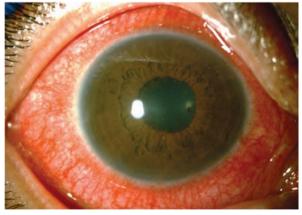
Volume 13 Número 1 Janeiro/Março 2014 ISSN 1809-4635

Paulista de Reumatologia

MANIFESTAÇÕES OCULARES NAS DOENÇAS REUMÁTICAS





Fórum de Debates 2014 em Reumatologia

Agora, em um novo dia da semana: sempre às terças-feiras, às 20 horas

Local: Associação Médica Brasileira – Auditório Nobre "Prof. Dr. Adib Jatene" – Rua São Carlos do Pinhal, 324 – Bela Vista (próximo ao Maksoud Plaza Hotel) – São Paulo – SP.

Estacionamento conveniado: Feller Estacionamentos – Rua São Carlos do Pinhal, 200 – Bela Vista (esquina com a Alameda Joaquim Eugênio de Lima).

Local da confraternização: Avenida Paulista Hotel – Rua São Carlos do Pinhal, 200 – Bela Vista (esquina com a Alameda Joaquim Eugênio de Lima).

Participe e incentive a participação de seus colegas reumatologistas. Após os debates, você é nosso convidado para degustar um ótimo jantar no restaurante do hotel.

PRÓXIMOS ENCONTROS:

- 1 DE ABRIL SANTA CASA
- 6 DE MAIO UNIFESP
- 3 DE JUNHO UNICAMP
- 5 DE AGOSTO HSPE
- 2 DE SETEMBRO HELIÓPOLIS
- 7 DE OUTUBRO UNISA
- 4 DE NOVEMBRO FMUSP





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

1° Tesoureiro: Cristiano Barbosa Campanholo

2ª Tesoureira: Andrea 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, Maria Guadalupe Barbosa Pippa, Paulo Roberto Stocco Romanelli, Marcelo de Medeiros Pinheiro, Rodrigo Luppino Assad, Silvana Brasilia Sacchetti, Virgínia Fernandes Moça Trevisani

Departamento de Reumatologia da Associação Paulista de Medicina

Presidente: Ivone Minhoto Meinão; 1° Secretário: Charlles Heldan de Moura Castro; 2° 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

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

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) 3368-5095 / 3368-4545 www.etceteraeditora.com.br

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO

A nova revista da Sociedade Paulista de Reumatologia

> Dawton Y. Torigoe Sandra H. Watanabe

EDITORIAL

Manifestações oftalmológicas em reumatologia

Virginia Fernandes Moça Trevisani

ARTIGOS DE REVISÃO

Manifestações oculares nas doenças reumatológicas

> Virginia Fernandes Moça Trevisani Tania Fidelix

12 Uveítes e doenças reumatológicas

> Heloisa Nascimento Patrícia Sena Pinheiro de Gouvêa Vieira Mariana Kaori Yasuta

17 Uveíte na artrite idiopática juvenil

> Simone Appenzeller Roberto Marini

21 **Esclerites**

> Heloisa Nascimento Luis Antonio Vieira Consuelo Bueno Diniz Adán

30 Imunobiológicos no tratamento das esclerites: revisão sistemática

> Tania Fidelix Virginia Fernandes Moça Trevisani

39 Toxicidade ocular por cloroquina

Sung Eun Song Watanabe

Rнеима

43 Papel dos receptores da imunidade inata e componentes do inflamassoma na espondilite anguilosante

Natália Pereira Machado

44 Avaliação da capacidade aeróbia e do controle autonômico cardíaco em pacientes com síndrome antifosfolípide primária

Carolina Borges Garcia

46 XX ERA Encontro de Reumatologia Avançada

Programação científica

48 Noticiário

50 Agenda

IMAGENS DE CAPA: (A) Fundoscopia evidenciando padrão de vasculite (aspecto esbranquiçado na parede dos vasos sanguíneos) retiniana. Fonte: Ambulatório de Oftalmologia da EPM/Unifesp. (B) Esclerite difusa. Fonte: Departamento de Oftalmologia da EPM/Unifesp.

APRESENTAÇÃO

A nova revista da Sociedade Paulista de Reumatologia

Ao longo de sua história, a *Revista Paulista de Reumato-logia* passou por diversas modificações em sua forma e conteúdo. Em busca de evolução, mudanças são necessárias, possibilitando agregarem-se novos conceitos.

Nesta gestão da Sociedade Paulista de Reumatologia, após reflexão e análise, optou-se por uma inédita linha editorial. A cada número, um diferente tópico será abordado com profundidade, por profissionais conceituados, que ofertarão toda sua *expertise* para os associados da SPR. Em um único periódico, o conhecimento atualizado e abrangente sobre assuntos de amplo interesse. Contaremos com o auxílio de um editor especialmente escolhido, para auxiliar nesta empreitada. Para este número, foi convidada a Dra. Virginia Fernandes Moça Trevisani, reumatologista reconhecida por sua competência e profissionalismo.

Será mantida a seção Rheuma, com a publicação das teses defendidas nos principais serviços acadêmicos de nosso Estado. É uma forma de divulgar e prestigiar a produção científica de ponta da reumatologia paulista.

O Conselho Editorial da *RPR* conta com a inestimável participação das doutoras Nafice Costa Araújo, Hérica Cristina Barra de Souza, Tatiana Molinas Hasegawa, Fernanda Chaer e Sandra Hiroko Watanabe.

Esperamos que a *Revista Paulista de Reumatologia*, órgão oficial da Sociedade Paulista de Reumatologia, consolide-se como uma importante fonte de informação e consulta para todos os colegas. Que a *RPR* se torne uma verdadeira companheira de cabeceira, estante e consultório.

Aproveitem!



DAWTON Y. TORIGOE Presidente da SPR



SANDRA H. WATANABE Editora da RPR

EDITORIAL

Manifestações oftalmológicas em reumatologia

É com muito orgulho e satisfação que apresento a primeira edição da Revista Paulista de Reumatologia do ano de 2014, que, por uma visão privilegiada do nosso atual presidente, Dawton Yukito Torige, é voltada às manifestações oculares nas doenças reumatológicas.

O envolvimento oftalmológico nas doenças reumáticas é freguente e, em algumas doenças, como a doença de Behçet e a poliangiite granulomatose, pode estar presente em 70% a 80% dos pacientes.

Ocorrem num grande número de doenças reumatológicas diferentes, como doenças autoimunes, vasculites, artrite idiopática juvenil, espondiloartropatias associadas ao HLA-B27, policondrite recidivante e em doenças metabólicas, como a gota.

Podem ser iniciais na apresentação da doença ou aparecerem durante a sua evolução. Também podem ser a única manifestação da doença, como no caso da uveíte HLA-B27 e na poliangiíte granulomatosa. Muitas vezes, não existe associação entre o quadro articular e oftalmológico em termos de gravidade e evolução. Quando iniciais ou como única apresentação da doença, tornam-se um grande desafio diagnóstico, que requer conhecimento, paciência e cautela.

O conhecimento pelos reumatologistas das diferentes formas de inflamações oculares e dos possíveis diagnósticos diferenciais para cada uma delas pode diminuir o tempo para a realização do diagnóstico, melhorar o tratamento, o prognóstico visual, além da sobrevida dos nossos pacientes, visto que algumas lesões oculares expressam a gravidade da doença, tornando-se "a janela" do envolvimento sistêmico.

O tratamento das inflamações oculares também vem mudando nas últimas décadas, e o corticoide, apesar de ainda ser utilizado, vem sendo substituído pelos imunossupressores e pelos imunobiológicos.

Faz parte dos objetivos do reumatologista cuidar da e preservar a VISÃO, um dos sentidos mais importantes para o homem. Este objetivo, contudo, só poderá ser alcancado com o acompanhamento conjunto multidisciplinar com o oftalmologista.

Neste volume da Revista Paulista de Reumatologia abordamos as inflamações oculares, as manifestações oculares das diferentes doenças reumáticas, as características do envolvimento ocular na artrite idiopática juvenil e seu respectivo tratamento, as evidências para o uso dos imunobiológicos nas esclerites e as novas diretrizes de acompanhamento dos pacientes em uso de cloroquina. Espero que gostem e que a revista seja útil na tomada de decisões na prática diária.



VIRGINIA FERNANDES MOÇA TREVISANI

Assistente doutora da disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências e professora da Unifesp, titular da disciplina de Reumatologia da Unisa, voluntária no Setor de Córnea do Departamento de Oftalmologia da Unifesp.

E-mail: vmoca@uol.com.br



Manifestações oculares nas doenças reumatológicas

Virginia Fernandes Moça Trevisani⁽¹⁾, Tania Fidelix⁽²⁾

- 1. Professora titular da disciplina de Reumatologia da Universidade de Santo Amaro (Unisa), assistente doutora da disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo, médica voluntária do Setor de Córnea da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)
- 2. Médica voluntária do Setor de Córnea da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

Endereço para correspondência:

Virginia Fernandes Moça Trevisani. Rua Marie Satze, n. 119, Jardim Marajoara, São Paulo-SP

E-mail para contato:

vmoca@uol.com.br

Em apenas 40% a 50% das inflamações oculares é possível estabelecer o diagnóstico de uma doença sistêmica. A mesma alteração inflamatória ocular ocorre em doenças reumatológicas diferentes e em alguns casos essa pode ser a primeira ou a única manifestação da doença, o que dificulta o estabelecimento do diagnóstico.

As principais inflamações oculares presentes nas doenças reumatológicas são: esclerite (Figura 1), uveíte (Figura 2) e lesão na periferia da córnea (Figura 3).

Nas Tabelas 1, 2 e 3 estão descritas as doenças reumatológicas que apresentam cada uma dessas manifestações oculares⁽¹⁾.



Figura 2 – Lesão na periferia da córnea.



Figura 1 – Esclerite.

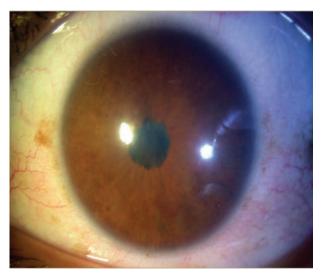


Figura 3 – Uveíte.

Tabela 1 – Principais doenças reumatológicas que podem apresentar esclerite.

Artrite reumatoide

Poliangiite granulomatosa (Wegener)

Lúpus eritematoso sistêmico

Policondrite recidivante

Doenças inflamatórias intestinais

Inflamação ocular associada ao HLA B27

Espondiloartropatias

Cogan

Arterite de células gigantes

Crioglobulinemias

Urticária vasculite

Doença de Behçet

Poliarterite nodosa

Arterite de Takayasu

Tabela 2 – Principais doenças reumatológicas que podem apresentar ceratite ulcerativa periférica.

Artrite reumatoide

Poliangiite granulomatosa (Wegener)

Poliarterite nodosa

Lúpus eritematoso sistêmico

Esclerodermia

Síndrome de Sjögren

Policondrite recidivante

Granulomatose eosinofílica com poliangiite (Churg Strauss)

Arterite temporal

Tabela 3 – Principais doenças reumatológicas que podem apresentar uveíte.

Espondiloartropatias

Artrite idiopática juvenil

Doença de Behçet

Policondrite recidivante

Lúpus eritematoso sistêmico

Poliangiite granulomatosa (Wegener)

Granulomatose eosinofílica com poliangiite (Churg Strauss)

ENVOLVIMENTO OCULAR NAS DOENÇAS REUMATOLÓGICAS

Artrite reumatoide (AR)

O envolvimento ocular na AR geralmente ocorre em pacientes com doença de longa duração, deformidades, presença de nódulos reumatoides, vasculite, fator reumatoide positivo em altos títulos e antipeptídio cíclico citrulinado positivo. Nem sempre existe relação entre a atividade articular e a inflamação ocular. Entre as doenças reumáticas, é a principal causa de esclerite e lesão na periferia da córnea.

As manifestações oftalmológicas mais frequentes da artrite reumatoide são: ceratoconjuntivite seca (30%), episclerite (6%), esclerite (6%), esclerite nodular, esclerite necrotizante, escleromalácia perfurante (endarterite obliterante dos vasos da esclera), lesão na periferia da córnea e nódulos reumatoides episclerais.

A esclerite necrotizante e a lesão ulcerativa na periferia da córnea, quando presentes, refletem envolvimento sistêmico grave e, se não tratadas com imunossupressores, associam-se a elevado índice de mortalidade.

Síndrome de Sjögren primária (SSp)

A síndrome de Sjögren é caracterizada por intensa infiltração linfoplasmocitária, principalmente do epitélio dos tecidos envolvidos, levando à destruição e perda da função secretora. A deficiência de lágrimas predispõe ao desenvolvimento de infiltrados, afinamentos e ulcerações na córnea. Alterações inflamatórias como esclerite, uveíte e ceratite ulcerativa periférica, apesar de não serem frequentes, podem ocorrer no decorrer da doença. Alguns medicamentos podem agravar a secura ocular, entre eles: antidepressivos, vitamina A, isotretinoína, anti-histamínicos, betabloqueadores, diuréticos e escopolamina. O tratamento do envolvimento ocular na SSp é realizado com lubrificação ocular, ciclosporina tópica, fechamento do canal lacrimal e, se necessário, tarsorrafia.

Artrite idiopática juvenil (AIJ)

A manifestação ocular mais frequente na AIJ é a uveíte anterior, que pode anteceder (6% a 20%), ser mais grave e evoluir, independente da artrite. Geralmente assintomática (uveíte branca) na fase inicial, pode retardar o diagnóstico e provocar o aparecimento de complicações. Devido a essas variabilidades, o acompanhamen-

to pelo oftalmologista deve ser constante – a cada três meses, guando o fator antinuclear estiver presente. O envolvimento ocular ocorre principalmente na forma pauciarticular, a mais frequente, em 40% a 50% dos pacientes com AlJ. As meninas são mais acometidas que os meninos, na proporção de 4:1. O pico de incidência é de 1-3 anos. Está associada ao HLA DQA1*0501 e à presença do fator antinuclear em 70% dos pacientes com uveíte. Em estudo recente, observou-se que pacientes com forma poliarticular com fator antinuclear positivo apresentam risco aumentado de desenvolver uveíte, mostrando uma associação forte com a presença do anticorpo antinuclear e não somente com o subtipo da doença. Entre as principais complicações da uveíte da AIJ, estão a ceratopatia em faixa, catarata, glaucoma, edema macular e perda significante da visão, que ocorre em 30% dos casos. Em estudo coorte retrospectivo de 75 pacientes com AlJ e uveíte, o uso de drogas imunossupressoras e imunobiológicos como metotrexato (23 pacientes), ciclosporina (10), micofenolato mofetil (3), infliximabe (2), etanercepte (1), tacrolimus (1) e clorambucil (1) demonstrou redução do risco de hipotonia em 74% (p < 0,002), formação de membrana epiretinal em 86% (p < 0,05), e perda visual no melhor olho em 60% (p < 0,04).

Lúpus eritematoso sistêmico (LES)

A manisfestação ocular mais frequente no LES é a ceratoconjuntivite seca, que ocorre em 25% dos pacientes.

A retinopatia é a causa mais frequente de perda da visão em pacientes com LES e pode incidir em torno de 29% dos pacientes com atividade sistêmica. Existe uma forte associação com envolvimento do sistema nervoso central e envolvimento sistêmico grave. Geralmente, é uma microangiopatia com focos de hemorragias e exsudatos algodonosos. A vasculite de retina subtipo da retinopatia apresenta envolvimento das arteríolas e vênulas e forte associação com anticorpos antifosfolipídios. A histopatologia demonstra alterações fibrinoides e presença de trombos mais que inflamação.

