pacientes com ES submetidos à transplante renal nos Estados Unidos, a sobrevida do enxerto, em cinco anos, foi de 56,7%. Cinco pacientes desenvolveram recorrência de CRE após o transplante renal e o risco aumentou nos pacientes com insuficiência renal precoce após o início da CRE⁽⁴³⁾.

O uso profilático de IECA permanece controverso, tendo em vista que alguns pacientes com ES, em uso desses fármacos, desenvolveram CRE^(13,17).

CONCLUSÃO

Embora o advento de IECA tenha substancialmente melhorado o prognóstico da CRE, esta condição ainda é potencialmente fatal. Os pacientes de risco para desenvolver CRE devem ser precocemente identificados e

monitorados. Novo início de anemia, trombocitopenia, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, derrame pericárdico e espessamento cutâneo rapidamente progressivo são preditores para CRE. Moderadas a altas doses de CE e ciclosporina devem ser evitadas nesses pacientes. A pronta instituição terapêutica com IECA na CRE pode reverter o processo, evitando o desenvolvimento de insuficiência renal crônica e mortalidade precoce.

REFERÊNCIAS

1. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. N Engl J Med. 2009;360(19):1989-2003.
2. Steen VD. The many faces of scleroderma. Rheum Dis Clin North Am. 2008;34(1):1-15.
3. Steen VD. Scleroderma renal crisis. Rheum Dis Clin North Am. 2003;29(2):315-33.
4. Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP, et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-years experience with 68 cases. Medicine. 1983;62:335-52.
5. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. Ann Intern Med. 1990;111:352-7.
6. Guillemin L, Berezne A, Seror R, et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. Rheumatology (Oxford). 2012;51(3):460-7.
7. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Meldsger TA. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 1989;32:1128-34.
8. Mouton L, Berezne A, Bussone G, et al. Scleroderma renal crisis: a rare but severe complication of systemic sclerosis. Clin Rev Allergy Immunol. 2011;40:84-91.
9. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. Arthritis Rheum. 2003;48(8):2246-55.
10. Le Guern V, Mahr A, Mouton L, et al. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. Rheumatology (Oxford). 2004;43(9):1129-37.
11. Steen VD, Syzd A, Johnson JP, et al. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. J Rheumatol. 2005;32(4):649-55.
12. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. Ann Rheum Dis. 2007;66(6):754-63.
13. Denton CP, Black CM. Scleroderma-clinical and pathological advances. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2004;18(3):271-90.

14. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM*. 2007;100(8):485-94.
15. Steen VD, Medsger TA. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*. 1998;41(9):1613-9.
16. Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. *Seminars in Arthritis Rheum*. 2015;44:687-94.
17. Hudson M, Baron M, Tatibouet S, et al. Exposure to ACE inhibitor to the onset of scleroderma renal crisis – results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:666-72.
18. Denton CP, Sweny P, Abdulla A, Black CM. Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporin A: a report of three cases. *Br J Rheumatol*. 1994;33:90-2.
19. Steen VD, Mayes MD, Merkel PA. Assessment of kidney involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(3 Suppl. 29):S29-31.
20. Charles C, Clements P, Furst DE. Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. *Lancet*. 2006;367:1683-91.
21. Cannon PJ, Hassar M, Case DB, et al. The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. *Medicine*. 1974;53:1-46.
22. Rivolta R, Mascagni B, Berruti V, et al. Renal vascular damage in systemic sclerosis patients without clinical evidence of nephropathy. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1030-4.
23. Woolfson RG, Cairns HS, Williams DJ, et al. Renal scintigraphy en acute scleroderma: report of three cases. *J Nucl Med*. 1993;34:1163-5.
24. Stone RA, Tisher CC, Hawkins HK, et al. Juxtaglomerular hyperplasia and hyperreninemia in progressive systemic sclerosis complicated acute renal failure. *Am J Med*. 1974;56:119-23.
25. Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DE, et al. Abnormalities of renal physiology in systemic sclerosis. A prospective study with 10 year follow-up. *Arthritis Rheum*. 1994;37:67-74.
26. Mayes MD. Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1190-9.
27. Koch AE, Distler O. Vasculopatia and disordered angiogenesis in selected rheumatic diseases: rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(Suppl 2):S3.
28. Kobayashi H, Nishimaki T, Kaise S, et al. Immunohistological study endothelin-1 and endothelin-A e B receptors in two patients with scleroderma renal crisis. *Clin Rheumatol*. 1999;18:425-7.
29. Mouthon L, Mehrenberger M, Teixeira L, et al. Endothelin-1 expression in scleroderma renal crisis. *Hum Pathol*. 2011;42:95-102.
30. Steen VD, Medsger TA Jr, Osial TA Jr, et al. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med*. 1984;76:779-86.
31. Halevy D, Radhakrishnan J, Markowitz G, Appel G. Thrombotic microangiopathies. *Crit Care Clin*. 2002;18:309-20.
32. Batal I, Domsic RT, Medsger TA, Bastacky S. Scleroderma renal crisis: a pathology perspective. *Int J Rheumatol*. 2010;2010:543-704.
33. Steen VD, Medsger TA Jr. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med*. 2000;133:600-3.
34. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Muller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology*. 2009;48(Suppl 3):iii32-5.
35. Okano Y, Steen VD, Medsger TA. Autoantibody reactive with RNA polymerase III in systemic sclerosis. *Ann Intern Med*. 1993;119:1005-13.
36. Chighizola CB, Penn H, Meroni PL, et al. The N-terminal fragment of brain natriuretic peptide as an outcome predictor in scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*. 2011; 63:S573.
37. Mouthon L, Bussone G, Berezné A, et al. Scleroderma renal crisis. *J Rheumatol*. 2014;41:1040-8.
38. Lopez-Ovejero JA, Saal SD, D'Angelo WA, et al. Reversal of vascular and renal crises of scleroderma by oral angiotensin-converting-enzyme blockade. *N Engl J Med*. 1979; 300:1417-9.
39. Cheung WY, Gibson IW, Rush D, et al. Late recurrence of scleroderma renal crisis in a renal transplant recipient despite angiotensin II blockade. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45:930-4.
40. Penn H, Quillinan N, Khan K, et al. Targeting the endothelin axis in scleroderma renal crisis: a rationale and feasibility. *QJM*. 2013;106:839-48.
41. Guillemin L, Mouthon L. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2015;41:475-88.
42. Richardson JA. Hemodialysis and kidney transplantation for renal failure from scleroderma. *Arthritis Rheum*. 1973; 16:265-71.
43. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, et al. Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: case report and review of the literature. *Am J Transplant*. 2005;5:2565-9.

Cite este artigo como: Araújo NC. Crise renal esclerodérmica. Rev Paul Reumatol. 2015;14(3):34-8.

Apoio financeiro: não contou com financiamento.

Conflito de interesses: nenhuma situação.



A droga DECISIVA para o TRATAMENTO da artrite reumatoide¹

● PADRÃO OURO no Tratamento da Artrite Reumatoide¹

● EFICÁCIA:

Redução de sinais e sintomas,
melhora do **estado funcional**
e progressão das lesões radiográficas²

Resposta dentro de **3 a 6 semanas**
de forma sustentada³

● Disponível nas **farmácias e drogarias** do Brasil.