Episclerite, esclerite, conjuntivite, ceratite ulcerativa periférica, epiteliopatia corneana punctata, neurite óptica, envolvimento orbitário e lesão discoide palpebral são diferentes manifestações oftalmológicas do LES, que ocorrem em uma proporção pequena de pacientes.

Espondiloartropatias (HLA-B27)

A uveíte anterior aguda (UAA) é reconhecida como parte do espectro de doenças associadas ao HLA B27 (pelve espondilite anquilosante, artrite psoriásica, artrite reativa e doenças inflamatórias intestinais). Podemos ter apenas a manifestação oftalmológica associada ao HLA B27 sem doença sistêmica evidente.

O risco de um paciente com PEA ou artrite reativa desenvolver uveíte é de 40% e 20%, respectivamente, e na artrite psoriásica, de 7%. Com relação ao quadro clínico, geralmente as uveítes das espondiloartropatias são agudas, recorrentes, unilaterais e podem ocorrer no olho contralateral. Alguns pacientes podem ter evoluções atípicas de forma crônica e envolvimento da esclera e do segmento posterior (vasculite, edema macular, vitrite e papilite). Conjuntivite ocorre em 30% dos pacientes com síndrome de Reiter.

Em geral, o prognóstico visual é bom, porém, complicações como catarata, sinéquias, glaucoma e perda visual podem ocorrer. Redução na recorrência da inflamação uveal pode ser alcançada com o uso de sulfassalazina e de imunobiológicos (antiTNF).

Manifestações oculares em vasculites – ANCA + (poliangiite granulomatosa, poliangiite microscópica e granulomatose eosinofílica com poliangiite (Churg Strauss)

Doença inflamatória ocular é frequente na poliangiite granulomatosa (Wegener) e pode ser a primeira manifestação da doença em 15% dos casos. Envolvimento da órbita unilateral ou bilateral pode ocorrer isoladamente como uma forma limitada ou associado a sinusopatia ou a doença sistêmica. O anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (Anca) pode estar negativo. Proptose e edema palpebral podem ocorrer em decorrência do envolvimento da órbita. Epífora – uma alteração na drenagem das lágrimas - é uma manifestação comum nesses pacientes, pelo envolvimento canicular, do ducto nasolacrimal ou da proptose. Esclerite de qualquer tipo (anterior, posterior, nodular, necrotizante) pode ocorrer, sendo a esclerite necrotizante associada a lesão ulcerativa na periferia da córnea uma forma grave e frequente do envolvimento ocular na poliangiite granulomatosa. O comprometimento vascular da retina e do nervo óptico ocorre em 10% dos pacientes.

Tabela 4 – Manifestações oculares em vasculites – ANCA +

	Poliangiite com granulomatose (Wegener)	Churg Strauss	Poliangiite microscópica
Incidência caso/	8,5	2,4	5,8
milhão/ano			
Anca	90% PR3	40% MPO>>>PR3	70% MPO
Eosinofilia	+/-	-	+
Envolvimento	++++	++	+
oftalmológico			
	Orbital: proptose,	Olho seco,	Nódulos conjuntivais,
	esclerite episclerite, ceratite ulcerativa	oclusão da artéria central da	esclerite, episclerite
	periférica, granulomas na coroide,	retina, esclerite, episclerite	maculopatia multifocal,
	arterite retina		corpos algodonosos

Legenda: PR3 (antiproteinase 3), MPO (antimieloperoxidase).

Na granulomatose eosinofílica com poliangiite (Churg Strauss), as manifestações oculares mais frequentes são ceratoconjuntivite seca e epífora, contudo, o envolvimento dos vasos da retina e da órbita e granulomas conjuntivais são também descritos.

O envolvimento oftalmológico é raramente descrito na poliangiite microscópica. Nódulos conjuntivais são as manifestações mais frequentes (Tabela 4).

Doença de Behçet (DB)

Envolvimento ocular ocorre em 70% dos pacientes com diagnóstico de DB e está associado a alto risco de perda visual após quatro anos do início do processo inflamatório.

A manifestação oftalmológica mais frequente é a uveíte anterior com ou sem hipópion (presença de leucócitos na câmera anterior), mas vasculite com comprometimento arterial e venoso – que resulta em dano progressivo às vezes irreversível da retina e do nervo óptico - pode ocorrer. Nos estágios finais, as principais complicações são catarata, glaucoma e perda visual.

No entanto, as complicações estão diminuindo progressivamente nas últimas décadas, com a utilização de imunossupressores (ciclofosfamida, ciclosporina e azatioprina) e imunobiológicos (antiTNF). A doença de Behçet é a principal causa de doença sistêmica inflamatória que provoca vasculite de retina.

Arterite de células gigantes (arterite temporal)

Na arterite temporal, 25% a 80% estão sujeitos a alteração ocular, que pode ser a manifestação inicial da doença. Perda súbita da visão - neuropatia óptica isquêmica, inflamação da artéria que supre o nervo óptico (36%) e oclusão da artéria central da retina – requer pronto tratamento com corticoterapia. O tratamento diminui o risco de perda irreversível da visão, resultante da neuropatia isquêmica do nervo óptico secundária a vasculite que afeta as artérias que nutrem o nervo.

Arterite de Takayasu

Alterações oftalmológicas ocorrem em 40% dos pacientes com arterite de Takayasu e incluem: anastomoses arteriovenosas na retina, microaneurismas, hemorragias, neovascularização, rubeosis iridis em decorrência da hipertensão arterial ou isquemia ocular devido ao envolvimento das carótidas. Esclerite e episclerite também podem ocorrer.

Policondrite recidivante

Envolvimento ocular surge em 50% dos pacientes com policondrite recidivante, apesar de ocorrerem diversas formas de manifestação ocular. A esclerite difusa anterior recorrente é a mais frequente, incidindo em 41% dos pacientes, seguida pela uveíte anterior, em 25%. A lesão na periferia da córnea e retinopatia são menos prevalentes.

CONCLUSÃO

O conhecimento, pelo reumatologista, das diferentes manifestações oftalmológicas presentes nas doenças reumáticas, o acompanhamento conjunto multidisciplinar do reumatologista e do oftalmologista, a percepção e o pronto tratamento dessas manifestações podem melhorar o prognóstico visual e a sobrevida dos pacientes com doenças inflamatórias reumatológicas.

REFERÊNCIAS

- 1. McCluskey P, Powell RJ. The eye in systemic inflammatory diseases. Lancet. 2004;364:2125-33.
- 2. Hamideh F, Prete PE. Ophthalmologic manifestations of rheumatic diseases. Semin Arthritis Rheum. 2001; 30(4):217-35.
- 3. Jennifer E, Fasika W, Sansay R. KEDHAR, James PD, Douglas AJ. Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis: Incidence of Ocular Complications and Visual Acuity Loss. Am J Ophthalmology. 2007;143:(5)840-6. 2007.
- 4. Neal V. Palejwala & Steven Yeh & Sheila T. Angeles-Han Current Perspectives on Ophthalmic Manifestationsof Childhood Rheumatic Diseases Rheumatol Rep. 2013;15(7): 341. doi: 10.1007/s11926-013-0341-3.
- 5. Palejwala NV, Walia HS, Yeh S. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature. Autoimmune Diseases. 2012(2012); Article ID 290898, 9 pages. http://dx.doi.org/10.1155/2012/290898.
- 6. Braakenburg AM, Rothova A. The clinical characteristics of retinal vasculitis in HLA-B27-positive patients Ocular Immunology and Inflammation 2013; on line.
- 7. Hidalgo SM-FV, Fernández-Melón J, Schlincker A, Bonilla G. Ruiz-Sancho D. Fonseca A. Giión-Baños J. Martín-Mola E. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year. J Rheumatol 2003;30;1277-9.
- 8. Rudwaleit M, Rødevand E, Holck P, Vanhoof J, Kron M, Kary S, Kupper H. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study Ann Rheum Dis. 2009;68:696-701. doi:10.1136/ ard.2008.092585.
- 9. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing

- spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. Arthritis Rheumatol. 2005;52(8):2447-51. DOI 10.1002/art.21197.
- 10. Fernández SM, Hidalgo V, Fernández-Melón J, Schlincker A, Bonilla G. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. J Rheumatol. 2003:30:1277-9.
- 11. Grunwald L, Newcomb CW, Daniel E, Kacmaz O, Jabs DA, Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Suhler EB. Thorne JE, Foster S, Kempen JH, for the Systemic Risk of Relapse in Primary Acute Anterior. Uveitis: Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Cohort. Study Ophthalmology. 2011;118:1911-5.
- 12. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfikakis PP. Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. Semin Arthritis Rheum. 2011;41:61-70.
- 13. Pakrou N, Franzco DS, Leibovitch I. Wegener's granulomatosis: ophthalmic manifestations and management. Semin Arthritis Rheum, 2006;35:284-92.
- 14. Schmidt J, Pulido JS, Matteson EL. Ocular manifestations of systemic disease: antineutrophil cytoplasmic antibodyssociated vasculitis, Curr Opin Ophthalmol. 2011;22:489-95.
- 15. Rosenbaum JT, Jennifer K, Amro A, Choi D. Suhler patientes with retinal vasculitis rarely suffer from systemic vasculitis semin. Arthritis Rheum. 2012;41:859-65.
- 16. Grunwald L, Newcomb CW, Daniel E, Kaçmaz O, Jabs DA, Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Suhler EB, Thorne JE, Foster S, Kempen JH, for the Systemic Risk of Relapse in Primary Acute Anterior Uveitis: Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Cohort Study Ophthalmology. 2011:118:1911-5.
- 17. Sainz de la Maza M, Molina N, Gonzalez-Gonzalez LA, Priyanka P, Tauber J, Foster SC. Clinical Characteristics of a Large Cohort of Patients with Scleritis and Episcleritis. Ophthalmology 2012;119:43-50.

Cite este artigo como: Trevisani VFM, Fidelix T. Manifestações oculares nas doenças reumatológicas. Rev Paul Reumatol. 2014;13(1):7-11.

Apoio financeiro: não contou com financiamento. Conflito de interesses: nenhuma situação.



Uveítes e doenças reumatológicas

Heloisa Nascimento, Patrícia Sena Pinheiro de Gouvêa Vieira, Mariana Kaori Yasuta

Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)

Endereço para correspondência:

Departamento de Oftalmologia, Unifesp/ EPM. Rua Botucatu, n. 821, Vila Clementino, São Paulo, SP

E-mail para contato:

helomn@gmail.com

INTRODUÇÃO

O termo uveíte refere-se à inflamação no trato uveal ocular, que envolve íris, corpo ciliar e coroide (Figura 1). As uveítes são classificadas de acordo com o sítio primário de inflamação, início (súbito ou insidioso), duração (limitada ou persistente, quando apresenta duração maior que três meses), curso clínico (agudo, recorrente ou crônico, quando possui duração de mais de três meses ou recidiva em menos de três meses após interrupção do tratamento), uni ou bilateralidade e etiologia.

A classificação anatômica divide as uveítes em anterior, intermediária, posterior e panuveíte. Na uveíte anterior, o sítio primário de inflamação é a câmara anterior, como irites, ciclites (inflamação do corpo ciliar), iridociclites. Na uveíte intermediária, o sítio primário de inflamação é o vítreo (pars planite). Na uveíte posterior, o sítio primário é

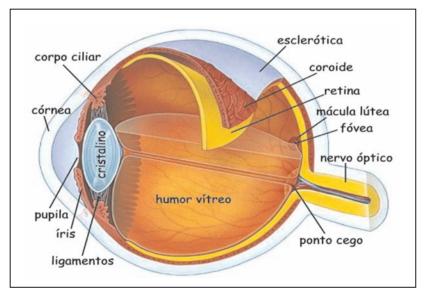
a coroide e/ou retina (coroidite multifocal, focal ou difusa, retinite, retinocoroidite, neurorretinite e vasculite retiniana). Já nas panuveítes, a inflamação envolve câmara anterior, vítreo, retina e coroide, como, a síndrome de Vogt Koyanagi Harada.

Neste artigo serão estudadas as uveítes mais relacionadas com doenças reumatológicas: uveítes anteriores e vasculites retinianas.

UVEÍTE ANTERIOR AGUDA

Quadro clínico

A apresentação típica é início súbito de dor, olho vermelho e fotofobia, podendo estar associada a embaçamento visual. O quadro pode ser uni ou bilateral, com os dois olhos acometidos simultânea ou alternadamente.

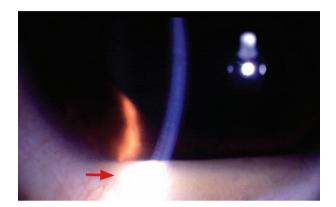


Fonte: http://www.gruporetina.org.br/olho.htm.

Figura 1 – O olho e suas estruturas.

Diagnóstico

Na câmara anterior, há presença de reação inflamatória (células) e proteínas (flare). Quando há muitas células inflamatórias, elas podem se depositar inferiormente na câmara anterior do olho, causando o hipópio (Figura 2). Na córnea, observam-se precipitados ceráticos e, em alguns casos, edema de córnea.



Fonte: Ambulatório de Oftalmologia da EPM/Unifesp. Figura 2 – Precipitado de células inflamatórias na câmara anterior do olho, o denominado hipópio.

Tratamento

O tratamento é basicamente o uso de corticosteroides tópicos, sob a forma de colírios, com o intuito de reduzir a inflamação. A frequência do colírio varia conforme a intensidade da inflamação, podendo ser administrado até de 1/1 hora, com regressão progressiva de acordo com a intensidade da inflamação no segmento anterior do olho. Usualmente, o tratamento de manutenção não é indicado após controle da inflamação. Além dos esteroides, o tratamento também inclui uso de cicloplégicos e midriáticos, cuja função é diminuir a dor (por reduzir o espasmo da musculatura do corpo ciliar), romper sinéquias (aderência indesejável da íris no cristalino, causada pela inflamação ocular) e prevenir formação de novas sinéquias.

As causas mais frequente das uveítes anteriores são as doenças que pertencem ao grupo das artropatias soronegativas (espondilite anguilosante; artrites reativas – como síndrome de Reiter; artrite psoriásica; artrite das enteropatias). A positividade do HLA B27 é uma característica marcante dessas doenças.

UVEÍTE ANTERIOR CRÔNICA

O quadro costuma ser assintomático ou pouco sintomático, com início insidioso, uni ou bilateral, com graus variados de vermelhidão, desconforto e fotofobia ocular.

Artrite idiopática juvenil (AIJ)

O acometimento ocular na AlJ geralmente se manifesta de forma silenciosa, pouco sintomática. Por isso é importante o exame ocular de rotina em todos esses pacientes, principalmente naqueles com maior predisposição para desenvolvimento de uveíte (sexo feminino, forma oligoarticular e ANA positivo). Os sintomas mais comuns são dor leve a moderada, fotofobia e embaçamento visual. Ao exame oftalmológico, observa-se ceratopatia em faixa (Figura 3), precipitados ceráticos, células na câmara anterior, sinéquias posteriores e eventualmente catarata (Figura 4).

Como o paciente é geralmente criança e não apresenta hiperemia ocular, os pais só levam a criança para avaliação oftalmológica quando já apresenta suas principais complicações: ceratopatia em faixa, catarata, glaucoma, debris no vítreo, edema macular, hipotonia e phithisis bulbi (atrofia do bulbo ocular).

O tratamento inicial é local, com colírios de corticosteroides e midriáticos. Casos mais graves exigem o uso de corticosteroides sistêmicos ou perioculares (injeções



Fonte: Ambulatório de Oftalmologia da EPM/Unifesp.

Figura 3 – Ceratopatia em faixa (depósito de cálcio na córnea), que geralmente indica cronicidade do quadro ocular.



Fonte: Ambulatório de Oftalmologia da EPM/Unifesp.

Figura 4 – Ceratopatia em faixa e catarata.

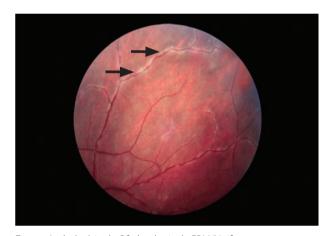
perioculares). Como se trata de um quadro de uveíte crônica, para reduzir as complicações advindas do uso prolongado de corticosteroides pode ser necessário uso de outras drogas, como metotrexato ou agentes biológicos.

VASCULITES RETINIANAS

O envolvimento da parede dos vasos sanguíneos da retina por depósito de células inflamatórias ou imunocomplexos é chamado de vasculite retiniana (Figura 5). A etiologia da vasculite retiniana é variada, podendo ser uma condição idiopática ou associada a doenças infecciosas, neoplásicas ou inflamatórias (Tabela 1).

Diagnóstico

O diagnóstico da vasculite retiniana geralmente é clínico, sendo realizado através do exame de fundoscopia, ou "fundo de olho". Neste, é possível a observação do em-



Fonte: Ambulatório de Oftalmologia da EPM/Unifesp. Figura 5 – Fundoscopia evidenciando padrão de vasculite (aspecto esbranguicado na parede dos vasos sanguíneos) retiniana.

bainhamento (aspecto esbranquiçado e borrado) da parede dos vasos sanguíneos da retina, associado a células inflamatórias no vítreo, edema do disco óptico, edema de retina, dentre outros achados.

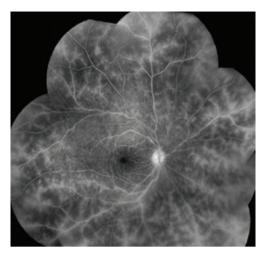
Entretanto, algumas vezes esses sinais são mínimos ou ausentes, denominando-se vasculite subclínica (Figura 6). Esta só pode ser diagnosticada por meio de um exame que avalia a perfusão vascular da retina após injecão de contraste, chamado angiofluoresceinografia. Neste exame, após aplicação de contraste endovenoso (fluoresceína), o examinador observa e registra os vasos da retina através de fotografias consecutivas, que mostram o preenchimento progressivo dos vasos da retina pelo contraste. Através destas fotografias, podemos observar se há extravasamento do contraste através da parede inflamada do vaso retiniano, com impregnação de sua parede, presença de neovasos retinianos (novas formações vasculares, diferentes da anatomia normal da retina, que são finos, frágeis e tortuosos) que provocam extravasamento de contraste, e áreas de isquemia retiniana, representadas pela ausência de contraste nessas áreas. Além disso, podemos avaliar se a vasculite tem predomínio arterial ou venoso. Muitas vezes estes achados estão ausentes ao exame de mapeamento de retina.

Se houver presenca de extravasamento de contraste ao exame de angiofluoresceinografia, isto indica vasculite subclínica e deve ser tratada de acordo com a causa de base. Quando há ausência de perfusão (isquemia) retiniana, os vasos da retina liberam um fator de crescimento vascular endotelial que estimula a formação de novos vasos. Estes neovasos são patológicos e não são capazes de promover nutrição adequada da retina. Além de crescerem no plano da retina, crescem tridimensionalmente em direção ao vítreo e causam uma complicação muito temida da isquemia retiniana, o descolamento tracional de retina. Portanto, se ao

Tabela 1 – Etiologias da vasculite retiniana.

Doenças infecciosas	Doenças oculares	Neoplasias	Doenças sistêmicas
Sífilis	Pars planitis	Síndromes paraneoplásias	Doença de Behçet
Toxoplasmose	Vasculite retiniana idiopática	Linfoma ocular e sistêmico	Lúpus eritematoso sistêmico
Tuberculose	Doença de Eales	Leucemia aguda	Granulomatose com poliangiite
Citomegalovírus	Birdshot		Artrite reumatoide
Herpes Zoster			Poliarterite nodosa
Herpes Simples			Dermatomiosite
			Arterite de Takayasu
			Artropatias soronegativas (HLA B27)





Fonte: Ambulatório de Oftalmologia da EPM/Unifesp.

Figura 6 – Angiofluoresceinografia evidenciando padrão de Vasculite retiniana subclínica, que não é percebida ao exame de fundo de olho (Foto da esquerda), mas evidenciada com a angiofluoresceinografia, através do borramento (impregnação e extravasamento) na parede dos vasos sanguíneos da retina (Foto da direita).

exame de angiofluoresceinografia forem detectadas áreas de isquemia retiniana com formação de neovasos, elas deverão ser tratadas com *laser*. O *laser* destruirá os vasos anômalos e diminuirá a produção de fator de crescimento vascular endotelial. Há medicamentos de aplicação intravítrea que podem inibir o fator de crescimento vascular endotelial.

Devido à possibilidade de acometimento ocular subclínico, os pacientes com vasculites devem sempre ser encaminhados para avaliação oftalmológica regular.

Quadro clínico

A principal queixa do paciente com vasculite é baixa de visão indolor e escotomas (presença de manchas na visão), que coincidem com áreas de isquemia de retina. Se a vasculite evolui com oclusão do vaso sanguíneo retiniano, o paciente pode se queixar de baixa de acuidade visual importante, pois não haverá nutrição da retina correspondente a determinado campo visual.

Investigação etiológica

Para avaliação diagnóstica adequada, devem-se solicitar exames laboratoriais e de imagem (Tabela 2) e, principalmente, realizar anamnese e exame ocular completos. É fundamental, inicialmente, excluir as causas infecciosas.

Tratamento

Após excluídas as causas infecciosas, o tratamento das vasculites baseia-se fundamentalmente no uso de corticoides locais ou sistêmicos e imunossupressores.

Prognóstico

O prognóstico visual depende das complicações secundárias, como acometimento do disco óptico e isquemia da retina.

A seguir, relacionam-se as principais doenças reumatológicas que cursam com vasculite retiniana e suas singularidades, que direcionam o diagnóstico etiológico:

Doença de Behçet

O acometimento ocular é geralmente bilateral e pode ocorrer anos após o surgimento de lesões na pele e mucosas. A uveíte anterior (acometimento do segmento anterior ocular) recorrente é frequente e um terco dos pacientes apresenta hipópio (precipitado de células inflamatórias na câmara anterior do olho), classicamente móvel (muda de posição com alteração da posição da cabeça). A vasculite

Tabela 2 – Investigação da vasculite retiniana.

Hemograma completo

Sorologia para sífilis (VDRL e FTA-ABS)

Sorologia para toxoplasmose, citomegalovírus, vírus das hepatites B e C, HIV

PPD/IGRA/radiografia de tórax em PA e perfil/tomografia computadorizada de tórax

ANA, fator reumatoide, antiCCP

p-anca/c-anca

Anticorpo anticoagulante lúpico/anticorpo anticardiolipina

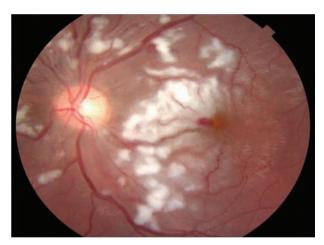
retiniana nestes casos é oclusiva (provoca isquemia retiniana), podendo necessitar de *laser* de retina.

Lúpus eritematoso sistêmico (LES)

Nesta doença há depósito de imunocomplexos na parede dos vasos sanguíneos, com ativação da via do complemento. O acometimento ocular no LES é mais frequente no segmento posterior do olho (retinite lúpica – Figura 7). Outras comorbidades oculares: síndrome de Sjögren, episclerite/esclerite, uveíte anterior, neurite óptica. Geralmente, a atividade inflamatória ocular coincide com a atividade inflamatória sistêmica da doença.

Granulomatose com poliangiite (antiga granulomatose de Wegener)

Manifesta-se principalmente com esclerite necrosante grave (Figura 8), que necessita de introdução rápida de



Fonte: Ambulatório de Oftalmologia da EPM/Unifesp.

Figura 7 – Retinite lúpica, com depósitos algodonosos na retina.



Fonte: Ambulatório de Oftalmologia da EPM/Unifesp.

Figura 8 – Necrose de esclera na Granulomatose com angiite.

imunossupressão sistêmica com corticoide e ciclofosfamida. Em poucos casos, pode apresentar vasculite retiniana.

Artrite reumatoide

Provoca o aparecimento de síndrome de Sjögren; mais raramente, no segmento posterior, manchas algodonosas na retina, além de vasculite retiniana assintomática.

UVEÍTES ANTERIORES E VASCULITES RETINIANAS PARA O REUMATOLOGISTA

- É fundamental a realização periódica de exame ocular nos pacientes com doenças reumatológicas
- Os principais sintomas da uveíte anterior são dor, hiperemia e baixa de acuidade visual. Casos crônicos, porém, podem cursar sem hiperemia ocular.
- Atentar principalmente para as crianças com AlJ oligoarticular e ANA positivo, que apresentam maior predisposição para desenvolver uveíte e necessitam de acompanhamento oftalmológico mais frequente.
- As vasculites no olho podem ser subclínicas; nestes casos, exames de imagem (angiofluoresceinografia) podem ser necessários para diagnóstico e acompanhamento adequados.
- As vasculites sistêmicas podem ou não estar relacionadas a vasculites retinianas.
- É fundamental excluir as causas infecciosas para vasculites retinianas.

REFERÊNCIAS

- 1. American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course – Section 9. Intraocular Inflammation and Uveitis. San Francisco. AAO; 2013-2014.
- 2. Oréfice e Belfort. Atlas Latino-Americano de Uveítes. Aplicativo disponível para iPhone e Ipad em AppleStore,
- 3. Uveítes Clínica e Cirúrgica Texto & Atlas I, II Fernando Oréfice. 2. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2005.
- 4. Uveítes e Oncologia Ocular Coleção do Conselho Brasileiro de Oftalmologia. Fernando Oréfice, Fernando Cesar Abib, José Vital Filho, José Wilson Cursino. 1. ed, set. 2008.

Cite este artigo como: Nascimento H, Vieira PSPG, Yasuta MK. Uveítes e doenças reumatológicas. Rev Paul Reumatol. 2014;13(1):12-6.

Apoio financeiro: não contou com financiamento. Conflito de interesses: nenhuma situação.



Uveíte na artrite idiopática juvenil

Simone Appenzeller⁽¹⁾, Roberto Marini⁽²⁾

- 1. Disciplina de Reumatologia Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)
- Departamento de Pediatria. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Correspondência:

Dra. Simone Appenzeller. Disciplina de Reumatologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, CP 6111 Universidade Estadual de Campinas – Unicamp. CEP 13083-970, Campinas, SP, Brasil

E-mail para contato:

appenzellersimone@yahoo.com

INTRODUÇÃO

A inflamação intraocular da úvea pode ser secundária a trauma, causas infecciosas ou imunológica. Em centros oftalmológicos referenciados, crianças correspondem a 5-10% dos pacientes com uveíte⁽¹⁻²⁾. Incidências anuais de uveíte pediátrica na América do Norte e Europa variam de 4,3 a 6,9/100.000⁽³⁻⁵⁾. A principal causa de uveíte em crianças é a artrite idiopática juvenil (AIJ), responsável por até 75% dos casos⁽⁶⁾. Causas infecciosas são observadas em 5% a 33% dos casos⁽⁵⁾.

Em crianças observamos desafios particulares para o diagnóstico de uveíte. Geralmente as queixas oculares são raras; muitas vezes os pacientes são assintomáticos ou oligossintomáticos, portanto avaliações frequentes são necessárias. A anamnese e o exame ocular também apresentam dificuldades nesta faixa etária⁽³⁾.

A uveíte anterior assintomática insidiosa é a manifestação extra-articular mais frequente na AIJ^(7,8). A ocorrência de uveíte está associada à presença do fator antinúcleo (FAN), idade mais jovem ao diagnóstico (< 6 anos), forma pauciarticular e sexo feminino⁽⁸⁻¹³⁾. A uveíte anterior pode ser detectada em até 20% dos pacientes com AlJ, especialmente em meninas com oligoartrite e FAN positivo⁽⁸⁻¹³⁾. Menos frequentemente (5-10%) a uveíte pode ser observada em pacientes com poliartrite com FR negativo e raramente na AIJ sistêmica⁽⁸⁻¹³⁾. Na maioria dos casos observamos uveíte não granulomatosa com acometimento da câmera anterior.

Outra forma de uveíte observada em crianças é a anterior aguda sintomática, nas quais os pacientes geralmente têm AIJ associada a entesite com HLAB27 positivo, FAN e FR negativos, sendo a maioria do sexo masculino e acima dos dez anos de idade⁽⁸⁻¹³⁾.

As atividades articular e ocular podem ocorrer simultaneamente⁽³²⁾, mas também podemos observar pacientes com atividade ocular na ausência de atividade articular. A presença de uveíte não se relaciona com a evolução articular⁽⁸⁻¹⁵⁾. Geralmente, a uveíte é observada com mais frequência nos primeiros anos da doença, embora tenham sido descritos episódios inicias de uveíte em pacientes com até 20 anos de evolução da doenca(15).

SCREENING DA UVEÍTE

A Academia Americana de Pediatria publicou quidelines para a frequência e avaliação oftalmológica em pacientes com AIJ⁽¹⁶⁾. Idade de início da doença, positividade do FAN, subtipo da AIJ e duração da doença são variáveis importantes para determinar a frequência da avaliação oftalmológica⁽¹⁶⁾. Pacientes com idade menor que seis anos, FAN positivo, oligo ou poliarticulares foram considerados de alto risco para ocorrência de uveíte e devem ser avaliados por oftalmologista a cada 3-4 meses. Pacientes com AIJ sistêmica são considerados de baixo risco e podem ser avaliados anualmente. Todos os demais devem ser avaliados a cada seis meses⁽¹⁶⁾.

TRATAMENTO

O objetivo do tratamento é controlar a inflamação, minimizar as complicações e evitar sua recorrência⁽¹⁷⁾. Preferencialmente a criança deve ser avaliada por uma equipe multiprofissional, incluindo o reumatologista pediátrico e um oftalmologista experiente⁽¹⁷⁾.

O tratamento da uveíte associada a AIJ deve ser realizado em etapas: iniciando-se com colírios esteroidais e midriáticos, progredindo para corticosteroides regionais e sistêmicos, e a seguir para drogas imunossupressoras e biológicos^(6, 17).

CORTICOSTEROIDES TÓPICOS E REGIONAIS (PERI OU INTRAOCULAR)

O tratamento inicial da uveíte anterior geralmente é feito com corticosteroides tópicos, o acetato de prednisolona 1% ou a dexametasona 0,1%. A frequência da aplicação depende do composto, da apresentação e da gravidade da inflamação^(6, 18, 19).

A necessidade de corticosteroide oral e/ou regional depende da resposta ao uso do corticosteroide tópico, da extensão da uveíte (uni ou bilateral, extensão para o segmento posterior) e da presença da inflamação articular ou sistêmica. Glaucoma e catarata são complicações frequentes do uso tópico de corticosteroides em crianças⁽¹⁹⁾.

AGENTES MIDRIÁTICOS E CICLOPLÉGICOS

Midríase e cicloplegia são importantes no tratamento adjuvante da uveíte, pois eles diminuem o espasmo ciliar, reduzem a dor que pode acompanhar o quadro e podem prevenir a formação de sinéquias que interferem na acomodação pupilar⁽¹⁹⁾.