Caixa com **20 comprimidos** de 2,5mg ►



TECNOMET[®] (metotrexato), Comprimidos de 2,5 mg de metotrexato. Embalagem contendo 20 comprimidos. Uso adulto. Uso oral. **Indicações:** Tecnomet[®] é indicado em casos de artrite reumatoide grave, ativa, clássica ou definida, com resposta terapêutica insuficiente ou que não tolerem um teste adequado de terapia de primeira linha, e no controle sintomático da psoríase severa, recalcitrante e incapacitante que não respondam a outras formas de terapia. **Contra-indicações:** Metotrexato é contra indicado a pacientes grávidas, e a gravidez deve ser evitada no mínimo 3 meses após o tratamento para homens e pelo menos um ciclo ovulatorio após o tratamento para mulheres. Não devem receber metotrexato pacientes com artrite ou psoríase com evidência clara ou laboratorial de síndrome de imunodeficiência adquirida: distúrbios hepáticos ou renais severos e discrasias sanguíneas como hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia, ou anemia. **Precauções e advertências:** Metotrexato tem alto potencial de toxicidade, normalmente relacionado à dose e os pacientes devem ser monitorados de tal forma que os sintomas e possíveis efeitos tóxicos sejam detectados e avaliados rapidamente. A maioria das reações adversas é reversível se detectada no início. Na ocorrência de tais reações o uso deve ser interrompido, associado às medidas apropriadas. Se a terapia for reiniciada, dar especial atenção as possíveis recidivas de toxicidade. Carcinogênese, mutagenesia e dano a fertilidade: Há relatos que o metotrexato causou morte fetal e anomalias congênitas, não sendo recomendado em mulheres com potencial para engravidar. Pacientes grávidas com psoríase ou artrite reumatoide não devem receber metotrexato. Também há relatos de prejuízo a fertilidade, oligospermia e disfunção menstrual em seres humanos durante a terapia e um pequeno período após seu término. Uso pediátrico: Segurança e eficácia em crianças não foram estabelecidas. Exames Laboratoriais: Os pacientes devem ser analisados antes do início do tratamento quanto a contagem de plaquetas, enzimas hepáticas, avaliação da função renal e rai-X de tórax. A avaliação dos parâmetros hematológicos é recomendada uma vez por mês e avaliação da função renal e hepática a cada 1 ou 3 meses. Anormalidades transitórias em exames de avaliação da função hepática foram observadas após a administração de metotrexato, e normalmente não há necessidade para modificar a terapia. Persistentes anormalidades nesses exames antes da nova dose e/ou diminuição dos níveis séricos de albumina podem indicar toxicidade hepática e requerem avaliação. Avaliação da função pulmonar é útil se houver suspeita de fibrose pulmonar induzida pelo metotrexato. Em pacientes idosos, doses relativamente baixas devem ser consideradas devido a diminuição da função renal e hepática, devendo ser monitorados de perto quanto a sinais prematuros de toxicidade. Gastrointestinais: Pode ocorrer desidratação caso ocorra vômito, diarreia e estomatite, devendo ser interrompido o uso de metotrexato até a recuperação. O metotrexato deve ser utilizado com cautela em pacientes com úlcera péptica ou colite ulcerativa. **Hematológicos:** Metotrexato pode causar anemia, leucopenia e/ou trombocitopenia. Em pacientes com neoplasia e deficiência hematopoiética preexistente, a droga deve ser utilizada com cautela. O uso de metotrexato deve ser imediatamente interrompido se houver queda significativa nas contagens sanguíneas. Pacientes com granulocitopenia severa e febre devem ser avaliados imediatamente, e normalmente requerem terapia parenteral de antibiótico de amplo espectro. **Hepáticas:** O metotrexato tem potencial para hepatotoxicidade aguda e crônica. A toxicidade crônica é potencialmente fatal e geralmente ocorre após o uso prolongado e após dose total de 1,5 g em pessoas com psoríase. A hepatotoxicidade parece ser em função da dose cumulativa e maior consumo de álcool, obesidade e idade avançada. Exames de função hepática, incluindo albumina sérica, devem ser feitos periodicamente antes de cada tratamento, mas com frequência estão normais quando há desenvolvimento de fibrose e cirrose. Em casos de psoríase, é recomendada uma biópsia quando a dose cumulativa total chegar a 1,5 g. Em caso de fibrose moderada ou qualquer cirrose, interromper o uso da droga, em caso de fibrose médica, repetir a biópsia após 6 meses; alteração histológica leve, como estenose ou inflamação portal de baixo grau são comuns antes da terapia. Infecções e estado imunológico: Metotrexato deve ser usado com cautela em pacientes com infecção ativa ou evidência clara ou laboratorial de síndrome de imunodeficiência adquirida. A imunização pode ser inefficaz se utilizada durante a terapia com metotrexato. Não é recomendada a imunização com vacinas a base de vírus. **Neurologicas:** Existem relatos de leucoencefalopatia após a administração intravenosa de metotrexato em pacientes que tinham feito radioterapia do sistema nervoso central. Leucoencefalopatia crônica também foi descrita em pacientes com osteossarcoma que receberam doses altas ou repetidas de leucovitamina, mesmo sem radioterapia. Manifestações clínicas incluem comportamento inadequado, sinais sensoriais focais e reflexos anormais. **Pulmonares:** sintomas pulmonares ou pneumonite não específica que podem ocorrer durante a terapia com metotrexato são indicativos de lesão potencialmente perigosa e requerem suspensão do tratamento e cuidadosa investigação. O paciente com doença pulmonar induzida por metotrexato apresenta febre, tosse, dispneia, hipoxemia e infiltrado intersticial ao rai-X de tórax, devendo-se excluir processo infecioso. **Renais:** A nefrototoxicidade se deve, primariamente, à precipitação de metotrexato e 7-hidroximetotrexato nos túbulos renais. Para uma segura administração recomenda-se uma adequada hidratação, alcalinização urinária, avaliação da função renal e dose sérica de metotrexato e creatinina. **Interações Medicamentosas:** Antinflamatórios não-esteroides (AINS) não devem ser administrados antes ou concomitante a doses elevadas de metotrexato. A administração concomitante de alguns AINS com metotrexato tem sido descrita como responsável pelo elevado e prolongado nível de metotrexato sérico, que resulta em morte por toxicidade hematológica e gastrintestinal severa. Deve-se tomar cuidado com a administração concomitante de AINS e salicálicos a doses baixas de metotrexato, pois pode ocorrer aumento da toxicidade. Nos casos de artrite reumatoide normalmente incluem o uso concomitante de metotrexato com AINS sem problemas aparentes. Deve-se considerar que as doses utilizadas na artrite são menores que as utilizadas na psoríase, e que doses maiores podem levar a toxicidade inesperada. O metotrexato se liga parcialmente à albumina sérica, podendo ter sua toxicidade aumentada quando administrado com salicálicos, fenitoína e sulfonamidas. O transporte tubular renal também pode ser diminuído por probenecida, devendo ser monitorado o uso de metotrexato. Antibióticos orais, como tetracíclicos, cloranfenicol e antibióticos de amplo espectro podem diminuir a absorção intestinal de metotrexato ou interferir com a circulação enteroepitelial por inibição da flora intestinal e não metabolismo bacteriano da droga. Preparações vitamínicas contendo ácido fólico ou seus derivados podem diminuir a resposta ao metotrexato sistematicamente administrado. Estado de deficiência de folato pode aumentar a toxicidade do metotrexato. Trimetoprima/sulfametoxazol raramente aumentam a depressão medular em pacientes recebendo metotrexato. **Reações adversas:** As mais comuns são: estomatite ulcerativa, leucopenia, náuseas e mal-estar abdominal. Outras reações relatadas são: indisposição, fadiga excessiva, calafrios e febre, tontura e resistência reduzida a infecções. **Posologia:** Artrite Reumatoide: Esquema recomendado de dose inicial: 1) dose única oral de 7,5 mg uma vez por semana; 2) posologia oral fracionada de 2,5 mg a cada 12 horas, por 3 doses administradas como um ciclo, uma vez por semana. A posologia deve ser ajustada para alcançar uma resposta ótima, não excedendo uma dose semanal total de 20 mg. Doses superiores a 20 mg/semana podem aumentar a intensidade e severidade das reações tóxicas sérias. Una vez alcançada a resposta clínica, a dose deve ser reduzida para a menor dose efetiva possível. A resposta começa entre 3 e 6 semanas, e pode continuar por 12 semanas ou mais. A duração da terapia ótima é desconhecida, mas dados indicam que a melhor resposta inicial clínica é mantida por mais 2 anos com a manutenção da terapia. Quando o uso de metotrexato é interrompido, a artrite piora dentro de 3 a 6 semanas. Psoríase: Esquema recomendado de dose inicial: 1) dose única oral de 10-25 mg por semana, até que a resposta adequada seja alcançada; 2) dose oral fracionada 2,5 mg cada a 12 horas, por 3 doses. As posologias devem ser ajustadas para alcançar resposta clínica ótima, não excedendo a dose de 30 mg semanais. Alcançada a resposta clínica, ajustar a dose para a menor possível e aumentar o período de descanso. O uso de metotrexato pode permitir retorno a terapia tópica convencional, que deve ser priorizada. Quimioterapia para psoríase e artrite reumatoide: o paciente deve estar informado dos riscos e estar sob supervisão médica. A avaliação da função hepática, pulmonar, renal e elementos sanguíneos devem ser feitos pela história clínica, exames físicos e testes laboratoriais antes de iniciar, durante e antes de restituir a terapia com metotrexato após um período de descanso. Medidas de contracepção devem ser tomadas durante a terapia e por no mínimo 8 semanas após seu término. O esquema de doses deve ser continuamente ajustado ao paciente de maneira individual. Uma dose-teste inicial uma semana antes do inicio do tratamento é recomendada para detectar qualquer idiossincrasia. Depressão medular máxima normalmente ocorre entre 7 e 10 dias. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA, Reg. MS - 1.2214.0018, SAC: 0800-166575.** "Informações adicionais disponíveis aos profissionais de saúde mediante solicitação a Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A. Edifício Berrini 500 Praça Prof. José Lannes, 40 - CEP 04571-100 - São Paulo - SP". Para informações completas, consultar a bula do produto.