CORTICOSTEROIDES SISTÊMICOS

Corticosteroides sistêmicos são recomendados para doença ocular grave, geralmente bilateral ou para pacientes que não respondem ou apresentam complicações significativas com os agentes tópicos e regionais⁽¹⁹⁾. Prednisona oral (1mg/kg/dia por 2-4 semanas) pode ser utilizada para o controle rápido da inflamação⁽¹⁹⁾.

IMUNOSSUPRESSORES E IMUNOMODULADORES

Tratamento com drogas imunossupressoras e imunomoduladoras deve ser considerado em pacientes com uveíte não responsiva aos corticosteroides, independentemente de apresentar ou não quadro articular concomitante⁽¹⁹⁾.

Metotrexato

Metotrexato (MTX) é a droga modificadora de doença (DMARD) mais frequentemente usada na AIJ⁽¹⁹⁾. Vários estudos têm demonstrado que, além do quadro articular, pode ser utilizada para o controle do quadro ocular⁽²⁰⁻²⁴⁾. A dose é calculada a partir da superfície corporal (m²sc), podendo ser administradas doses orais ou subcutâneas de 7,5 a 30mg/m²sc/semana⁽¹⁹⁻²⁴⁾.

Ciclosporina

Ciclosporina tem sido utilizada como tratamento de segunda linha para uveíte associada a AIJ, sendo eficaz para o controle da inflamação ocular e permitir a redução da dose de corticosteroides orais^(19, 25-27). A dose é de 3mg/kg/dia, dividida em duas tomadas. Sua eficácia parece ser melhor em combinação com outros imunossupressores quando comparada à monoterapia.

Azatioprina

Azatioprina foi utilizada para o controle da uveíte na AIJ, isolada ou em associação com outros imunossupressores. Em estudos retrospectivos, a remissão da uveíte foi observada, após um ano de seguimento, em 13/17 (76,5%) pacientes utilizando azatioprina como monoterapia e em 5/9 (56,6%) pacientes utilizando azatioprina em combinação com outros imunossupressores^(19,27).

Micofenolato mofetil

Séries de casos têm demonstrado a eficácia do micofenolato mofetil para a uveíte na AIJ, com poucos efeitos colaterais^(19, 28).

Clorambucil

Alguns estudos têm demonstrado a eficácia do clorambucil na uveíte refratária associada a AlJ. Seu uso, porém, esteve associado a toxicidades frequentes, principalmente supressão medular, toxicidade gonadal e neoplasia^(29,30).

INIBIDORES DE ANTI-TNF-ALFA

Na literatura encontramos estudos com infliximabe, etanercepte e adalimumabe para a uveíte refratária ao MTX na AIJ^(19, 31-41). Infliximabe na dose de 3-10mg/kg a cada 4-8 semanas^(19,35-38) e adalimumabe na dose 24mg/m²sc a cada duas semanas são consideradas uma opção de tratamento para as uveítes refratárias ao MTX na AIJ^(19, 39, 40), com boa resposta na fase aguda e na fase de manu-

tenção. Etanercepte também tem sido utilizado em doses 0,8 mg/kg/semana^(19,31-33) para o tratamento da uveíte. Há relatos, porém, de menor eficácia quando comparadas ao infliximabe(19, 34).

OUTROS BIOLÓGICOS

Em uveítes refratárias ao MTX e anti-TNF-alfa, o abatacepte tem sido eficaz na indução e manutenção da remissão na dose de 10mg/kg, repetida após 2 e 4 semanas, e seguida mensalmente^(41, 42). O tocilizumabe também tem sido descrito como opção terapêutica eficaz nestes casos (43,44).

REFERÊNCIAS

- 1. Kanski JJ. Shu-Shin GA. Systemic uveitis syndromes in childhood: an analysis of 340 cases. Ophthalmology. 1984; 91:1247-52.
- 2. Tugal-Tutkun I, Havrlikova K, Power WJ, et al. Changing patterns in uveitis of childhood. Ophthalmology. 1996; 103:375-83.
- 3. Paivonsalo-Hietanen T, Tuominen J, Saari KM. Uveitis in children: population-based study in Finland. Acta Ophthalmol Scand. 2000;78:84-8.
- 4. Darrell RW, Wagener HP, Kurland LT. Epidemiology of uveitis. Arch Ophthalmol. 1962;68:100-12.
- 5. Kump Ll, Cervantes-Castañeda RA, Androudi SN, Foster CS. Analysis of pediatric uveitis cases at a tertiary referral center. OPhthalmology. 2005;112:1287-92.
- 6. Holland GN, Stiehm ER. Special considerations in the evaluation and management of uveitis in children. Am J Ophthalmol. 2003;135:867-78.
- 7. Sabri K, Saurenmann RK, Silverman ED, Levin AV. Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis. J AAPOS. 2008;12:539-45.
- 8. Kotaniemi K, Savolainen A, Karma A, Aho K. Recent advances in uveitis of juvenile idiopathic arthritis. Surv Ophthalmol. 2003;48:489-502.
- 9. Edelsten C, Lee V, Bentley CR, et al. An evaluation of baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis and other chronic anterior uveitis in early childhood. Br J Ophthalmol. 2002; 86:51-6.
- 10. Rosenberg AM, Oen KG: The relationship between ocular and articular disease activity in children with juvenile rheumatoid arthritis and associated uveitis. Arthritis Rheum. 1986; 29:797-800.
- 11. Cimaz RG, Fink CW. The articular prognosis of pauciarticular onset juvenile arthritis is not influenced by the presence of uveitis. J Rheumatol. 1996;23:357-9.

- 12. Kotaniemi K, Kotaniemi A, Savolainen A. Uveitis as amarker of active arthritis in 372 patients with juvenile idiopathic seronegative oligoarthritis or polyarthritis. Clin Exp Rheumatol. 2002:20:109-12.
- 13. Edelsten C, Lee V, Bentley CR, et al. An evaluation of baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis and other chronic anterior uveitis in early childhood. Br J Ophthalmol. 2002;86:51-6.
- 14. Rosenberg AM, Oen KG. The relationship between ocular and articular disease activity in children with juvenile rheumatoid arthritis and associated uveitis. Arthritis Rheum. 1986;29:797-800.
- 15. Kotaniemi K. Late onset uveitis in juvenile-type chronic polyarthritis controlled with prednisolone, cyclosporin A and methotrexate. Clin Exp Rheumatol. 1998;16:469-71.
- 16. American academy of pediatrics section on rheumatology and section on ophthalmology: guidelines for ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. Pediatrics. 1993:92:295-6.
- 17. Smith JR. Management of uveitis in pediatric patients: special considerations. Paediatr Drugs. 2002;4:183-9.
- 18. Kwok AK, Lam DS, Ng JS, et al. Ocular-hypertensive response to topical steroids in children. Ophthalmology. 1997;104:2112-6.
- 19. Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, Kopp I, Neudorf U, Niehues T, Baus H, Becker M, Bertram B, Dannecker G, Deuter C, Foeldvari I, Frosch M, Ganser G, Gaubitz M, Gerdes G, Horneff G, Illhardt A, Mackensen F, Minden K, Pleyer U, Schneider M, Wagner N, Zierhut M; German Ophthalmological Society; Society for Childhood and Adolescent Rheumatology; German Society for Rheumatology. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Int. 2012 May;32(5):1121-33.
- 20. Heiligenhaus A, Mingels A, Heinz C, Ganser G. Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti-inflammatory medication.Eur J Ophthalmol. 2007 Sep-Oct;17(5):743-8.
- 21. Foeldvari I, Wierk A. Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis J Rheumatol. 2005 Feb;32(2):362-5.
- 22. Wright T, Cron RQ. Pediatric rheumatology for the adult rheumatologist II: uveitis in juvenile idiopathic arthritis.J Clin Rheumatol. 2007 Aug;13(4):205-10.
- 23. Methotrexate for resistant chronic uveitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. Weiss AH, Wallace CA, Sherry DD.J Pediatr. 1998 Aug;133(2):266-8.

- 24. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. Kalinina Ayuso V, van de Winkel EL, Rothova A, de Boer JH.Am J Ophthalmol. 2011 Feb:151(2):217-22.
- 25. Gerloni V, Cimaz R, Gattinara M, et al. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. Rheumatology (Oxford). 2001;40:907-13.
- 26. Kilmartin DJ, Forrester JV, Dick AD. Cyclosporin A therapy in refractory non-infectious childhood uveitis. Br J Ophthalmol. 1998;82:737-42.
- 27. Goebel JC, Roesel M, Heinz C, Michels H, Ganser G, Heiligenhaus A. Azathioprine as a treatment option for uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. Br J Ophthalmol Br J Ophthalmol. 2011 Feb;95(2):209-13. Thorne JE, Jabs DA, Qazi FA, et al. Mycophenolate mofetil therapy for inflammatory eye disease. Ophthalmology. 2005;112:1472-7.
- 28. Baltatzis S, Tufail F, Yu EN, et al. Mycophenolate mofetil as an immunomodulatory agent in the treatment of chronic ocular inflammatory disorders. Ophthalmology. 2003;110:1061-5.
- 29. Palmer RG, Kanski JJ, Ansell BM. Chlorambucil in the treatment of intractable uveitis associated with juvenile chronic arthritis. J Rheumatol. 1985;12:967-70.
- 30. Miserocchi E, Baltatzis S, Ekong A, et al. Efficacy and safety of chlorambucil in intractable noninfectious uveitis: the Massachusetts eye and ear infirmary experience. Ophthalmology. 2002;109:137-42.
- 31. Reiff A, Takei S, Sadeghi S, et al. Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. Arthritis Rheum. 2001:44:1411-5.
- 32. Reiff A. Long-term outcome of etanercept therapy in children with treatment-refractory uveitis. Arthritis Rheum. 2003;48:2079-80.
- 33. Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, et al. A randomized, placebo controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2005;53:18-23.
- 34. Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. Ophthalmology. 2006;113:2317-23.

- 35. Richards JC, Tay-Kearney ML, Murray K, et al. Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Clin Experiment Ophthalmol. 2005;33:461-8.
- 36. Saurenmann RK, Levin AV, Rose JB, et al. Tumour necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of childhood uveitis. Rheumatology (Oxford). 2006;45:982-9.
- 37. Rajaraman RT, Kimura Y, Li S, et al. Retrospective case review of pediatric patients with uveitis treated with infliximab. Ophthalmology. 2006;113:308-14.
- 38. Kahn P, Weiss M, Imundo LF, et al. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. Ophthalmology. 2006;113:860-4.
- 39. Biester S, Deuter C, Michels H, Haefner R, Kuemmerle-Deschner J, Doycheva D, Zierhut M. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. Br J Ophthalmol. 2007;91:319-24.
- 40. Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P, Latva K, Aalto K, Honkanen V, Lahdenne P. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. Rheumatology (Oxford). 2008;47:339-44.
- 41. Kenawy N, Cleary G, Mewar D, Beare N, Chandna A, Pearce I. Abatacept: a potential therapy in refractory cases of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2011 Feb;249(2):297-300.
- 42. Zulian F, Balzarin M, Falcini F, Martini G, Alessio M, Cimaz R, Cimino L, Zannin ME. Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor alpha refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Jun;62(6):821-5.
- 43. Tsang AC, Roth J, Gottlieb C. Tocilizumab for Severe Chronic Anterior Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis in a Pediatric Patient. Ocul Immunol Inflamm. 2013 Dec 30. [Epub ahead of print.]
- 44. Muselier A, Bielefeld P, Bidot S, Vinit J, Besancenot JF, Bron A. Efficacy of tocilizumab in two patients with anti-TNF-alpha refractory uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2011 Oct;19(5):382-3.

Cite este artigo como: Appenzeller S, Marini R. Uveíte na artrite idiopática juvenil. Rev Paul Reumatol. 2014;13(1):17-20. Apoio financeiro: não contou com financiamento.

Conflito de interesses: nenhuma situação.



Esclerites

Heloisa Nascimento, Luis Antonio Vieira, Consuelo Bueno Diniz Adán

Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)

Correspondência:

Departamento de Oftalmologia, Unifesp/EPM. Rua Botucatu, n. 821, Vila Clementino, São Paulo-SP

E-mail para contato:

helomn@gmail.com

INTRODUÇÃO

Esclerite corresponde a um grupo heterogêneo de doenças, caracterizado por inflamação da esclera, que pode ter como causa infecções sistêmicas ou locais, ou ainda doenças imunologicamente mediadas, síndromes mascaradas decorrentes de infecção ou neoplasia. É uma entidade dolorosa e destrutiva do olho que pode levar a dano estrutural permanente e comprometimento visual. Frequentemente afeta os tecidos circunjacentes à esclera, como episclera, úvea e córnea. Sua incidência varia de 0,08% a 4%. Não apresenta predisposição racial ou geográfica. A esclerite autoimune é a forma mais comum de esclerite. Cerca de 40% dos casos de esclerite estão associados a uma doença sistêmica (um terço dos pacientes com esclerite nodular ou difusa e dois terços dos pacientes com esclerite necrosante), principalmente artrite reumatoide. É uma doença que ainda permanece enigmática. Causada por processo autoimune (microangiopatia localizada mediada por imunocomplexo, ou reação de hipersensibilidade tipo III. O encontro de inflamação crônica granulomatosa, caracterizada por predomínio de macrófagos e linfócitos T, nos achados histopatológicos de biópsias de esclerite, sugere uma disfunção da imunidade celular ou reação de hipersensibilidade tipo IV. Apesar de se tentar demonstrar a presença de antígenos específicos associados aos vasos e ao dano do tecido escleral, ou de se reproduzir mecanismos patogênicos sugeridos em modelos animais experimentais, não se produziram alterações consistentes.

O principal sintoma relacionado à esclerite é a *dor* excruciante, que afeta a qualidade de vida do paciente. É extremamente rara em crianças, ocorre comumente en-

tre a quarta e sexta décadas de vida e é mais comum em mulheres (1,6 $\,^\circ$: 1,0 $\,^\circ$). O impacto econômico é notável, tendo em vista o acometimento visual de pacientes em idade produtiva, a associação a doenças sistêmicas, o tratamento com drogas imunossupressoras e seus efeitos colaterais.

Metade dos casos apresenta comprometimento bilateral durante o curso da doença.

A esclera pode ser dividida em três camadas: a episclera, o estroma escleral e a lâmina fusca. É relativamente avascular, sendo suprida por vasos episclerais e coroidais. Estudos anatômicos microscópicos e ultramicroscópicos demonstram na sua constituição densos feixes de colágeno (dos tipos I, III, IV, V, VI e VIII), poucas fibras elásticas, poucos fibroblastos e moderada quantidade de material amorfo (proteoglicanos e glicoproteínas). As células, fibroblastos e as enzimas degradadoras por eles secretadas (colagenases, elastases, proteoglicases e glicoproteinases) têm papel crítico na síntese e organização dos elementos da matriz proteica.

A biossíntese de colágeno pelos fibroblastos esclerais é um processo complexo e consiste de vários fenômenos intracelulares específicos. Culturas de fibroblastos esclerais produzem componentes do sistema complemento (C1, C2 e C4) e expressam antígeno humano leucocitário (HLA). Os fibroblastos esclerais também estão envolvidos no *turn over* do tecido conectivo local. E, embora o mecanismo preciso da degradação dessa matriz e sua reposição ainda não esteja totalmente esclarecido, as enzimas degradadoras dos componentes da matriz, as metaloproteinases e outras proteases (elastases, proteoglicanases) também envolvidas no processo são sintetizadas pelos

próprios fibroblastos esclerais, e também por células inflamatórias, como neutrófilos e macrófagos.

Alguns estudos identificaram genes de matriz extracelular como agrecan, versican, metaloprotease 2 e 3, entre outras, em escleras de humanos e camundongos. Enquanto os proteoglicanos têm papel na fibrilogênese, muitos componentes esclerais, como ácido hialurônico, agrecan e tenascina-C, podem ser transformados, por mediadores inflamatórios, em autoantígenos reconhecidos pelo sistema imune e células apresentadoras, via receptores toll-like (TLR).

QUADRO CLÍNICO

O início da esclerite geralmente é gradual, com duração de dias. A maioria dos pacientes queixa-se de dor, que piora à noite e pode despertá-los durante o sono.

A dor pode irradiar para face e cabeça ou para o lado envolvido e há dor à palpação do globo ocular. A esclera inflamada tem cor violácea mais bem observada à luz natural. Os vasos inflamados cruzam-se, aderem-se à esclera e não podem ser movimentados por um cotonete. Edema de esclera e episclera são comuns ao exame biomicroscópico. Pode ser classificada anatomicamente (anterior e posterior) (Tabela 1) e de acordo com a aparência da inflamação escleral (Figuras 1, 2 e 3).

É muito importante diferenciar a esclerite da epiesclerite, uma entidade benigna, autolimitada, indolor à palpação e pouco sintomática, que causa leve hiperemia ocular. A instilação de colírio de fenilefrina a 2,5% provoca o desaparecimento da hiperemia relacionada à epiesclerite. Portanto, este é um teste útil na diferenciação das duas condições.

Episclerite

Benigna Autolimitada Superficial 20 a 50 anos

X

Esclerite

Alta morbidade 40% associada a doenças sistêmicas Requer tratamento sistêmico urgente 40 a 60 anos

Baseado em Sainz de la Maza M et al. Severity of scleritis and episcleritis. Ophthalmology 2012;119:43-50.

38,5% dos pacientes com esclerite têm doença associada

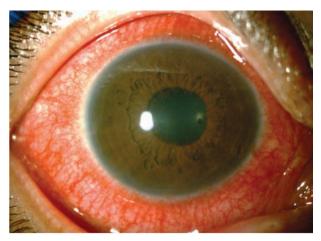
24,8%, doença do tecido conectivo e vascutite 9,6%, doença infecciosa 1,4%, miscellanea

Baseado em Sainz de la Maza M et al. Severity of scleritis and episcleritis. Ophthalmology 2012;119:43-50.

Tabela 1 – Classificação e prevalência das esclerites.

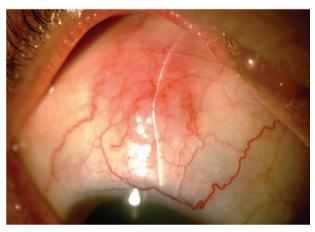
Localização	Subtipo	Prevalência (%)
Esclerite anterior	Esclerite difusa	40
	Esclerite nodular	44
	Esclerite necrosante	14
	Com inflamação	(10)
	Sem inflamação (scleromalacea peforans)	(4)
Esclerite posterior		2

Baseado em American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course – Section 9. Intraocular Inflammation and Uveitis. San Francisco. AAO; 2013-2014.



Fonte: Departamento de Oftalmologia da EPM/Unifesp.

Figura 1 – Esclerite difusa.



Fonte: Departamento de Oftalmologia da EPM/Unifesp.

Figura 2 – Esclerite nodular.



Fonte: Departamento de Oftalmologia da EPM/Unifesp.

Figura 3 – Esclerite posterior.

ESCLERITE NECROSANTE

A esclerite necrosante é a forma mais grave de esclerite. Dos pacientes afetados, 60% desenvolve complicações oculares e sistêmicas, 40% apresenta perda de visão e uma minoria morre prematuramente devido a complicações da vasculite.

ESCLERITE NECROSANTE COM INFLAMAÇÃO

Pacientes com esclerite necrosante com inflamação tipicamente apresentam dor severa. Geralmente, uma pequena área de inflamação é observada inicialmente, com as bordas da lesão mais inflamadas que o centro. Nos casos mais graves, uma área avascular esbranquiçada é observada. Sem tratamento, evolui posteriormente até o equador e circunferencialmente até que todo o globo esteja acometido. Perda tecidual severa pode acontecer se o tratamento não for imediato e adequado. A esclera pode apresentar coloração azulada devido ao seu afinamento, que deixa transparecer a coroide subjacente (Figura 4).

ESCLERITE NECROSANTE SEM INFLAMAÇÃO (SCLEROMALACIA PERFORANS)

Esta forma de esclerite é conhecida por este nome, pois, apesar de apresentar inflamação, o quadro clínico é distinto das outras formas de esclerite. Não há dor, nem vermelhidão, tampouco edema. A *scleromalacia perforans* acomete tipicamente pacientes com artrite reumatoide de longa data. Conforme a doença progride, ocorre afinamento da esclera e o tecido escuro subjacente torna-se visível. A perfuração espontânea é rara, mas esses olhos podem romper com traumas mínimos (Figura 5).

ESCLERITE POSTERIOR

A esclerite posterior pode ocorrer de forma isolada ou acompanhando a esclerite anterior. Os pacientes apresentam dor, dor à palpação e movimentação, proptose, baixa acuidade visual e, ocasionalmente, alteração da motilidade ocular extrínseca. O diagnóstico pode ser difícil na ausência de sinais de esclerite anterior. Exames de imagem, como ultrassonografia (USG) ocular, modos A e B, podem ser úteis no diagnóstico. Muitas vezes a investigação sistêmica é negativa (Figuras 6 e 7).



Fonte: Departamento de Oftalmologia da EPM/Unifesp.

Figura 4 – Evolução de esclerite necrosante com inflamação associada à vasculite poliangeíte granulomatosa (Wegener) (período de evolução – quatro meses com terapia imunossupressora adequada).



Fonte: Departamento de Oftalmologia da EPM/Unifesp.

Figura 5 – Esclerite necrosante sem inflamação.





Fonte: Atlas Latino Americano de Uveíte – Oréfice/Belfort 2013. Figura 6 – Esclerite posterior com ultrassonografia ocular, modo B, demonstrando nódulo com 6,8 mm de diâmetro anteroposterior, na região das 5 h.



Fonte: Departamento de Oftalmologia da EPM/Unifesp. Figura 7 – USG ocular em paciente com esclerite posterior demonstrando acúmulo de fluido no espaço subtenoniano (sinal do Tinvertido).

ESCLERITE INFECCIOSA

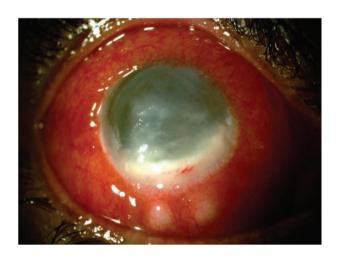
Apesar de rara, a esclerite infecciosa ocorre em aproximadamente 5%-10% de todos os casos. Entretanto, devido à similaridade na apresentação clínica, é frequentemente conduzida como autoimune, no início do quadro, o que piora o prognóstico visual, tanto pelo retardo no tratamento, quanto pela natureza agressiva dos agentes etiológicos. Os fatores predisponentes são as cirurgias oculares, mais comumente, cirurgia do pterígio, excisão de tumores conjuntivais, cirurgia de catarata, cirurgias vitreorretinianas e cirurgias de glaucoma. Bactérias, vírus e fungos são os agentes etiológicos, sendo Pseudomonas aeruginosa, sem dúvida alguma, a causa mais comum e os fungos responsáveis pelos casos de pior prognóstico (Figura 8). Na Índia, as infecções bacterianas, incluindo M. tuberculosis, continuam a ser uma causa importante de esclerite. Na Coreia, um estudo revelou que 43% dos casos de esclerite anterior tinham cirurgia ocular, principalmente excisão de pterígio. Já nos EUA e na Europa, a frequência de esclerite infecciosa pós-cirúrgica vem caindo. Os pacientes portadores de esclerites infecciosas apresentam quadro similar ao de pacientes com esclerites autoimunes (olho vermelho e dor), entretanto, costumam ter idade mais avançada. Fora isso, a presença de úlceras e abscessos esclerais, além de história de cirurgia ocular pregressa (mesmo que de longa data) ou traumatismo, pode direcionar para o diagnóstico.

Alguns microrganismos são conhecidos como agentes em algumas vasculites (poliarterite nodosa e crioglobulinemia) que podem estar associadas a esclerites, como os vírus das hepatites B e C.

O vírus varicela-zóster é a causa mais frequente de esclerite viral e geralmente produz, associado, um quadro de ceratite e iridociclite. O envolvimento escleral focal ou difuso pode ser visto tanto no estágio vesicular, precoce da doença, quanto dois a três meses mais tarde.

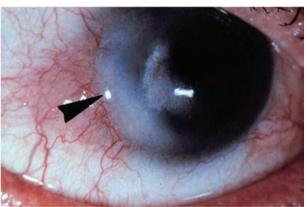
COMPLICAÇÕES DA ESCLERITE

As complicações da esclerite são frequentes e incluem ceratite periférica (37%), afinamento escleral (33%), uveíte (30%), glaucoma (18%) e catarata (7%) (Figura 9).



Fonte: Departamento de Oftalmologia da EPM/Unifesp. **Figura 8** – Ceratoesclerite infecciosa por *Pseudomonas aeruginosa*.







Fonte: Atlas Latino Americano de Uveíte – Oréfice/Belfort 2013. **Figura 9** – Acometimento da córnea periférica em casos de esclerite.

DIAGNÓSTICO DIFFRENCIAL

Sempre excluir causas infecciosas!

Infecciosas

Sífilis

Tuberculose

Herpes-zóster

Doença de Lyme

Doença da arranhatura do gato

Hanseníase

Pseudomonas

Autoimunes

Sarcoidose

Artrite reumatoide***

Lúpus eritematoso sistêmico Espondiloartropatias soronegativas Vasculites (granulomatose com poliangiite, poliarterite nodosa, arterite de células gigantes)

Outras

Metabólica: gota Trauma

TRATAMENTO

As esclerites infecciosas devem ser tratadas segundo a causa de base (Figura 10). As esclerites não infecciosas devem ser avaliadas em relação à presença ou ausência de necrose (Figura 11) e tratadas da seguinte forma:

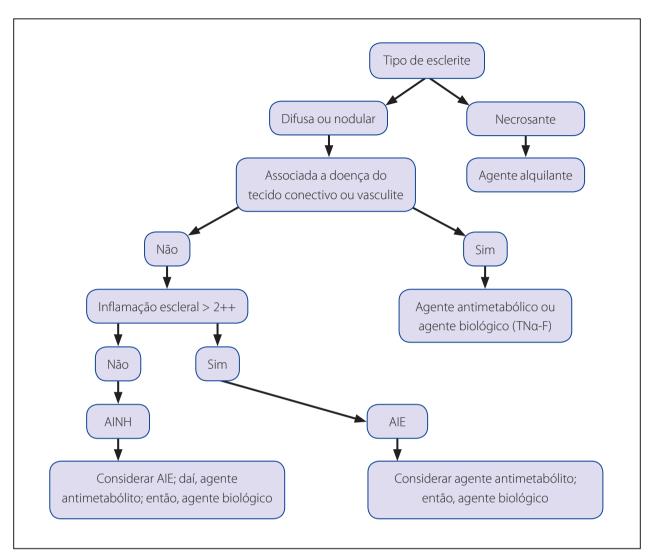
- Anti-inflamatórios não esteroidais: esclerites não necrosantes, casos leves
- Corticoesteroides
 - Tópicos: casos leves ou como tratamento de caráter adjuvante
 - Locais: injeções subconjuntivais ou subtenonianas para esclerites não necrosantes
 - Sistêmicos: oral ou pulsoterapia. Tratamento de escolha
- Terapia imunomoduladora
 - Antimetabólitos: metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetil
 - Inibidores do calcineurin: ciclosporina
 - Agentes citotóxicos: ciclofosfamida para granulomatose com poliangiite e poliarterite nodosa
 - Agentes biológicos: anti-TNF (infliximabe e adalimubabe)

ESCLERITE PARA O REUMATOLOGISTA

O colágeno da cartilagem articular difere do colágeno escleral, pois seu principal constituinte (cerca de mais de 60% do peso seco da cartilagem) é colágeno tipo II,

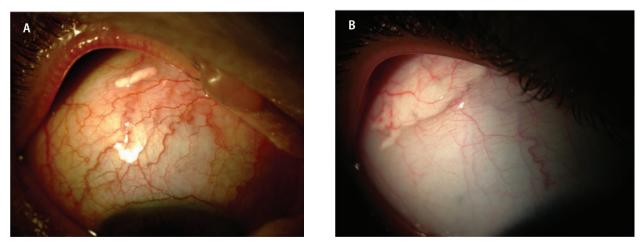
enquanto a matriz extracelular dos ligamentos, tendões e ossos é principalmente composta por colágeno tipo I, semelhante ao da esclera. Na doença artrítica, o colágeno tipo II é desnaturado pela ação das colagenases (MMP-1, -8, -13, -14). Um estudo recente identificou a MMP-14 como o principal regulador das propriedades destrutivas dos sinoviócitos reumatoides. Fora isso, produtos do metabolismo do colágeno tipo II têm sido utilizados como marcadores da resposta terapêutica a drogas na doença artrítica. Em 70% dos pacientes portadores de artrite reumatoide, foram identificados autoanticorpos anticolágeno Tipo II. Entretanto, ainda não se determinou se os autoanticorpos direcionados aos colágenos esclerais são prevalentes nos pacientes com esclerite, assim como seu papel na patogênese e na progressão da doença.

- O principal sintoma relacionado à esclerite é a dor;
- Quarenta por cento das esclerites apresentam doenças sistêmicas associadas;
- A artrite reumatoide é a principal doença sistêmica relacionada à esclerite;
- A esclerite necrosante é uma entidade extremamente grave, com risco de perda de visão, e que pode estar relacionada à granulomatose com poliangiite e requer tratamento imediato;
- O acompanhamento conjunto com oftalmologista é essencial para monitorar a resposta ao tratamento.



Fonte: modificado de Sainz de La Maza M et al. Scleritis Therapy. Ophthalmology. 2012;119:51-8.

Figura 10 – Sugestão para tratamento apropriado de pacientes com esclerite.



Fonte: Departamento de Oftalmologia da EPM/Unifesp.

Figura 11 – Injeções locais de corticoides. (A) implante de liberação lenta de dexametasona. (B) Injeção de acetato de triancinolona.

RFFFRÊNCIAS

- 1. American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course - Section 9. Intraocular Inflammation and Uveitis San Francisco AAO: 2013-2014
- 2. de la Maza MS, et al. Severity of scleritis and episcleritis. Ophthalmology. 2012;119:43-50
- 3. de la Maza M, Molina N, Gonzalez-Gonzalez LA, Tuaber J, Foster S. Scleritis Therapy. Ophthalmol. 2012;119:51-8.
- 4. de la Maza M, Tauber J, Foster CS. The Sclera. Second edition; New York, NY: Springer; 2012.
- 5. McCluskey P. Fundamentals of clinical ophthalmology Scleritis. First edition; London: BMJ Books; 2001.
- 6. Nussenblatt RB. Uveitis: fundamentals and clinical practice. Pennsylvania: Mosby; 2004.
- 7. Ramenaden RE, Raiji VR. Clinical characteristics and visual outcomes in infectious scleritis: a review. Clinical Ophthalmology. 2013;7:2113-22.

- 8. Oréfice F. Uveíte: clínica e cirúrgica. 2. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica: 2008.
- 9. Oréfice & Belfort. Atlas Latino-Americano de Uveítes. Aplicativo disponível para iPhone e Ipad em AppleStore, 2013.
- 10. Wakefield D, et al. Scleritis: Immunopathogenesis and molecular basis for therapy, Progress in Retinal and Eye Research (2013); http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres. 2013.02.004.