Referências Bibliográficas: 1. KAY, J. and WESTHOVEN, R. Methotrexate: the gold standard without standardisation. Ann Rheum Dis July 2009 Vol 68 No 7; 2. MOTA, L. M. H. et al. Revista Brasileira de Reumatologia: Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide. Guidelines for the drug treatment of rheumatoid arthritis. REV. BRAS. REUMATOL. 2013; 53(2):158-183; 3. WEINBLATT, M. E. Methotrexate in rheumatoid arthritis: a quarter century of development. Transactions of the american clinical and climatological association, vol. 124, 2013.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Contraindicação: é contraindicado a pacientes durante a gravidez.

Interação medicamentosa: preparações vitamínicas que contêm ácido fólico ou seus derivados podem diminuir a resposta do metotrexato sistematicamente administrado.

Material para distribuição exclusiva á profissionais de saúde.



Infecção no paciente com lúpus eritematoso sistêmico

Edgard Torres dos Reis Neto

Assistente doutor da Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo/Unifesp

E-mail para contato:

edgarstr@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica autoimune que pode acometer diversos órgãos e sistemas. Tem incidência variável, com 3,8 casos/100.000 habitantes na Inglaterra⁽¹⁾ e 7,8/100.000 habitantes no Brasil⁽²⁾.

Em 1976, Urowitz *et al.* descreveram um padrão bimodal de mortalidade no LES, com mortalidade prematura por atividade da doença ou infecção, e mortalidade tardia por complicações de doença aterosclerótica⁽³⁾. Com a melhora do tratamento e diminuição da mortalidade nas últimas décadas, a doença vascular aterosclerótica tem sido apontada como importante causa de morbimortalidade em pacientes com LES⁽⁴⁾. Entretanto, as doenças infecciosas ainda fazem parte do cotidiano do reumatologista, podendo exercer papel tanto como gatilho para o início de doença reumática autoimune, como desencadear atividade ou mesmo mimetizar a doença, com impacto na morbimortalidade dos pacientes. Em países desenvolvidos, a doença vascular aterosclerótica é uma importante causa de mortalidade⁽⁵⁻⁸⁾, sendo responsável por até 30% das causas de óbito⁽⁷⁾. No Brasil, em estudo utilizando atestados de óbito e análise de múltiplas causas de morte, insuficiência renal e infecções foram as causas mais frequentes de óbito⁽⁹⁾. Em outro estudo brasileiro, que avaliou 58 óbitos em 509 pacientes com LES internados e/ou ambulatoriais, 43,1% foram por sepse e apenas 6,9% por acidente vascular encefálico⁽¹⁰⁾. Além disso, as infecções são responsáveis por 14% a 50% das internações hospitalares e por 12% a 60% dos óbitos nos pacientes com LES⁽¹¹⁻¹³⁾.

Em estudo prospectivo com avaliação de 488 pacientes internados no Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo/Unifesp, entre os anos de 2012 e 2013, o LES foi a doença reumática com maior número de internações, sendo o principal motivo para tal, a atividade de

doença (56,6%), seguido de atividade de doença associada a infecção (18,9%) e infecção isolada (6,9%). Quando no mesmo período foram avaliados 168 pacientes atendidos pelo médico reumatologista no serviço do pronto-socorro dessa instituição, o LES foi novamente a doença reumática com maior número de avaliações, sendo o principal motivo para tal a atividade de doença (64,9%), seguido de atividade de doença associada a infecção (21,3%) e infecção isolada (6,4%). Esses dados corroboram a importância do reconhecimento das doenças infecciosas como importantes fatores na morbimortalidade dos pacientes com LES.

FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO NOS PACIENTES COM LES

Os fatores de risco para infecções nos pacientes com LES podem ser decorrentes da própria doença, da medicação utilizada para seu tratamento ou mesmo das comorbidades associadas, levando a estados de imunodeficiência que favorecem a infecção⁽¹⁴⁾ (Tabela 1).

Diversos estudos em vários países foram realizados a fim de identificar os fatores de risco para infecções nos pacientes com LES (Tabela 2). De maneira interessante, podemos observar alguns pontos em comum na maioria desses estudos. Os principais sítios para infecções comunitárias foram o trato respiratório, urinário e a pele. Além disso, percebe-se que os fatores de risco mais frequentemente encontrados foram atividade de doença, doença renal, uso de corticoesteróide (principalmente se dose maior que 7,5 mg/dia), pulsoterapia com ciclofosfamida ou solumedrol, leucopenia, consumo de complemento sérico, presença de anticorpo anti-dsDNA positivo e primeiros seis meses após uso do rituximabe ou mais de três ciclos da droga. Desta forma, deve-se reconhecer que a presença de atividade de doença é um importante fator de risco para infecção, o que explica a concomitância destes dois cenários em um grande número de pacientes com a doença.

Tabela 1 – Causas de imunodeficiências em pacientes com LES e principais agentes infecciosos associados.

Causas de imunodeficiências em pacientes com LES	Agentes mais associados
Leucopenia (linfopenia e/ou neutropenia)	
Hipogamaglobulinemia	
Hipocomplementenemia (adquirida ou hereditária)	<i>Neisseria, S. pneumoniae</i>
Hipoesplenismo	<i>Neisseria, S. pneumoniae, Haemophilus influenzae, Salmonella</i>
Diminuição da atividade celular fagocítica	Infecções bacterianas e fúngicas
Diminuição da atividade de células T	Herpes simples e zoster, Epstein barr, Citomegalovírus, HPV, Influenza <i>Listeria, Nocardia</i> <i>Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis</i> <i>Pneumocystis jiroveci</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Toxoplasma gondii</i>
Quebra de barreira lesão de pele ou trato gastrointestinal	Gram positivos e gram negativos
Corticoesteroides	Bactérias: <i>Salmonella, Listeria, Nocardia</i> Vírus: Herpes, Varicela zoster Fungos: <i>Pneumocystis jiroveci, Candida</i> e micoses endêmicas Parasitas: <i>Strongyloides stercoralis</i>
Outros imunossupressores	

Fonte: adaptada de Barber *et al.*, 2011⁽¹⁴⁾.**Tabela 2** – Estudos que avaliaram principais infecções e fatores de risco associados em pacientes com LES em diferentes países.

Autor, ano	País	n.	Sítios principais	Fatores de risco	Drogas	Laboratório
Zonana-Nacach <i>et al.</i> , 2001 ⁽¹⁵⁾	México	200	26% ITU 23% Pele 12% ICS	Doença renal SLEDAI ≥ 4	Dose de CE CFA EV	
Bosch <i>et al.</i> , 2006 ⁽¹⁶⁾	Espanha	110	ITU Respiratório ICS	Atividade de doença Doença renal	CE > 20 mg CFA	Anti-dsDNA+ Leucopenia Complemento total diminuído
Rayes <i>et al.</i> , 2007 ⁽¹⁷⁾	Arábia Saudita	199	33,6% Pele 24,5% ITU 15,9% ICS 14,5% Respiratório	Atividade de doença Insuficiência renal	CE CFA	C3 e C4 diminuídos
Goldblatt <i>et al.</i> , 2009 ⁽¹⁸⁾	Inglaterra	104	63% Respiratório	Doença renal prévia ou atual	—	—

continua >>

>> continuação

Tabela 2 – Estudos que avaliaram principais infecções e fatores de risco associados em pacientes com LES em diferentes países.

Autor, ano	País	n.	Sítios principais	Fatores de risco	Drogas	Laboratório
Ruiz Irastorza et al., 2009 ⁽¹⁹⁾	Espanha	249	41% Respiratório 24% ICS 10% Pele	Doença renal Envolvimento pulmonar	CE > 7,5 mg	Leucopenia aPL
Jeong et al., 2009 ⁽²⁰⁾	Coreia	110	40% Respiratório 19% Pele 14% ITU	SLEDAI > 12 Atividades frequentes Doença > 8 anos	Dose cumulativa CE	C3 diminuído Anti-dsDNA+ Leucopenia
Navarro-Zarza et al., 2010 ⁽²¹⁾	México	473	Comunitária: 38% Respiratório 27% ITU 13% TGI Hospitalar: 37% Respiratório 27% ITU 21 % TGI	Comunitária: Atividade renal, mucocutânea e de SNC Febre MEX-SLEDAI ≥ 6 admissão < 5 anos de doença Hospitalar: > 7 dias internação Duração da doença Infecção na admissão	Comunitária: Solumedrol, CFA Hospitalar: AZA	Leucopenia Linfopenia
Merayo-Chalico et al., 2013 ⁽²²⁾	México	167	25,8% ITU 23,6% Pele 19,1% ICS 16,9% Respiratório		Prednisona	Linfopenia C3 Diminuído
Mohamed et al., 2014 ⁽²³⁾	Egito	200	31,8% ITU 21,9% Viral 17,6% Respiratório	Atividade de doença (SLAM) Nefrite em atividade Proteinúria	CFA	C3 diminuído Anti-dsDNA+ Leucopenia Proteína C reativa
Beça et al., 2015 ⁽²⁴⁾	Espanha	210	40,7 Respiratório 25,7% ITU 18,8% TGI 10% Pele	Maior idade Maior tempo de doença	CE IMS	

ITU: infecção do trato urinário. ICS: infecção de corrente sanguínea. TGI: trato gastrointestinal. SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*. SLAM: *Systemic Lupus Erythematosus Activity Measure*. CE: corticoesteroide. IMS: imunossupressor. CFA: ciclofosfamida. aPL: anticorpo antifosfolípide.