Cite este artigo como: Nascimento H, Vieira LA, Adán CBD. Esclerites. Rev Paul Reumatol. 2014;13(1):21-9.

Apoio financeiro: não contou com financiamento.

Conflito de interesses: nenhuma situação.



Imunobiológicos no tratamento das esclerites: revisão sistemática

Tania Fidelix⁽¹⁾, Virginia Fernandes Moça Trevisani⁽²⁾

- 1. Reumatologista, MD, médica voluntária do Setor de Córnea da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)
- 2. Reumatologista titular da disciplina de Reumatologia de Santo Amaro (Unisa) e assistente doutora da disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)

Correspondência:

Tania Fidelix. Rua Marie Satze, n. 119, Jardim Marajoara, São Paulo-SP

E-mail para contato:

tsafidelix@uol.com.br

RESUMO

A esclerite é uma patologia ocular potencialmente agressiva, principalmente quando há retardo no diagnóstico e tratamento adequados. Pode-se dizer que o oftalmologista consegue antecipar o diagnóstico de doenças tão sérias como a poliangeíte granulomatosa (Wegener) apenas pelo aspecto da lesão ocular.

Não há ensaio clínico randomizado controlado por placebo que teste tratamentos para esclerites não infecciosas. Os tratamentos descritos até o momento se restringem, na maioria das vezes, ao uso de imunossupressão, igualmente sem amparo de estudos randomizados. O uso de alguns imunossupressores pode ser lesivo a alguns sistemas orgânicos e levantamos a possibilidade de ampliar a opção terapêutica para os produtos biológicos que tanto têm mostrado sucesso nas doenças inflamatórias reumáticas.

Para tanto, realizamos uma busca nas bases de dados Medline, Embase, Central, Lilacs, para avaliar os resultados de tratamentos com imunobiológicos nas esclerites não infecciosas.

INTRODUÇÃO

Aproximadamente 39 milhões de pessoas no mundo são cegas e pelo menos 246 milhões de pessoas têm déficits visuais importantes ou doenças progressivas que potencialmente podem levar à cegueira, incluídos no grupo de baixa visão⁽¹⁾.

Embora as principais causas de cegueira e déficits visuais sejam atribuídos à catarata e ao glaucoma, sabe-se que podem ser decorrentes da demora no diagnóstico e tratamento de patologias inflamatórias como esclerites e uveítes.

As doenças inflamatórias oculares severas, como as esclerites e as uveítes, afetam pessoas jovens, durante os anos mais produtivos de sua vida. Embora este fato seja reconhecido, não existe estudo que avalie o custo econômico dessas doenças na comunidade. Há estudos de custo relativos a doenças inflamatórias reumáticas, que são por muitas vezes acompanhadas de doenças inflamatórias oculares, particularmente a artrite reumatoide associada a esclerite. Os custos diretos e indiretos relativos à artrite reumatoide nos Estados Unidos alcançam a cifra de 39,2 bilhões de dólares anuais. São maiores quanto maior a duração da doença e quanto maior o número de comorbidades⁽²⁾.

A esclerite é causada por edema e infiltração inflamatória da esclera. Pode causar, se não for tratada a tempo, déficits visuais e perda ocular.

Acomete indivíduos na quarta à sexta década de vida e é mais prevalente em mulheres, sem predomínio de raça.

Em 50% dos casos é associada a doenças inflamatórias crônicas como artrite reumatoide e poliangiite granulomatosa (Wegener), podendo ser a manifestação inicial destas doenças.

Ela é classificada em anterior ou posterior, esta última mais incomum, porém mais difícil de diagnosticar.

A esclerite anterior pode ser classificada em difusa, nodular, necrotizante com inflamação e necrotizante sem inflamação (escleromalácia perfurante)(3).

Entre 5% e 10% dos pacientes tem esclerite infecciosa (sífilis, herpes simples e herpes-zóster). Quarenta por cento tem uma doença reumática associada e 50% não tem qualquer condição associada⁽⁴⁾.

As doenças autoimunes inflamatórias que mais se associam a esclerites são artrite reumatoide e vasculites do espectro do Anca⁽⁵⁾.

INFLAMAÇÃO NA ESCLERITE

Em geral, não se pode obter tecido da esclera em fases agudas iniciais da doença devido ao risco de piora clínica e complicações. Contudo, através de análise de espécimes teciduais disponíveis de episclera, conjuntiva ou de olhos enucleados de casos severos, pode-se obter dados importantes para a patogênese da lesão escleral.

Em estudo que analisou tecido de olhos com esclerite em doença autoimune associada, a maioria das células inflamatórias corou células B CD20 (43%) e grande número de macrófagos CD68 positivos (35%).

No grupo de doença idiopática inflamatória, a maioria das células foram macrófagos CD68+ e células T CD3+(23%), com 17% de células B CD20 e 7% células T CD8+. O estudo concluiu que os tipos celulares predominantes no infiltrado inflamatório crônico das severas esclerites crônicas são células B CD20+ e macrófagos⁽⁶⁾.

A destruição tecidual no tecido escleral na esclerite necrotizante, em particular, provém da ação de metaloproteinases (MMP). Na esclera destes indivíduos, células como linfócitos T, macrófagos e fibroblastos têm expressão de MMP-3, MMP-9 e TIMP-1. Os inibidores de metaloproteinases (TIMP) regulam a ação das metaloproteinases e deste equilíbrio depende a destruição ou não do epitélio escleral. Citocinas como TNF-alfa e IL-1-alfa atuam nesta interação, tanto ativando MMP como TIMP, por mecanismos ainda não estabelecidos^(7,8).

Doenças inflamatórias reumáticas associadas a esclerites traduzem a complexidade do mecanismo imune na fisiopatogenia da doença.

O fenótipo de artrite reumatoide que mais se associa à esclerite é o HLA-DRB1, com fator reumatoide e anti-CCP positivos. Estes pacientes têm doença articular mais agressiva e maior morbidade cardiovascular. Dado

às similaridades do infiltrado inflamatório na sinóvia reumatoide e no tecido escleral, estas doencas podem ter imunopatogênese análoga⁽⁵⁾.

OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento da esclerite nas suas mais variadas formas são: a preservaçãoo da visão, o alívio dos sintomas e a manutenção da qualidade de vida do paciente. O tratamento não pode prejudicar a doença subjacente e devem ser avaliados os riscos de efeitos colaterais e interações dos medicamentos empregados.

A importância da precocidade do tratamento, o emprego de novas estratégias e novos medicamentos têm transformado a terapêutica das doenças inflamatórias oculares nos últimos tempos.

O objetivo principal é a manutenção da visão e a indução de rápida remissão.

Na reumatologia, com o advento dos medicamentos biológicos, a era do treat to target prevê a utilização de índices de avaliação de atividade da doença de forma a tornar o paciente e o médico conscientes do momento ideal de alterar o tratamento⁽⁹⁾. A utilização de escores de atividade, como proposto por Mc Kluskey em 1991⁽¹⁰⁾, poderia aperfeiçoar a terapia com a busca de índices de remissão de doença bem definidos, e permitir a comparação de resultados de terapia entre os grupos de doentes tratados com medicamentos diversos.

Mais recentemente, Sen⁽¹¹⁾ propôs um escore de mais fácil realização, 0 a 4 baseado no grau de processo inflamatório da esclera. De todo modo, é importante saber que o objetivo principal do tratamento é que ele seja o mais precoce possível e que o alvo seja a ausência ou menor atividade medida por índice apropriado e reprodutível.

IMUNOBIOLÓGICOS

Buscou-se com este trabalho avaliar a terapia com imunobiológicos na esclerite, visto que o tratamento com corticoesteroides e imunossupressores está por demais consolidado.

A terapia biológica teria lugar em casos refratários à terapia com imunossupressão (ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetil, ciclosporina) ou em pacientes que, por algum razão, não podem utilizar essas terapias. O grupo de estudos Site (Systemic Immunotherapy for Eye Diseases) publicou recentemente o resultado da observação clínica do tratamento com imunossupressão nas doenças inflamatórias oculares. Dentre os imunossupressores, os melhores índices de resposta em relação ao efeito poupador de corticoesteroide foi alcançado com a ciclofosfamida (60,5% em 12 meses), embora seja o imunossupressor que possui maiores riscos de efeitos colaterais⁽¹²⁾.

Com o objetivo de consolidar as informações disponíveis na literatura em relação ao tratamento das esclerites com imunobiológicos, elaboramos uma estratégia de busca nas bases de dados Medline, Lilacs e Embase (Quadro 1).

Não há ensaios clínicos realizados com biológicos no tratamento da esclerite. Todos os relatos e séries de casos publicados totalizaram 71 pacientes em uso de agentes anti-TNF (infliximabe, adalimumabe, etanercepte, certolizumabe) e anti-CD-20 (rituximabe).

A grande maioria dos casos utilizou infliximabe.

ANTI-TNF-ALFA

O primeiro ensaio clínico utilizando anti-TNF data de 1993⁽¹³⁾. Nos últimos 20 anos, após a clonagem da citocina TNF, iniciou-se o *boom* das citocinas, com o entendimento subsequente dos processos biológicos, incluindo inflamação, imunidade e proliferação celular. A utilização desses medicamentos na artrite reumatoide foi o marco para a observação de que a doença inflamatória pode ser controlada com o bloqueio de proteínas dominantes na cascata de produção de citocinas do processo inflamató-

rio. Nos anos subsequentes, não só a artrite reumatoide como também a artrite psoriásica, a espondilite anquilosante, a doença de Chron, a retocolite ulcerativa e a artrite idiopática juvenil têm tido seus tratamentos modificados por esta nova estratégia⁽¹⁴⁾. Há hoje no Brasil cinco anti-TNFs aprovados para uso em doenças inflamatórias reumáticas: infliximabe (Remicade), adalimumabe (Humira), certolizumabe (Cymzia), etanercepte (Embrel) e golimumabe (Simponi).

Infliximabe

Quarenta e sete pacientes em 19 publicações utilizaram infliximabe para tratamento de esclerite de variadas causas (Tabela 1).

Na maioria dos casos utilizaram-se doses de 5 mg/kg, mas o protocolo de aplicação nem sempre utilizou esquema recomendado para a artrite reumatoide. Houve uma tendência de melhor resposta nas infusões mensais. O infliximabe já se mostrou eficaz nas primeiras infusões e raramente houve necessidade de manutenção de terapia além de 12 meses, como costuma ocorrer em doenças inflamatórias reumáticas. Em 47 casos relatados na literatura, 16 eram esclerites idiopáticas, 20 eram acompanhantes de doenças inflamatórias de origem variada e 11 acompanhavam quadro de artrite reumatoide. A medicação teve de ser interrompida em um caso por tuberculose, um caso por herpes-zóster, um caso por reação alérgica e um caso por reação lúpus-like.

"Scleritis" [Mesh] AND (("infliximab" [Supplementary Concept] OR "infliximab" [All Fields]) OR ("TNFR-Fc fusion protein" [Supplementary Concept] OR "TNFR-Fc fusion protein" [All Fields] OR "etanercept" [All Fields]) OR ("adalimumab" [Supplementary Concept] OR "adalimumab" [All Fields]) OR ("certolizumab pegol" [Supplementary Concept] OR "certolizumab pegol" [All Fields] OR "certolizumab" [All Fields]) OR ("golimumab" [Supplementary Concept] OR "golimumab" [All Fields]) OR ("abatacept" [Supplementary Concept] OR "abatacept" [All Fields]) OR (anti [All Fields]) OR ("rituximab" [Supplementary Concept] OR "rituximab" [All Fields]) OR (anti [All Fields]) OR (anti [All Fields]) OR (anti [All Fields]) OR ("receptors" [All Fields]) OR (anti [All Fields]) OR (anti [All Fields]) OR ("receptors" [All Fields]) OR ("tumor "[All Fields]) AND "necrosis" [All Fields] AND "factor" [All Fields]) OR "tumor necrosis factor receptors" [All Fields] OR ("tnf" [All Fields]) AND "receptor" [All Fields]) OR "tnf receptor" [All Fields]) OR (anti [All Fields]) OR (anti [All Fields]) OR (anti [All Fields]) OR ("biological therapy" [MeSH Terms]) OR ("biological" [All Fields]) OR "biological therapy" [All Fields]) OR "bio

Quadro 1 – Estratégia de busca nas bases de dados Medline, Lilacs e Embase.

Tabela 1 – Esclerites e infliximabe.

AUTOR/ANO	IDADE/SEXO	Diagnóstico	IMT- final	DESFECHO
Aeberli/2002 ⁽¹⁵⁾		Cogan	_	Resolução
		Ceratoesclerite	Pred	Resolução +TB
Sen/2009 ⁽¹⁶⁾	43/M	Cogan	Pred	Melhora
	28/F	HLAB27+	0	Resolução
	21/F	HLAB27+	Pred	Melhora
	55/F	Wegener	0	Resolução
	34/M	Idiopática		Não respondeu
Doctor/2010 ⁽¹⁷⁾		Chron/AR	Sirulimus/MMF	Resolução
		Chron/AR	MMF/AZA	Resolução
		AR	MMF	Resolução
		Chron/AR	MTX	Resolução
		Chron	0	Resolução
		AR	MTX	Resolução
		Idiopático	0	Resolução
		Idiopático	0	Resolução
		Idiopático	0	Resolução
		Behçet	0	Resolução
Oh, 2009 ⁽¹⁸⁾	11/F	AlJ	0	Resolução
Jabbarvand, 2010 ⁽¹⁹⁾	60/F	PR	0	Resolução
Murphy, 2004 ⁽²⁰⁾	78/F	Idiopática	_	Interrompeu – reação alérgica
	50/F	Wegener	Pred/ MMF	Resolução
	41/F	Idiopática	Pred/MMF	Resolução
	56/M	AR	Pred	Resolução
Ashok, 2005 ⁽²¹⁾	51/F	AR	Pred/MTX	Resolução
Cazabon, 2005 ⁽²²⁾	45/F	PR	0	Resolução
El Shabrawi, 2005 ⁽²³⁾	75/M	Wegener	Pred/AZA	Resolução
Atchia, 2006 ⁽²⁴⁾	60/M	AR	Pred/AZA	Resolução
Sobrin, 2007 ⁽²⁵⁾	44/M	EA HLAB27+	Pred/Leflunomide	Resolução
	56/M	Artrite Reativa	0	Resolução
	60/F	AR	MTX	Melhora
	63/F	AR	0	Resolução
	63/M	PR		Resolução
	48/F	Idiopática	Pred/MMF	Melhora – reação lúpus- <i>like</i>
	54/F	Idiopática	0	Resolução
	66/M	Idiopática	0	Resolução
	28/M	Idiopática	0	Resolução
	33/F	Chron	MMF/Sirolimus	Melhora

Continua >>

>> Continuação

Tabela 1 – Esclerites e infliximabe.

AUTOR/ANO	IDADE/SEXO	Diagnóstico	IMT- final	DESFECHO	
Weiss, 2007 ⁽²⁶⁾	13/F	Idiopática	0	Resolução	
Ahn, 2009 ⁽²⁷⁾	65/F	Idiopática	0	Resolução	
	73/M	Idiopática	0	Resolução	
	52/F	Idiopática	0	Resolução	
Esparza, 2009 ⁽²⁸⁾	65/F	AR	MTX	Resolução	
Ashok, 2005 ⁽²⁹⁾	51/F	AR	MTX	Resolução	
Sassa, 2012 ⁽³⁰⁾	65/F	AR	Pred/MTX	Resolução	
Morarjia, 2012 ⁽³¹⁾	75/M	Wegener	0	Resolução	
Huynh, 2008 ⁽³²⁾	62/F	A.Psoriásica	0	Resolução	
Medina, 2010 ⁽³³⁾	77/F	AR	0	Resolução	
Smith, 2001 ⁽³⁴⁾	78/F	AR	Pred	Resolução	

Legenda: IMT = imunoterapia; AR = artrite reumatoide; EA = espondilite anguilosante; M = homem; F = mulher; MMF = micofenolato de mofetil; ZA = azatioprina; 0 = sem tratamento; MTX = metotrexato; PR = policondrite recivivante; A. psoriásica = artrite psoriásica; Pred = prednisona.