Merayo et al. (2013), em estudo caso-controle retrospectivo, encontraram na análise multivariada a presença de linfócitos inferiores a 1.000 /mm³ (OR 5,2; 2,4-11,3), tratamento com prednisona (OR 4,8; 2,1-11,9) e C3 diminuído (OR 2,9; 1,1-7,9) como fatores de risco independentes para infecção. Além disso, esses autores também

encontraram na análise univariada (apesar de não ter sido confirmado na análise multivariada), a hidroxicloroquina como fator protetor à infecção (OR 0,48; 0,25-0,91)⁽²²⁾. Em estudo anterior de 2009, na coorte prospectiva *Lupus-Cruces*, Ruiz-Irastorza também encontraram associação inversa entre o uso de antimálaricos e infecção (OR 0,06;

0,02-0,18 IC 95%)⁽¹⁹⁾. A hidroxicloroquina parece exercer efeito antibacteriano e antifúngico por meio da privação de ferro pH dependente e aumento do pH lisossomal levando à inibição do crescimento de organismos intracelulares. Sua ação antiviral decorre principalmente da inibição de etapas de replicação viral dependentes do pH e por alteração na síntese de novo de proteínas^(25, 26).

Com relação especificamente a infecções fúngicas invasivas nos pacientes com LES (Tabela 3), recente revisão sistemática que avaliou 393 casos em 182 estudos, encontrou-as em 0,6% a 3,2% dos pacientes internados e 0,28% dos pacientes ambulatoriais. *Cryptococcus Spp.* [163 (41,5%)], *Aspergillus Spp.* [57 (14,5%)] e *Candida Spp.* [53 (13,5%)] foram os agentes mais relatados. A mediana

Tabela 3 – Estudos que avaliaram infecções fúngicas e fatores de risco associados em pacientes com LES em diferentes países.

Autor, ano	País	n. / incidência	Sítios principais	Agentes	Fatores de risco	Mortalidade
Chen <i>et al.</i> , 2007 ⁽²⁸⁾	Taiwan	15/0,64%	10 meninge 5 pulmão	11 <i>Cryptococcus</i> 3 <i>Candida Sp.</i> 2 <i>Aspergillus</i>	Todos SLEDAI > 7 Maior dose CE	46,7%
Kim <i>et al.</i> , 2009 ⁽²⁹⁾	Coreia	12/1,04%	6 pulmão 4 meninge	6 <i>Aspergillus</i> 5 <i>Cryptococcus</i> 1 <i>Candida</i>	83,3% SLEDAI ≥ 8 91,7% com CE Todos com <i>Aspergillus</i> : leucopenia, anti-dsDNA e SLEDAI elevados	25%
Weng <i>et al.</i> , 2010 ⁽³⁰⁾	China	20/0,83%	8 disseminados 6 SNC 4 pulmão	14 <i>Cryptococcus</i> 3 <i>Candida</i> 1 <i>Aspergillus</i>	85%CE>0,5mg/kg/d 95% com nefrite 10 SLEDAI > 8	50%
Fan <i>et al.</i> , 2012 ⁽³¹⁾	China	20/1,6%	9 pulmão 6 SNC 5 disseminados	6 <i>Aspergillus</i> 6 <i>Cryptococcus</i> 4 <i>Candida</i>	30% Maior SLEDAI Maior dose de CE Maior VHS e PCR Pior plaquetas	
Martinez-Martinez <i>et al.</i> , 2012 ⁽³²⁾	México	10/3,34%	4 disseminada 4 ICS 2 meninge	4 <i>Candida Sp.</i> 2 <i>Cryptococcus</i> 1 <i>Aspergillus</i>	Aumento PCR (> 10mg/dL, S 74% e E 70%) SELENA-SLEDAI Ventilação mecânica Múltiplos antibióticos Hemodiálise Alta dose de CE MMF	70% Três diagnósticos apenas na necropsia, sem receber tratamento
Vinicki <i>et al.</i> , 2013 ⁽³²⁾	Argentina	10/4,8%	5 ICS 5 SNC 4 pele/TCS 1 pleura	8 <i>Cryptococcus</i> 1 <i>Histoplasma</i> 1 <i>Candida</i>	Azatioprina	40%

SNC: sistema nervoso central; ICS: infecção de corrente sanguínea; CE: corticosteróide; PCR: proteína C reativa; SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*.

de tempo de doença para infecção foi de dois anos (0,5-7,1), sendo 39% dos casos no primeiro ano. Os principais fatores de risco associados foram atividade de doença e corticoides (dose superior a 60 mg/dia). A taxa de mortalidade foi elevada (53%), com pior prognóstico naqueles sem terapia antifúngica (43 pacientes que não receberam terapia foram a óbito), com diagnóstico somente na necropsia em 44 casos⁽²⁷⁾.

PRINCIPAIS AGENTES INFECIOSOS E SÍTIOS DE INFECÇÃO

Na maioria dos estudos que avaliaram infecções nos pacientes com LES, os principais sítios para infecções foram trato respiratório (14,5-63%), urinário (8-36,4%), pele e tecidos moles (10-33,6%) e infecção da corrente sanguínea /sepse (1-24%) (Tabela 2). Com relação às infecções bacterianas, os principais agentes são, em sua maioria, semelhantes aos agentes em outras infecções comunitárias de acordo com o órgão ou sistema acometido (Tabela 4)⁽³³⁾. As bactérias (65-97%) são os agentes mais frequentes, seguidos pelos vírus (7-27%) e pelos fungos (3-20,6%).

ATIVIDADE DE DOENÇA OU INFECÇÃO – DILEMA NA PRÁTICA CLÍNICA

Devido às manifestações clínicas heterogêneas do LES, com acometimento de diversos órgãos e sistemas que podem inclusive mimetizar doenças infecciosas, à presença de atividade de doença como fator de risco para infecção e à coexistência de atividade de doença e infecção como cenário frequente na prática clínica, a busca por parâmetros clínicos e ferramentas laboratoriais (Tabela 5) para identificar e prever o status atual do paciente é de suma importância para a tomada de conduta e decisão mais adequados.

Como parâmetro clínico, a febre é um sintoma frequente nos pacientes com LES, sendo descrita em 28-36% dos pacientes no início da doença e de 52-60% dos casos ao longo da evolução. Na década de 1970, 60% dos casos de febre eram descritos como secundários à atividade do LES e 23% à infecção⁽³⁴⁾. Com a melhora no tratamento da doença, incluindo maior uso de drogas imunossupressoras e a evolução na detecção e diagnóstico das doenças infecciosas, atualmente é atribuída em 23-54% dos casos a infecções e em 42-60% dos casos à atividade da doença^(24, 35).

Tabela 4 – Locais de infecção e micro-organismos mais frequentemente envolvidos no LES.

Infecções	Agentes mais associados
Bacterianas	
Respiratório	<i>Streptococcus pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis</i>
ITU	<i>Escherichia coli, Klebsiella spp., Pseudomonas spp.</i>
Pele e tecidos moles	<i>Staphylococcus aureus</i>
Sepse	<i>Escherichia coli, Staphylococcus aureus e Salmonella</i>
Hemocultura	<i>Escherichia coli e Staphylococcus aureus</i>
Vira	
Pele	Herpes zoster
Respiratório	Citomegalovírus
TGI	
SNC	
Mimetizando LES	
Colo uterino	<i>Human papillomavirus</i>
Fúngicas	
TGI e ITU	<i>Candida spp.</i>
Respiratório	<i>Pneumocystis jirovecii, Aspergillus, Histoplasma</i>
SNC e respiratório	<i>Cryptococcus neoformans</i>

Fonte: adaptada de Danza et al., 2011⁽³³⁾.

Zhou *et al.* avaliaram retrospectivamente 1.949 pacientes com LES e encontraram 24,9% casos de febre, sendo 54,4% por infecção e 42,3% por atividade de doença. Quando por atividade, houve melhora em 80,6% dos casos com uso de corticoide em dose inferior a 100mg/dia dentro de um a cinco dias, com maior dificuldade no controle do sintoma naqueles com síndrome hemofagocítica ou acometimento do sistema nervoso central⁽³⁵⁾. Em geral, a febre secundária ao LES não costuma ser tão elevada, geralmente não apresenta calafrios associados e não compromete tanto o estado geral do paciente quanto em processos infecciosos bacterianos.