Adalimumabe

Sete casos descritos foram tratados por adalimumabe e podem ser vistos na Tabela 2. Todos os casos responderam com o esquema posológico de doença inflamatória, ou seja: 40 mg em injeção subcutanea a cada 14 dias.

Certolizumabe

Apenas um relato de caso em artrite reumatoide e esclerite alérgico a infliximabe e não respondeu a etanercepte e obteve sucesso no controle da esclerite e da artrite reumatoide com certolizumabe (200 mg a cada 14 dias)(37).

Etanercepte

A literatura relata, ao contrário de outros agentes anti-TNF-alfa, efeitos adversos no emprego de etanercepte na doença inflamatória ocular⁽³⁸⁻⁴¹⁾. Sendo o etanercepte um agente anti-TNF com mecanismo de ação diferente (ele é antirreceptor solúvel do TNF), acredita-se que este seja o motivo de se ter cautela em seu emprego ante sintomatologia ocular associada a doença reumatológica de base. Gaujoux-Viala⁽⁴²⁾ relata, em 2012, três casos de esclerite em pacientes em vigência de etanercepte para tratamento de artrite reumatoide. Na revisão de literatura feita pelo autor, 42 casos de inflamação ocular foram relatados, mais frequentemente em artrite reumatoide, sendo a uveíte a principal manifestação, muitas vezes sem acometimento ocular prévio. Trata-se do chamado efeito paradoxal, que se traduz pelo efeito desencadeante de doença ou evento para o qual o medicamento anti-TNF deveria oferecer proteção. Assim, já foram relatados surgimento de psoríase, doença de Chron e exacerbação de uveíte. No entanto, num trabalho prospectivo realizado

Tabela 2 – Esclerites e adalimumabe.

Autor/ano	Idade/sexo	Diagnóstico	IMT final	Desfecho
Huyin ⁽³²⁾	27/F	Artrite psoriásica	Metotrexato	Resolução
	58/F	Artrite psoriásica	Metotrexato/prednisona	Resolução
Wieringa 2013 ⁽³⁵⁾		Artrite reumatoide	0	Resolução
		Artrite reumatoide	0	Resolução
		Idiopática	0	Resolução
		Idiopática	0	Resolução
Restrepo 2010 ⁽³⁶⁾	46/M	Artrite reumatoide	Metotrexato/prednisona	Resolução

em 2001, Reiff⁽⁴³⁾ descreveu dez crianças portadoras de AlJ (artrite idiopática juvenil) e uveite crônica ativa refratária a MTX e/ou ciclosporina. As crianças submetidas a etanercepte, 0,4 mk/kg em duas aplicações na semana por três meses, mostraram melhora do quadro ocular. Apenas um caso dos 18 olhos apresentou exacerbação do quadro.

Anti-CD20

Rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (parte humano, parte murino) anti-CD20. CD20 é uma molécula de superfície encontrada apenas em células B maduras, portanto, ausente nas células progenitoras da medula ou pré-B. Portanto, o tratamento com rituximabe atinge apenas células B maduras circulantes ou teciduais. Desta forma, a repopulação de células B maduras é possível, e o nível de imunoglobulinas não é alterado por não interferência com as células plasmáticas maduras. O uso do rituximabe era restrito à oncologia (linfomas não Hodgkin) e se estendeu à artrite reumatoide e outras condições autoimunes. Tem sido relatada sua ação em doenças inflamatórias oculares, com frequência comparável ao infliximabe.

Na Tabela 3 estão relacionados os relatos de caso, até o momento, no tratamento de esclerites pelo rituximabe.

Discussão

A literatura é restrita apenas a relatos de caso, o que nos mostra a incerteza em relação ao uso destes medicamentos para as doenças inflamatórias oculares.

Em 2010, um ensaio clínico randomizado foi publicado comparando o rituximabe à ciclofosfamida na indução do tratamento de vasculites ANCA + (poliangiite granulomatosa ou granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica). O obietivo do trabalho era assegurar um tratamento com menores riscos aos doentes, ante o envolvimento renal de todos os participantes. O que se observou, porém, foi a não superioridade do rituximabe em relação à ciclofosfamida nas vasculites graves Anca associadas⁽⁵¹⁾.

Observamos, assim, a ausência de aplicação de parâmetros de classificação dos quadros de esclerite quanto à gravidade e intensidade do acometimento e ausência de detalhes na classificação da doença controlada, o que torna a interpretação dos resultados dos tratamentos pouco esclarecedora. Ainda vemos o uso de corticoterapia em oftalmologia demasiadamente amplo e duradouro, o que pode comprometer o paciente, predispondo-o ao surgimento de outras morbidades, como diabetes melito, hipertensão e osteoporose, assim como o agravamento da própria morbidade ocular (catarata e glaucoma). Por-

Tabela 3- Esclerites e rituximabe

Autor/ano	Idade/sexo	Diagnóstico	IMT final	Desfecho
Simab, 2005 ⁽⁴⁴⁾	60/F	Sjögren primário	MMF	Resolução
Cheung, 2005 ⁽⁴⁵⁾	21/F	Wegener	Ciclofosfamida	Resolução
Kurz, 2009 ⁽⁴⁶⁾	57/M	Idiopático	MMF	Resolução
	27/F	AR	MTX/Pred	Resolução
laccheri, 2010 ⁽⁴⁷⁾	55/M	AR	MTX	Resolução
Onal, 2008 ⁽⁴⁸⁾	32/M	Wegener	0	Resolução
Taylor, 2009 ⁽⁴⁹⁾	44/M	Wegener	0	Resolução
	35/M	Wegener	AZA	Resolução
	42/M	Wegener	MMF	Resolução
	52/F	Wegener	0	Resolução
	45/F	Wegener	0	Resolução
	67/F	Wegener	AZA	Resolução
Suhler, 2008 ⁽⁵⁰⁾		Idiopatico	NCT00415506	Não melhora
		Idiopático	NCT00415506	Resolução
Friedlin, 2007 ⁽⁵¹⁾	57/M	Wegener	Pred	Resolução

F = mulher; M = homem; MTX = metotrexato; Pred = prednisona; AZA = azatioprina; MMF = micofenolato mofetil; NCT = registro ClinicalTrials.gov.

tanto, salienta-se a necessidade de acompanhamento multidisciplinar do paciente, particularmente quando da necessidade de introdução de imunossupressor e/ou imunobiológico.

Biológicos em investigação

Os medicamentos relacionados a seguir já provaram sua eficácia em doença inflamatória sistêmica, mas permanecem sob investigação para uso em doença inflamatória ocular. O racional para seu uso sempre deveria ser baseado no potencial em antagonizar a citocina-chave no processo inflamatório da esclerite ou outro acometimento ocular pertinente.

Anti-IL-6

Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal contrarreceptor de interleucina 6. Foi comprovada sua eficácia até o momento para artrite reumatoide e artrite idiopática juvenil, particularmente quando há refratariedade a anti-TNFs. O seu uso em doença inflamatória ocular tem sido apenas em casos de artrite idiopática juvenil associada a uveíte⁽⁵²⁻⁵³⁾.

Abatacepte

Abatacepte é uma proteína de fusão solúvel, que se liga como CTLA4 à molécula de coestimulação CD-80/CD-86. Esta ligação impede a transdução de sinal ao CD-28 e estimulação da célula T. Da mesma forma, seu uso em doença ocular tem sido restrito aos casos de AIJ em relatos de casos, provando eficácia com mínimos efeitos adversos⁽⁵⁴⁾.

Anakinra

Anakinra é um antagonista de receptor de IL-1 que bloqueia a ligação de IL-1-alfa e IL-1-beta a seu receptor. É efetivo na moderada a severa artrite reumatoide, além de efetiva também nas síndromes autoinflamatórias (55).

O FUTURO

Muitas outras terapias biológicas teriam potencial para o tratamento da doença inflamatória ocular. Ainda não existem, porém, relatos de caso associados à esclerite.

Natalizumabe (anti-integrina-alfa-4), ustekinumabe (anti-IL-23/IL-12) e tofacitinibe (uma pequena molécula inibidora de JAK-kinase aprovada para tratamento de artrite reumatoide) são eficazes no tratamento de doenças inflamatórias e por isso provavelmente podem ser benéficos na doença inflamatória ocular⁽⁵⁶⁾.

CONCLUSÃO

Os modificadores da resposta biológica têm grande potencial para tratamento da esclerite. Atualmente, não há amparo da literatura suficiente para seu emprego em doença ocular isolada. No caso de falência de múltiplas drogas, contudo, os biológicos são uma boa opção para o tratamento da esclerite recalcitrante. É fundamental que se estabeleça parâmetros de estadiamentos da doença ocular e então se desenhem estudos para comparar diferentes tratamentos.

REFERÊNCIAS

- 1. Global data on visual impairments, 2010. World Health Organization 2012. (www.who.int). Correspondence to: Silvio P. Mariotti, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva, Switzerland.
- 2. Jacobs P, Bissonnette R, Guenter IC. Socioeconomic burden of immunemediated inflammatory diseases - focusing on work productivity and disability. J. Rheumatol. 2011;Supp. 88: 55-61.
- 3. Watson PG, Hayreh SS. Scleritis and episcleritis. Br J Ophthalmology. 1976;60:163-91.
- 4. Akpek EK, Thorne JE, Qazi FA, Do DV, Jabs DA. Evaluation of patients with scleritis for systemic disease. Ophthalmology. 2004;111:501-6.
- 5. Wakefield D, Di Girolamo N, Thurau S, Wildner G, Mc-Cluskey. Scleritis: Immunopathogenesis and molecular basis for therapy. Progress in Retinal and Eye Research. 2013:35:44-62.
- 6. Usui Y, Parikh J, Gto H, Rao NA. Immunopathology of necrotizing scleritis. Br J Ophthalmol. 2008;92:417-9.
- 7. Di Girolamo N, Tedia N, Lloyd A, Wakefield D. Expression of matrix metalloproteinases by human plasma cells and B lymphocytes. Eur J Immunol. 1998;28:1773-84.
- 8. Seo KY, Lee HK, Kim EK, Lee JH. Expression of tumor necrosis factor alpha and matrix metalloproteinase-9 in surgically induced necrotizing scleritis. Ophthalmic Res. 2006; 38:66-70.
- 9. Turchetti G, Smolen JS, Kavanaugh A, Braun J, Pincus T, Bombardieri S. Treat-to-target in rheumatoid arthritis: clinical and pharmacoeconomic considerations. Clin Exp Rheumatol. 2012;30(4 Suppl73).
- 10. McKluskey PJ, Wakefield D, Penny R. Prediction of response to treatment in patients with scleritis using a standardized scoring system.Aust. N Z J Ophthalmol.1991;19:211-5.
- 11. Sen HN, Sangave AA, Golgstein DA, et al. A stardardized grading system for scleritis. Ophthalmology. 2011;118:768-71.
- 12. Rachitskaya A, Mandelcorn ED, Albini TA. An update on the cause and treatment of scleritis. Current Opinion in Ophthalmology. 2010;21:463-7.

- 13. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Katsikis P, Brennan FM, Walker J, Bijl H, Ghrayeb J, Woody JN Treatment of rheumatoid artrhritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis α . Arthritis Rheumatol. 1993:36:1681-90.
- 14. Feldmann M. Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. Nat Rev Immunology. 2002;2:364-71.
- 15. Aeberli D, Stefan Oertle, Mauron H, Reichenbach S, Jordi B, Villiger PM. Inhibition of the TNF pathway: use of infliximab and etanercept as remission inducing agentes in cases of therapy-resistant cronic inflammatory disorders. Swiss Med Wkly. 2002;132:414-22.
- 16. Sen HN, Sangave A, Hammel K, Levy-Clarke G, Nussenblatt RB. Infliximab for the treatment of severe scleritis. Can J Ophthalmol. 2009;44:e9-12.
- 17. Doctor P, Sultan A, Syed S, Christen W, Bhat P. Infliximab for the treatment of refractory scleritis Br J Ophthalmol. 2010;94:579-83.
- 18. Oh JY, Kim MK, Wee WR. Treating refractory scleritis with infliximab. Jpn J Ophthalmol. 2009; 53:286-7.
- 19. Jabbarvand M, Fard MA. Infliximab in a patient with refractory necrotizing scleritis associated with relapsing polychondritis. Ocular Immunol Inflamm. 2010;18:216-7.
- 20. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, David Makanjuola D, Andrews PA, Jayne D.Tumor necrosis fator blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. Ophthalmology. 2004;111:352-6.
- 21. Ashok D, Ayliffe WH, Kiely, PD. Necrotizing scleritis associated with rheumatoid arthritis: long-term remission with highdose infliximab therapy. Rheumatology. 2005;44: 950-95.
- 22. Cazabon S, Over K, Butcher J. The successful use of infliximab in resistant relapsing polychondritis and associated scleritis. Eye. 2005;19:222-4.
- 23. El-Shabrawi. Anti-TNF alpha therapy in chronic necrotizing scleritis resistant to standard immunomodulatory therapy in a patient with Wgener's granulomatosis. Eye. 2005;19:1017-8.
- 24. Atchia, II, Kidd CE, Bell RW. Rheumatoid arthritis-associated necrotizing scleritis and peripheral ulcerative keratitis treated successfully with infliximab. Journal of clinical rheumatology. 2006;12:291-3.
- 25. Sobrin L, Kim EC, Christen W, Papadaki T, Letko E, Foster CS. Infliximab therapy for the treatment of refractory inflammatory disease. Ophthalmol. 2007;125:895-900.
- 26. Weiss K, Rieger R, Keitzer R, Pleyer U. Sucssessfull infliximab treatment of posterior scleritis in a 13-year-old child refractory to other immunosupressive. Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007;245:1735-7.
- 27. Ahn SJ, Oh JY, Kim MK, Wee WR. Treating refractory scleritis with infliximabe. Jpn J Ophthalmol. 2009;53:267-87.