Com relação aos métodos laboratoriais, o aumento da proteína C reativa (PCR) é menos frequente nos pacientes com LES, com maior incremento desta em casos de atividade de doença quando habitualmente há presença de poliartrite ou serosite. Jackish *et al.* (2006)⁽³⁶⁾ descreveram a relação VHS/PCR como um método simples, barato e útil para distinguir pacientes com atividade de doença e infecção. Avaliando 53 pacientes, verificaram que uma relação superior a 15 teve sensibilidade de 95% para atividade de doença, enquanto uma relação inferior a dois teve sensibilidade de 100% para infecção. Entretanto, trata-se ainda de estudo com pequeno número de pacientes, que necessita ser reproduzido em outras populações.

A procalcitonina, por sua vez, é um peptídeo precursor da calcitonina produzido pelas células paraf-

liculares da tiroide, não sendo detectável em indivíduos normais (< 0,05 ng/mL) e que pode ser encontrada entre 0,05 e 0,5 ng/mL em estados não patológicos e infecções localizadas, e acima de 0,5 ng/mL em infecções bacterianas acompanhadas de resposta sistêmica. A presença de infecção bacteriana aumenta sua produção pelo fígado e células em resposta à endotoxina ou IL-1β⁽³⁷⁾. É um biomarcador cada vez mais estudado para diferenciar entre infecção e atividade de doenças reumáticas autoimunes. Em revisão sistemática e metanálise, Wu *et al.*⁽³⁸⁾ verificaram que a procalcitonina apresentou maior especificidade que sensibilidade para diagnóstico de infecções, podendo ser utilizada em combinação com outros métodos, como PCR, para diagnóstico de infecção⁽³⁸⁾. Em outra recente metanálise, Song *et al.*⁽³⁹⁾ também encontraram nos pacientes com LES uma maior especificidade e menor sensibilidade da procalcitonina quando comparada à PCR⁽³⁹⁾.

Outros biomarcadores com a mesma finalidade encontram-se ainda em fase de estudo, tais como: expressão de CD64 em neutrófilos (FCyR1)⁽⁴⁰⁾, percentual de células CD27^{high} circulantes⁽⁴¹⁾, sTREM-1 (*serum triggering receptor expressed on myeloid cell-1*) e Pentaxin-3⁽⁴²⁾, proteína específica fagócito S100A8/A9⁽⁴³⁾, CXCL13⁽⁴⁴⁾, avaliação do índice de variação dos neutrófilos (por meio do ADVIA 2120 eletroniccell analyzer)⁽⁴⁵⁾ e atividade de ATP em células CD4+⁽⁴⁶⁾, porém, ainda não incorporados à prática clínica diária.

Tabela 5 – Parâmetros clínicos e laboratoriais que podem auxiliar a diferenciar a atividade de doença de infecção no paciente com LES*.

	Atividade	Infecção
Febre	Geralmente mais baixa, < 38°C	> 38°C e contínua
Estado geral	Variável, mas satisfatório	Mais prostrado
Calafrios	Geralmente ausente	Pode estar presente
Leucometria	Normal ou baixa	Aumentada
Urina 1	Cilindrúria/proteinúria	Leucocitúria
Relação VHS/PCR**	>15	< 2
Procalcitonina	Normal	Aumentada***
Anticorpo anti-dsDNA	Positivo	Negativo
Anticorpo antinucleossomo	Positivo	Negativo
Anticorpo anti-C1q	Positivo	Negativo
Consumo de complemento	Presente	Ausente

*Quando não há concomitância de infecção associada a atividade de doença. **Apenas um estudo com pequena amostra. ***Infecções bacterianas e fúngicas invasivas.

Recentemente, Beça *et al.*⁽²⁴⁾ publicaram estudo de corte de desenvolvimento e validação de ferramenta em que foram identificados o tempo de febre (dias), níveis de PCR e títulos de anticorpos anti-dsDNA (ELISA) como úteis para diferenciar pacientes com febre por atividade de doença *versus* infecção. Nesse modelo, disponível em planilha do Microsoft Excel, com ponto de corte de 55%, foi encontrada sensibilidade de 80,5%, especificidade de 88,6%, valor preditivo positivo de 86,8% e valor preditivo negativo de 83,0% para atividade de doença⁽²⁴⁾.

Apesar da busca incessante pelos marcadores, nenhum dos parâmetros descritos deve ser utilizado de maneira isolada, uma vez que, sem o conhecimento epidemiológico e clínico do paciente, torna-se pouco factível diferenciar entre atividade de doença e infecção.

CONCLUSÕES

Diante de paciente com LES e suspeita de infecção, devemos estar atentos aos aspectos clínicos e epidemiológicos da doença associados aos fatores de risco para infecções, seus principais sítios e agentes etiológicos. Apesar de os patógenos serem semelhantes aos da população geral, as manifestações clínicas das infecções podem ser atípicas pela resposta imune anormal ou pelo tratamento utilizado nos pacientes com LES. Na atividade de doença, a busca ativa por sinais de atividade em mais de um órgão ou sistema é de suma importância.

A fim de se estabelecer o tratamento adequado e limitar possíveis danos secundários à própria terapia, faz-se necessário reconhecer e tratar infecções precocemente no LES, sendo invasivos quanto mais agressiva for a doença, incluindo pesquisa do sítio e agente infecciosos (compreendendo pesquisa de infecções não bacterianas, como citomegalovírus, Epstein Barr, eritrovírus B19, herpes, micobactérias e fungos), realizar culturas, pesquisarativamente antigenemia e/ou PCR quando necessário, além de exames complementares como tomografia/ressonância nuclear magnética, mielograma, lavado broncoalveolar, liquor cefalorraquidiano ou exame anatomo-patológico. Ainda não há protocolos específicos para tratamento e profilaxia no LES como em outras situações (HIV e transplantados), o que poderia diminuir a morbi-mortalidade nesses pacientes. Embora muitas das infecções não possam ser prevenidas, é importante a vacinação, respeitando suas contraindicações nos pacientes imunossuprimidos, e o screening para doenças infecciosas nos pacientes com doenças reumáticas autoimunes.

REFERÊNCIAS

1. Johnson AE, et al. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum.* 1995;38(4):551-8.
2. Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus.* 2002;11(8):528-32.
3. Urowitz MB, et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1976;60(2):221-5.
4. Manzi S, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(5):408-15.
5. Bernatsky S, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2550-7.
6. Petri M, et al. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1992;93(5):513-9.
7. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus.* 2009;18(10):869-74.
8. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999;42(2):338-46.
9. Souza DC, Santo AH, Sato EI. Mortality profile related to systemic lupus erythematosus: a multiple cause-of-death analysis. *J Rheumatol.* 2012;39(3):496-503.
10. Appenzeller S, Costallat LTL. Análise de sobrevida global e fatores de risco para óbito em 509 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). *Rev Bras Reumatol.* 2004; 44(3):198-205.
11. Duffy KN, Duffy CM, Gladman DD. Infection and disease activity in systemic lupus erythematosus: a review of hospitalized patients. *J Rheumatol.* 1991;18(8):1180-4.
12. Petri M, Genovese M. Incidence of and risk factors for hospitalizations in systemic lupus erythematosus: a prospective study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol.* 1992;19(10):1559-65.
13. Edwards CJ, et al. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: characteristics and predictors of outcome. *Lupus.* 2003;12(9):672-6.
14. Barber C, Gold WL, Fortin PR. Infections in the lupus patient: perspectives on prevention. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(4):358-65.
15. Zonana-Nacach A, et al. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus.* 2001;10(7):505-10.
16. Bosch X, et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus.* 2006;15(9):584-9.

17. Al-Rayes H, et al. Systemic lupus erythematosus and infections: a retrospective study in Saudis. *Lupus*. 2007; 16(9): 755-63.
18. Goldblatt F, et al. Serious infections in British patients with systemic lupus erythematosus: hospitalisations and mortality. *Lupus*, 2009;18(8):682-9.
19. Ruiz-Irastorza G, et al. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4): R109.
20. Jeong SJ, et al. Incidence and risk factors of infection in a single cohort of 110 adults with systemic lupus erythematosus. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(4):268-74.
21. Navarro-Zarza JE, et al. Prevalence of community-acquired and nosocomial infections in hospitalized patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19(1):43-8.
22. Merayo-Chalico J, et al. Lymphopenia as risk factor for development of severe infections in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *QJM*. 2013;106(5):451-7.
23. Mohamed DF, et al. Incidence and risk of infection in egyptian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2014;7:41-8.
24. Beça S, et al. Development and validation of a risk calculator to differentiate flares from infections in systemic lupus erythematosus patients with fever. *Autoimmun Rev*. 2015;14(7):586-93.
25. Rolain JM, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30(4):297-308.
26. Savarino A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis*. 2003;3(11):722-7.
27. Wang LR, et al. Invasive fungal disease in systemic lupus erythematosus: a systematic review of disease characteristics, risk factors, and prognosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):325-30.
28. Chen HS, et al. Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: an analysis of 15 cases and a literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(3):539-44.
29. Kim HJ, et al. Invasive fungal infections in patients with systemic lupus erythematosus: experience from affiliated hospitals of Catholic University of Korea. *Lupus*. 2009; 18(7):661-6.
30. Weng CT, et al. A retrospective study of catastrophic invasive fungal infections in patients with systemic lupus erythematosus from southern Taiwan. *Lupus*. 2010;19(10): 1204-9.
31. Fan YC, et al. Invasive fungal infection in patients with systemic lupus erythematosus: experience from a single institute of Northern China. *Gene*. 2012;506(1):184-7.
32. Martinez-Martinez MU, et al. Invasive fungal infections in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2012;39(9):1814-8.
33. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus*. 2013;22(12):1286-94.
34. Stahl NI, Klippel JH, Decker JL. Fever in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1979;67(6):935-40.
35. Zhou WJ, Yang CD. The causes and clinical significance of fever in systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 487 hospitalised patients. *Lupus*. 2009;18(9): 807-12.
36. Jackish JG SE, McCune J. Comparision of ESR (erythrocyte sedimentation rate) and CRP (C-reactive protein) in lupus patients presenting with fever. American College of Rheumatology Annual Meeting 2006. Abstract.
37. Sciascia S, et al. Systemic lupus erythematosus and infections: clinical importance of conventional and upcoming biomarkers. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):157-63.
38. Wu JY, et al. Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(9):3034-42.
39. Song GG, Bae SC, Lee YH. Diagnostic accuracies of procalcitonin and C-reactive protein for bacterial infection in patients with systemic rheumatic diseases: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2):166-73.
40. Allen E, et al. Neutrophil CD64 expression: distinguishing acute inflammatory autoimmune disease from systemic infections. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):522-5.
41. Yang DH, et al. Significantly higher percentage of circulating CD27(high) plasma cells in systemic lupus erythematosus patients with infection than with disease flare-up. *Yonsei Med J*. 2010;51(6):924-31.
42. Kim J, et al. Serum levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and pentraxin 3 (PTX3) as markers of infection in febrile patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27(5):773-8.
43. Sojfoo MS, et al. Phagocyte-specific S100A8/A9 protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36(10): 2190-4.
44. Schiffer L, et al. Elevation of serum CXCL13 in SLE as well as in sepsis. *Lupus*. 2011;20(5):507-11.
45. Pyo JY, et al. Delta neutrophil index as a marker for differential diagnosis between flare and infection in febrile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2013;22(11): 1102-9.
46. Liu J, et al. Low adenosine triphosphate activity in CD4+ cells predicts infection in patients with lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(3):383-9.

Cite este artigo como: Reis Neto ET. Infecção no paciente com lúpus eritematoso sistêmico. Rev Paul Reumatol. 2015;14(3):40-7.

Apoio financeiro: não contou com financiamento.

Conflito de interesses: nenhuma situação.

Atualize-se!

Sócios adimplentes da
Sociedade Paulista de Reumatologia
têm acesso gratuito ao **UpToDate®** em 2015

Esta importante ferramenta fornece suporte a decisões médicas baseadas em evidências, incluindo banco de dados de medicamentos, milhares de tópicos, gráficos e links para referências.

O acesso pode ser realizado em qualquer computador com conexão à internet ou através de aplicativo para celular.

Dúvidas?

- ➔ Acesse o site da SPR
- ➔ Entre em contato com
reumatologiasp@reumatologiasp.com.br
ou (11) 3284-0507



A assinatura será gratuita em 2015 para os sócios adimplentes (anuidade 2014). Em 2016, a SPR subsidiará parcela a ser definida.

UpToDate®

 Wolters Kluwer

Síndrome metabólica em pacientes jovens na pré-menopausa com lúpus eritematoso sistêmico

Nome: **Luciana Feitosa Muniz**

Orientador: **Eduardo Ferreira Borba Neto**

Tese apresentada em 7 de agosto de 2015

na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

para obtenção do título de doutora em Ciências. Programa de Ciências Médicas.

Área de concentração: Processos Imunes e Infecciosos

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é preditor independente de doença cardiovascular, a principal causa de mortalidade no lúpus eritematoso sistêmico (LES). Não existem dados sobre os principais fatores associados à SM em pacientes jovens na pré-menopausa, população mais afetada pelo LES.

OBJETIVO

Avaliar a prevalência da SM em mulheres jovens na pré-menopausa com LES e identificar fatores relacionados à doença e à terapêutica que contribuem para a SM, utilizando a análise pelo *propensity score*.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram avaliadas 103 pacientes com LES (critérios do American College Rheumatology 1997) na pré-menopausa, com idade inferior a 40 anos. Foram selecionadas 35 mulheres saudáveis como controles, com menos de 40 anos de idade, sem doença crônica e autoimune. Os critérios de exclusão foram: idade inferior a 18 anos, menopausa e gravidez. Parâmetros clínicos, laboratoriais e de terapêutica foram avaliados. A definição da SM foi feita de acordo com os recentes critérios do Joint Interim Statement de 2009. Análise multivariada utilizou a regressão de Poisson e a análise pelo *propensity score* foi realizada para o controle das variáveis de confusão.

RESULTADOS

A prevalência de SM foi mais elevada no grupo LES (22,3 vs. 5,7%; $p = 0,03$), assim como o risco cardiovascular pelo Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) ($1,4 \pm 0,8$ vs. $1,1 \pm 0,4$; $p = 0,01$). Hipertensão arterial sistêmica (42,7 vs. 2,9%; $p < 0,0001$) e circunferência abdominal aumentada (83,5 vs. 37,1%; $p < 0,0001$) foram critérios da SM mais

frequentes no LES, que apresentou maiores *Homeostasis Model Assessment Index* (HOMA-IR) ($1,8 + 0,9$ vs. $1,3 + 1,0$; $p = 0,0008$). Não houve diferença significativa quanto à idade, tempo de doença e pontuação no *Systemic Lupus International Collaborative Clinics* (SLICC/ACR DI) entre os grupos LES com e sem SM. No grupo com LES e com SM, os escores do *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) foram significativamente mais elevados ($5,9 \pm 7,6$ vs. $1,9 \pm 2,7$; $p = 0,006$), assim como atividade renal prévia (73,9 vs. 51,2%; $p = 0,05$) e atividade renal atual (34,8 vs. 10,0%; $p = 0,008$), dose atual de prednisona (20 [0-60] vs. 5 [0-60] mg/dl; $p = 0,018$) e dose cumulativa de prednisona ($41,48 \pm 24,7$ vs. $27,81 \pm 18,66$ g; $p = 0,023$). A cloroquina foi menos utilizada nos pacientes LES com SM (65,2 vs. 90,0%; $p = 0,008$). Na análise multivariada, apenas o uso atual de cloroquina (razão de prevalência [RP] = 0,29; IC95% 0,13-0,64) e dose cumulativa de prednisona foram associados com SM (RP = 1,02; IC95% 1,01-1,04), mesmo após ajuste pelo *propensity score*. O uso de cloroquina determina uma redução de 71% na prevalência de SM no LES. Por outro lado, para cada aumento de 1 g da dose cumulativa de prednisona determina um aumento de 2% na prevalência de SM. Importante notar que o uso da cloroquina reduziu a prevalência estimada de SM mesmo quando do uso de corticosteroides, e este benefício foi maior quanto maior a dose cumulativa de prednisona.

CONCLUSÃO

A prevalência da SM em pacientes jovens com LES na pré-menopausa é alta, sendo principalmente influenciada pelas terapias com prednisona ou cloroquina. Os antimá-láricos possuem efeito protetor sobre a prevalência da SM no LES; esse benefício compensou o efeito deletério do corticoide de maneira dose-dependente.

10º CURSO DE REVISÃO PARA REUMATOLOGISTAS

5 E 6 DE MARÇO DE 2016
MERCURE GRAND HOTEL PARQUE DO IBIRAPUERA
SÃO PAULO/SP

Promoção



SOCIEDADE
PAULISTA DE
REUMATOLOGIA

Esperamos você!

Informações e inscrições no site!

www.eventus.com.br/crr2016

reumato@eventus.com.br
tel. 11 3361 3056

Noticiário

FÓRUM DO DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA DA ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA

Em 22 de agosto de 2015, durante o período da manhã, ocorreu o Fórum em Reumatologia, na sede da Associação Paulista de Medicina, que contou com excelentes temas e brilhantes palestrantes. Foram quatro aulas:

- "Doenças reumatológicas autoimunes e gravidez" – Profa. Dra. Eloisa Bonfá.
- "Risco cardiovascular nas doenças reumatológicas autoimunes" – Profa. Dra. Emilia Inoue Sato.
- "Uso de imunobiológicos em pacientes reumáticos com insuficiência renal crônica" – Dra. Cynthia Montenegro Teixeira.
- "Uso de imunobiológicos em pacientes reumáticos com hepatopatias crônicas" – Dra. Nilma Ruffeil.

Dra. Ivone Minhoto Meinão – Presidente do Departamento de Reumatologia da Associação Paulista de Medicina



Fórum do Departamento de Reumatologia da Associação Paulista de Medicina: (1) da esquerda para a direita: Dra. Eloisa Bonfá, Dra. Ivone Minhoto Meinão e Dra. Cinthia Montenegro Teixeira. (2) da esquerda para a direita: Dra. Cinthia Montenegro Teixeira, Dra. Emilia Inoue Sato, Dra. Ivone Minhoto Meinão e Dra. Nilma Ruffeil.

VIII JORNADA DE REUMATOLOGIA DO VALE DO PARAÍBA

Entre os dias 21 e 23 de agosto, foi realizada em Campos do Jordão, a VIII Jornada de Reumatologia do Vale do Paraíba. Esse importante evento contou com palestras dos doutores Valderílio Feijó Azevedo, Benedito do Espírito Santo Campos, Jozélio Freire Carvalho, Marina Moreira, Mariana Peixoto e Edgard Torres dos Reis Neto.



HOMENAGEM

Flavio Monteiro de Barros Maciel, Maciel para os não chegados, Flavio para os mais próximos e Flavinho para os mais íntimos, se foi.

Se foi na plenitude e no auge da sua radiante trajetória e deixou um grande vácuo, um grande vazio entre aqueles que tiveram o privilégio e a sorte de conhecê-lo.

Se o tamanho deste vácuo é desta magnitude entre seus amigos reumatologistas, imaginem quanto deva ter sido para sua esposa Maria Elisa e para seus filhos Guilherme e Pedro.

Flavio irradiava alegria, franqueza, carinho e cortesia ao seu redor e mesmo nos momentos mais delicados e finais da sua vida, assim se manteve.

Poderia escrever horas a fio sobre a sua rica vida profissional, mas gostaria de destacar alguns fatos que sempre me impressionaram nele.

Formado em 1978 pela Escola Paulista de Medicina, teve como grande influência a figura do avô, Oscar Monteiro de Barros, excepcional clínico geral, que, à sua época, foi um grande expoente da Medicina paulistana.

Pessoalmente, cresci ouvindo meu avô Godoy Moreira e minha mãe Wanda elogiando os grandes feitos e as grandes qualidades do eminentíssimo Dr. Oscar.

Mas, a esta apurada genética, Flavio juntou uma invejável formação, se interessando, desde cedo, à sua segunda especialidade, a Medicina Intensiva. Chegou a ocupar altos cargos nas Sociedades Paulista e Brasileira da especialidade e, já em 1993, se especializou nesta área pela Universidade Livre de Bruxelas, na Bélgica.

Mas nunca traiu sua primeira especialidade e sua maior paixão, e em 1998 se especializou na área de Reumatologia pela Universidade de Sherbrooke, no Canadá. Posteriormente fez seu mestrado e doutorado pela Disciplina de Reumatologia da FMUSP, onde conheceu o Prof. Jorge Elias Kalil Filho, com quem se identificou e foi trabalhar na área de Imunogenética do Incor.

Sua atuação junto às Sociedades Paulista e Brasileira de Reumatologia foi muito profícua e quem não há de se lembrar das suas magníficas aulas, inicialmente sobre AINEs e posteriormente sobre Imunobiológicos, temas que dominava com entusiasmo e desenvoltura.

Ao seu movimentado consultório e ao INCOR, associou um intenso envolvimento junto aos Hospitais Oswaldo Cruz, Albert Einstein e, mais recentemente, Sírio-Libanês, onde pudemos conviver de forma mais próxima.

Simplesmente insubstituível...



EDUARDO S. MEIRELLES

FÓRUM DE DEBATES EM REUMATOLOGIA

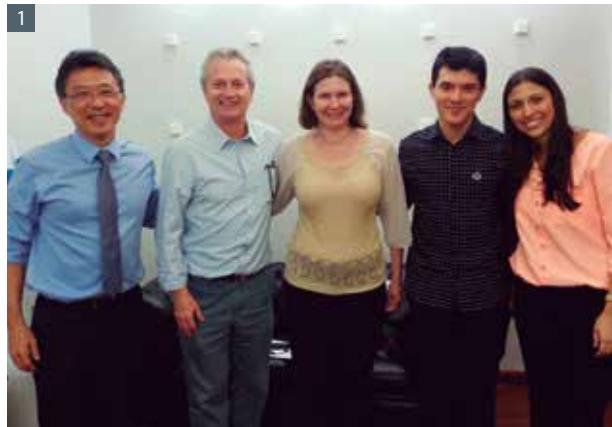
TERCEIRO FÓRUM DE DEBATES (4 DE AGOSTO DE 2015)

Tema: "Diagnóstico diferencial de lúpus neuropsiquiátrico"

Coordenação: Dra. Simone Appenzeller (Disciplina de Reumatologia – Departamento de Clínica Médica da Universidade Estadual de Campinas – Unicamp)

Apresentação: Dra. Talita Kassar Sivieri (R4 da Disciplina de Reumatologia da Universidade Estadual de Campinas – Unicamp)

Discussão: Dra. Simone Appenzeller (Disciplina de Reumatologia – Departamento de Clínica Médica da Universidade Estadual de Campinas – Unicamp) e Dr. Fabiano Reis (Departamento de Radiologia da Unicamp)



QUARTO FÓRUM DE DEBATES (1º DE SETEMBRO DE 2015)

Tema: "Infecção em imunossuprimidos"

Coordenação: Dr. Wiliam Habib Chahade (decano da Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo)

Apresentação: Dra. Laura Christina Martinez (médica especializada em Reumatologia do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo)

Discussão: Dra. Thaís Guimarães (médica infectologista, coordenadora da CCIH do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo e do Instituto Central do HC-FMUSP e presidente da Sociedade Paulista de Infectologia) e Dr. Edgard Torres dos Reis Neto (médico reumatologista e assistente doutor da Disciplina de Reumatologia da Unifesp)



QUINTO FÓRUM DE DEBATES (27 DE OUTUBRO DE 2015)

Tema: "Artropatia rapidamente destrutiva do quadril"

Coordenação: Dr. Ricardo Fuller (assistente do Departamento de Reumatologia do HC-FMUSP)

Apresentação: Dr. Leonardo Santos Hoff (residente de Reumatologia do HC-FMUSP)

Discussão: Dra. Ceci Obara Kurimori (assistente do Departamento de Radiologia do HC-FMUSP), Dr. Luiz Eduardo de Paula (assistente do Departamento de Reumatologia do HC-FMUSP) e Dra. Adriana Coracini Tonacio de Proença (assistente do Departamento de Moléstias Infecciosas do HC-FMUSP)



Terceiro Fórum de Debates: (1) da esquerda para a direita: Dr. Dawton Y. Torigoe, Dr. Manoel Barros Bértolo, Dra. Simone Appenzeller, Dr. Fabiano Reis e Dra. Talita Kassar Sivieri. **Quarto Fórum de Debates:** (2) da esquerda para a direita: Dr. Edgard Torres dos Reis Neto, Dr. Dawton Torigoe, Dr. Wiliam Habib Chahade, Dra. Laura Christina Martinez, Dra. Thaís Guimarães e Dra. Nafice Costa Araújo.

Quinto Fórum de Debates: (3) da esquerda para a direita: Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto, Dr. Luiz Eduardo de Paula, Dra. Adriana Coracini Tonacio de Proença, Dr. Ricardo Fuller, Dr. Dawton Torigoe, Dra. Ceci Obara Kurimori e Dr. Leonardo Santos Hoff.

Agenda 2016

12 DE OUTUBRO
DIA MUNDIAL DA ARTRITE

NACIONAIS

- **10º Curso de Revisão para Reumatologistas**
Local: São Paulo-SP, Mercure Grand Hotel Parque do Ibirapuera
Data: 5 e 6 março
Contato: reumato@eventus.com.br
- **22º Encontro de Reumatologia Avançada – ERA**
Local: São Paulo-SP, Hotel Tivoli Mofarrej
Data: 12 a 14 maio
Contato: reumato@eventus.com.br
- **XXIII Jornada Norte-Nordeste de Reumatologia**
Local: João Pessoa-PB
Data: 21 a 23 abril

- **XX Jornada do Cone-Sul de Reumatologia**
Local: Foz do Iguaçu-PR
Data: 23 a 25 junho
Contato: ekipedeeventos.com.br
- **XXXIII Congresso Brasileiro de Reumatologia**
Local: Brasília-DF
Data: 24 a 27 agosto
Contato: http://sbr2016.com.br

INTERNACIONAIS

- **XIX Congreso Panamericano de Reumatología – PANLAR**
Local: Panamá
Data: 10 a 14 abril
Contato: http://www.panlar2016.org
- **EULAR**
Local: Londres
Data: 8 a 11 junho
Contato: http://www.congress.eular.org
- **OARSI**
Local: Amsterdã
Data: 31 março a 3 abril
Contato: http://2016.oarsi.org

mensal
Simponi®: o anti-TNF humano, subcutâneo,
com administração mensal.¹

- ✓ Eficácia e segurança comprovada^{2,3,4}
- ✓ Baixa taxa de reações no local da aplicação^{1,6}
- ✓ Fácil administração⁵

Desenvolvido para a
conveniência do paciente⁵

SIMPONI® Mensal: 50mg,
uma vez ao mês, sempre
no mesmo dia.¹



Referências:

1. Bula de SIMPONI®. Data de publicação no site da ANVISA 16/05/2014. 2. Keystone E et al., Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GOFORWARD Study. Ann Rheum Dis. 2010 Jun;68(6):789-96. INFOC N° 19066176. 3. Combe B et al., Efficacy and safety of golimumab as add-on therapy to disease-modifying antirheumatic drugs: results of the GO-MORE study. Ann Rheum Dis. 2014 Aug;73(8):1477-86. INFOC N° 23740226. 4. Kay J et al., Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2013 Dec 16. INFOC N° 24344160. 5. Schulze-Koops H et al. Factors influencing the patient evaluation of injection experience with the SmartJect autoinjector in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2015 Mar-Apr;33(2):201-8. INFOC No: 25664404.. 6. Kay J, Rahman MU. Golimumab: A novel human anti-TNF-A monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis. Core Evidence 2009;4:159-170. INFOC N°:20694072.

SIMPONI® (golimumabe). Forma farmacéutica e apresentações: Solução injetável de 50 mg/0,5 mL de golimumabe, em embalagem com 1 caneta aplicadora. Conservar sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Proteger da luz. Não congelar. Manter a caneta aplicadora na embalagem original a fim de protegê-la da luz. O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação. **USO SUBCUTÂNEO. USO ADULTO. Indicações:** tratamento da artrite reumatóide (AR) ativa em pacientes adultos, quando a resposta à terapia com medicamento antirreumático modificador da doença (DMARD), incluindo metotrexato (MTX), foi inadequada ou em pacientes adultos não tratados previamente com MTX. SIMPONI® pode ser usado em pacientes previamente tratados com um ou mais inibidor(es) de TNF. SIMPONI®, em combinação com metotrexato, também demonstrou reduzir a taxa de progressão do dano articular, conforme avaliação por raio-X, melhorar a função física e a qualidade de vida relacionada à saúde; tratamento de artrite psoriásica ativa em pacientes adultos, quando a resposta à terapia prévia com DMARD foi inadequada; tratamento da espondilite anquilosante (EA) ativa em pacientes adultos quando a resposta à terapia convencional foi inadequada. **Posologia:** para todas as indicações, SIMPONI® 50 mg é administrado na forma de uma injeção subcutânea uma vez ao mês, sempre no mesmo dia de cada mês. **Contraindicações:** hipersensibilidade à golimumabe ou a qualquer um dos excipientes. **Advertências e precauções:** Houve relatos de infecções bacterianas (incluindo septicemia e pneumonia), micobacteriana (tuberculose), fungica invasiva e oportunistas, até mesmo fatalidades, em pacientes recebendo agentes bloqueadores de TNF, incluindo SIMPONI®. SIMPONI® não deve ser administrado em pacientes com infecção ativa e clinicamente importante. Deve-se ter precaução quando considerar o uso de SIMPONI® em pacientes com infecção crônica ou histórico de infecção recorrente. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição a fatores de risco em potencial para infecção quando apropriado. Os pacientes devem ser avaliados quanto a fatores de risco para tuberculose e testados quanto à tuberculose latente antes do tratamento com SIMPONI®. O tratamento da tuberculose latente deve ser iniciado antes da terapia com SIMPONI®. Ocorreram casos de tuberculose ativa em pacientes tratados com SIMPONI® durante e após o tratamento para tuberculose latente. Os pacientes recebendo SIMPONI® devem ser monitorados rigorosamente quanto aos sinais e sintomas de tuberculose ativa, incluindo pacientes que apresentaram resultado de teste negativo para tuberculose latente, pacientes que estão em tratamento para tuberculose latente, ou pacientes que foram previamente tratados para infecção de tuberculose. O uso de agentes bloqueadores de TNF foi associado com a reativação do vírus da hepatite B em pacientes portadores crônicos. Os portadores crônicos de hepatite B devem ser adequadamente avaliados e monitorados antes e durante o tratamento com SIMPONI®, assim como por vários meses após a sua descontinuação. Não é conhecido o papel potencial da terapia bloqueadora de TNF no desenvolvimento de malignidades. Deve se tomar cuidado ao considerar a terapia bloqueadora de TNF para pacientes com histórico de malignidade, ou quando se considera a continuação do tratamento em pacientes que desenvolvem malignidade; insuficiência cardíaca congestiva; eventos neurológicos; reações hematológicas; reações alérgicas. Vacinas de vírus vivos / Agentes terapêuticos infecciosos: O uso de outros agentes terapêuticos infecciosos, tais como bactérias vivas atenuadas podem resultar em infecções clínicas, incluindo infecções generalizadas. Não é recomendado que agentes terapêuticos infecciosos sejam administrados com SIMPONI®. **Gravidez e lactação:** O golimumabe atravessa a placenta. Após o tratamento com outro anticorpo monoclonal bloqueador de TNF durante a gravidez, o anticorpo foi detectado por até 6 meses no soro de bebês nascidos de pacientes tratadas. Consequentemente, estes bebês podem estar sob risco aumentado de infecção. A administração de vacinas vivas em bebês expostos ao golimumabe no período gestacional não é recomendada durante os 6 meses posteriores à última injeção de golimumabe administrada na gestante. Não se sabe se SIMPONI® pode causar dano ao feto quando administrado em mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade de reprodução. SIMPONI® só deve ser administrado em gestantes se for claramente necessário. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Interações medicamentosas:** não foram realizados estudos de interação medicamentosa específicos com SIMPONI®. A combinação de SIMPONI® com outros medicamentos biológicos usados para tratar as mesmas doenças de SIMPONI®, incluindo anacinra e abatacepte não é recomendada. Vacinas de vírus vivos não devem ser administradas concomitantemente a SIMPONI®. Não foi observado efeito significativo do metotrexato na depuração de SIMPONI® administrado por via intravenosa. Após a administração subcutânea, o uso concomitante de metotrexato resultou em concentrações maiores de SIMPONI® no estado de equilíbrio em pacientes com AR, AP ou EA. No entanto, os dados não sugerem uma necessidade de ajuste de dose de SIMPONI® ou metotrexato. **Reações adversas mais frequentes:** Infecção do trato respiratório superior (nasofaringite, faringite, laringite e rinite), infecções bacterianas (como celulite), infecção do trato respiratório inferior (pneumonia), infecções virais (como gripe e herpes), bronquite, sinusite e infecções fungicas superficiais, abscesso, aumento na alanina aminotransferase, aumento no aspartato aminotransferase, anemia, autoanticorpos positivos, reações alérgicas não-graves, tontura, parestesia, hipertensão, erupção cutânea, alopecia, pirexia, reação no local da aplicação (eritema no local da aplicação, urticária, endurecimento, dor, hematoma, prurido, irritação, parestesia). Superdose: recomenda-se que o paciente seja **monitorado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de efeitos adversos e o tratamento sintomático apropriado seja instituído imediatamente**. Venda sob prescrição médica. Ao persistirem os sintomas o médico deverá ser consultado. **JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA LTDA. MS 1.1236.3405.** Informações adicionais para prescrição: vide bula completa. Esta bula foi atualizada conforme bula padrão aprovada pela ANVISA em 16/05/2014. INFOC 0800.7013017 – www.janssen.com.br - Cód. CCDS0514.

Contraindicações: este medicamento é contraindicado para uso em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **Interações medicamentosas:** a combinação de SIMPONI® com outros medicamentos biológicos usados para tratar as mesmas condições de SIMPONI®, incluindo anacinra e abatacepte não é recomendada.





**SOCIEDADE
PAULISTA DE
REUMATOLOGIA**