- 28. Esparza RH, Díaz EA. Infliximab treatment in a case of rheumatoid scleromalacia perforans Reumatismo. 2009;6: 212-5.
- 29. Ashok D, Ayliffe MH, Kiely W. Necrotizing scleritis associated with rheumatoid arthritis: long-term remission with high-dose infliximab therapy. Rheumatology. 2005; 44:950-1.
- 30. Sassa, Y, Kawano Y, Yamana T, Mashima T, Ishibashi T. A change in treatment from etanercept to infliximab was effective to control scleritis in a patient with rheumatoid arthritis. Acta Ophthalmologica. 2012;90:e161-2.
- 31. Morarjia J, Joshia L, Netzera OT, Lightmana S, Taylora, SRJ. Combined infliximab and rituximab in necrotising scleritis. Case Report Ophthalmol. 2012;3:286-90.
- 32. Huynh N. Biologic Response Modifier Therapy for psoriatic ocular inflammatory disease. Ocular Immunoloy and Inflammation. 2008;16:89-93.
- 33. Medina GMA, Domínguez JG, Villaverde GR, Álvarez ER. Infliximab para el tratamento de la escleritis anterior necrosante associada a artritis reumatoide seropositiva. MedClin(Barc). 2010;134:234-6.
- 34. Smith JR, Levinson RD, Holland GN, Jabs DA, Robinson MR, Whitcup SM, et al. Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease. Arthritis & Rheumatism. 2001;45:252-7.
- 35. Wieringa WG, Wieringa JE, Ten NH, Dam-van Loon, Los Ll. Visual Outcome, Treatment Results, and Prognostic Factors in Patients with Scleritis. Ophthalmology. 2013;120:379-
- 36. Restrepo JP, Molina MP. Successful treatment of severe nodular scleritis with adalimumab. Clin Rheumatol. 2010; 29:559-61.
- 37. Tlucek PS, Stone DU. Certolizumab Pegol therapy for rheumatoid arthritis-associated scleritis. Cornea. 2012;31:90-1.
- 38. Le Garrec J, Marcelli C, Mouriaux F. Can tumor necrosis fator inhibitors induce sclero-uveitis? French J Fr Ophthalmol. 2009:511:e1-6.
- 39. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis fator inhibitors cause uveitis? A registry-based study. Arthritis Rheum. 2007;56:3248-52.
- 40. Cobo-Ibanez T, del Carmen Ordonez M, Munoz-Fernandez S. Madero-Prado R. Martin-Mola E. Do TNF-blockers reduce or induce uveitis? Rheumatology. 2008;47:731-2.
- 41. Coates LC, McGonagle DG, Bennett AN, Emery P, Marzo-Ortega. Uveitis and tumour necrosis factor blockade in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2008;67:729-30.
- 42. Gaujoux-Viala C, Gianpietro C, Gaujoux T, Hang-Korng EA, Prati C, Orcel P, Wendling D, Lioté F. Scleritis. A Paradoxical Effect of Etanercept? J Rheumatol. 2012;39:233-9.

- 43. Reiff A,Takei S, Sadeghi S, Stout, Shaham B, Bernstein B, Gallagher K, Stout T. Etanercept therapy in children with treatment resistente uveitis. Arthritis and Rheum. 2001:44:1411-5.
- 44. Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Nolle B, Ai M, Gross WL.Treatment of refractory anterior scleritis in primary Sjögren's syndrome with rituximab. Ann Rheum Dis. 2005:64:1087-8.
- 45. Cheung CMG, Murray Pl. Successful treatment of Wegener's granulomatosis associated scleritis with rituximab. Br J Ophthalmology. 2005;89:1529.
- 46. Kurz PA, Suhler EB, Choi D, Rosenbaum JT. Rituximab for treatment of ocular inflammatory disease. A series of four cases. Br J Ophthalmol. 2009;93:546-8.
- 47. laccheri B, Androudi S, Bocci EB. Rituximab treatment for persistente scleritis associated with rheumatoid arthritis. Ocular Immunology and Inflammation. 2010;18:223-5.
- 48. Onal S, Kazokoglu H, Koc A, Yavuz S. Rituximab for remission induction in a patient with relapsing necrotizing scleritis associated with limited Wegener's granulomatosis. Immunol Inflamm. 2008;16:230-2.
- 49. Taylor SR, Salama AD, Joshi L, Pusey CD, Lightman SL. Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum. 2009;60:1540-7.
- 50. Suhler EB, Lim LL, Pasadhika, Sharma SK, Kur. Investigative Ophthalmology and visual Science. ARVO-E abstract 1119. Rituximab in the treatment of refractory scleritis and noninfeccious orbitary inflammation: Preliminary Results From a Phase I/II Prospective, Randomized, Dose-Ranging Pilot Study. 2008; Clinical Trials.gov Identifier: NCT00415506.

- 51. Freidlin J, Wong IG, Acharya N. Rituximab treatment for peripheral ulcerative keratitis associated with Wegener. Br J Ophthalmology. 2007;91:1414.
- 52. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010;363:221-32.
- 53. Tappeiner C, Heinz C, Ganser G, Heiligenhaus A. Is tocilizumab an effective option for treatment of refratory uveitis assiciated with juvenile idiopathic arthritis? J Rheumatol. 2012;39:1294-5.
- 54. Muselier A, Bielefeld P, Bidor S, et al. Efficacy of tocilizumab in two patients with anti-TNF-alpha refractory uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2011;19:382-3.
- 55. Kenaway N, Cleary G, Mewar D, et al. Abatacept: a potential therapy in refractory cases of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2011;249:297-300.
- 56. Yao Q, Furst DE. Autoinflammatory diseases: an update of clinical and genetical aspects. Rheumatology. 2008;47:946-
- 57. Beardsley RM, Suhler EB, Rosenbaum JT, Lin P. Pharmacotherapy of scleritis: current paradigms and future directions. Expert Opin Pharmacother. 2013;14(4):411-24.

Cite este artigo como: Fidelix T, Trevisani VFM. Imunobiológicos no tratamento das esclerites: revisão sistemática. Rev Paul Reumatol. 2014;13(1):30-8.

Apoio financeiro: não contou com financiamento. Conflito de interesses: nenhuma situação.



Toxicidade ocular por cloroquina

Sung Eun Song Watanabe

Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)

Correspondência:

Departamento de Oftalmologia, Unifesp/EPM. Rua Botucatu, n. 821, Vila Clementino, São Paulo-SP

E-mail para contato:

helomn@gmail.com

INTRODUÇÃO

A retinopatia tóxica por cloroquina pode causar perda visual irreversível, e a maioria dos casos é assintomática até o estágio avançado da doença.

Muitos medicamentos sistêmicos apresentam efeito tóxico no olho e na reumatologia a cloroquina se destaca por seu baixo custo, alta eficácia e dificuldade no diagnóstico precoce da toxicidade retiniana.

O difosfato de cloroquina e o sulfato de hidroxicloroquina são derivados da 4-aminoquinolona usados originalmente como antimaláricos e, posteriormente, em outras doenças, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e doenças do tecido conectivo. Apesar de descritos para ambos os fármacos, a hidroxicloroquina apresenta menor severidade e risco para toxicidade ocular(1,2,3,4).

Os efeitos colaterais oculares descritos são depósitos corneal, caratata, neurite, alteração da acomodação, retinopatia e uveíte. Os achados de maior destague, contudo, são depósitos corneais, por serem os mais frequentes e assintomáticos, e a retinopatia, devido à gravidade e irreversibilidade da perda visual^(5,6,7).

Apesar de rara, ainda não há tratamento para a retinopatia tóxica por cloroquina. Assim, os reumatologistas e oftalmologistas devem atuar em conjunto para minimizar o efeito nocivo da medicação.

FISIOPATOGENIA

O mecanismo do efeito tóxico na retina ainda não foi totalmente esclarecido. Estudos sugerem ligação com melanina presente no epitélio pigmentado da retina e tecido uveal, que por sua vez explicaria o efeito tóxico mesmo após a suspensão do medicamento. Outros citam comprometimento do funcionamento dos lisossomos e do sistema imune^(8,9).

A alteração retiniana ocorre na camada do epitélio pigmentado da retina e, posteriormente, na camada dos fotorreceptores (cones e bastonetes) e células ganglionares, localizados principalmente na região central da retina denominada mácula⁽¹⁰⁾

FATORES DE RISCO

O risco de desenvolver a toxicidade ocular aumenta com a duração do tratamento, idade e dosagem cumulativa. Estudos apontam incidência de 1% após 5-7 anos de tratamento com hidroxicloroquina ou dosagem cumulativa de 1000 q^(10,11).

A recomendação inicial de cálculo da dosagem pelo peso corpóreo foi substituída na prática pela dosagem habitual de 250 mg/dia para difostato de cloroquina (ou < 3,5 - 4,0 mg/kg) e 400 mg/dia de hidroxicloroquina (ou 5-7mg/kg/dia), hoje consideradas seguras, exceto para indivíduos de baixa estatura ou peso(11,12).

A alteração da função hepática e renal também é considerada fator de risco para desenvolver retinopatia tóxica, por serem o fígado e os rins locais de depósito, junto com o baço e os pulmões, e por permitirem liberação lenta da medicação⁽¹¹⁾.

AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA

Ainda não há padronização do acompanhamento oftalmológico dos usuários de cloroquina e hidroxicloroquina. A Academia Americana de Oftalmologia (AAO) recomenda uma avaliação inicial previamente ao uso de medicação para afastar doenças oculares preexistentes e que possam contraindicar o tratamento. Nesta avaliação incluiu-se medida da acuidade visual, mapeamento de retina, retinografia e campimetria(11,12).

Durante o tratamento, a AAO sugere acompanhamento anual após cinco anos de medicação, embora outros fatores de risco devam ser considerados para determinar o momento de iniciar a avaliação anual do quadro retiniano.

O exame de fundo de olho com pupila dilatada não deve ser usado como exame padrão para avaliar retinopatia tóxica. Ele não apresenta sensibilidade e especificidade suficientes para detecção precoce da doença.

A campimetria 10-2 com mira branca ainda hoje é um teste de fácil acesso e alta sensibilidade, porém de baixa especificidade. O mesmo estudo da AAO recomenda novos exames complementares além do campo visual para auxiliar no seguimento e detecção precoce da retinopatia:

- retinografia com autofluorescência: fotografia da retina com filtro colorido que permite avaliação detalhada do epitélio pigmentado da retina;
- eletrorretinografia (ERG) multifocal: teste objetivo que avalia a função retiniana com base no potencial elétrico emitido por células fotorreceptoras;
- tomografia de coerência óptica (OCT) de domínio espectral: análise da integridade das camadas retinianas com imagens semelhantes a coorte histológico.

Portanto, recomenda-se utilizar o campo visual 10-2 e um dos testes citados para melhor monitorização da toxicidade retiniana, se houver disponibilidade dos exames.

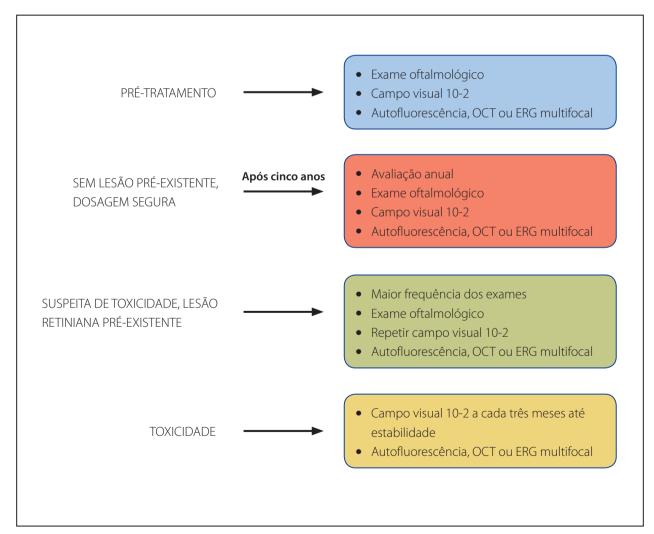


Figura 1 – Organograma da avaliação oftalmológica para usuário de cloroquina e hidroxicloroquina.

QUADRO CLÍNICO

A toxicidade retiniana apresenta evolução lenta e assintomática no estágio inicial. Com a progressão do quadro, as queixas mais frequentes são dificuldade de leitura, perda da acuidade visual, fotofobia, alteração da visão de cores e escotomas no campo central de visão.

Ao exame oftalmológico, observa-se redução do brilho e discreta alteração puntiforme da pigmentação perifoveal. Neste estágio, a perda visual pode ser evitada com a suspensão da droga. Caso o uso da medicação seja mantido, forma-se um halo hipocrômico perifoveal conhecido como maculopatia em "olho de boi" - esta denominação se deve a seu aspecto de realce de contraste ao exame de angiografia da retina(6,7,11). Em casos severos, a lesão, inicialmente localizada na área central da retina, progride para a periferia levando à degeneração difusa da retina com perda severa de campo visual.

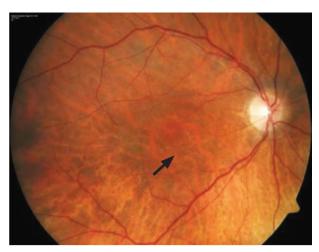


Figura 2 – Imagem de retinografia colorida do olho direito. Presença de área focal de despigmentação sugestiva de alteração leve do epitélio pigmentado da retina perifoveal inferior (seta).

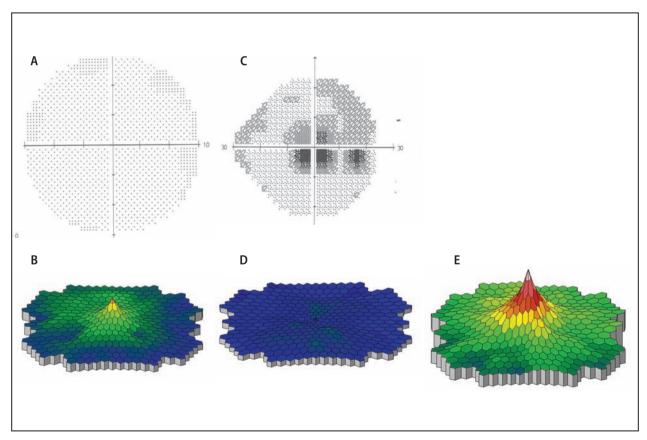


Figura 3 – Quadro de toxicidade retiniana por cloroquina. FCS, 35 anos, sem queixa visual, acuidade visual de 20/20 em ambos os olhos, avaliação de rotina após três anos de 250mg/dia de cloroquina. Exame de campo visual normal (A) e eletrorretinografia multifocal demonstrando perda da função retiniana central (B). CDMP, 56 anos, queixa de dificuldade de leitura e histórico de cinco anos de tratamento com cloroquina. Apresentou campo visual com escotoma na região parancentral inferior (C) e eletrorretinografia multifocal com perda acentuada da função macular (D). Gráfico topográfico de eletrorretinografia multifocal de função retiniana normal (E).

Diante de suspeita de toxicidade retiniana, exames obietivos (retinografia com autofluorescência, OCT, ERG multifocal) devem ser realizados para avaliar o grau de comprometimento e seguimento do quadro.

É recomendável repetir o campo visual para checar a reprodutibilidade da área de escotoma, mesmo não sendo característico. A escolha e periodicidade de exames complementares depende da alteração ocular apresentada.

Caso a toxicidade seja confirmada pelos exames, a suspensão do medicação deve ser considerada.

PROGNÓSTICO

Apesar da descontinuidade da medicação, o quadro ocular pode apresentar lenta progressão devido ao acúmulo e liberação pelo fígado. A duração do efeito remanescente da droga é desconhecida. Há relatos de piora da retinopatia após meses e anos da suspensão do tratamento(13).

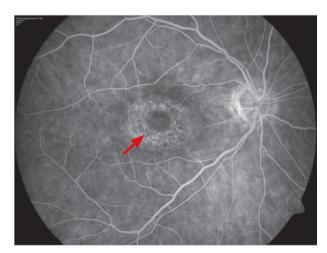


Figura 4 – Imagem de angiofluoresceinografia do olho direito. Presença de halo hiperfluorescente por atrofia do epitélio pigmentado da retina característico de maculopatia em "olho de boi" (seta).

RFFFRÊNCIAS

- 1. Aylward JM. Hydroxychloroguine and chloroguine: assessing the risk of retinal toxicity, J Am Optometric Assoc. 1993:64:787-97.
- 2. Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, et al. Comparison of hydroxychloroguine and chloroguine use and the development of retinal toxicity, J Rheumatol. 1985;12:692-4.
- 3. Heckenlively JR, Matin D, Levy J. Chloroquine retinopathy. Am J Ophthalmol. 1980;89:150.
- 4. Barten PR, Roux P, Robinson E, et al. Visual function and longtern chloroquine treatment. S Afr Med J. 1994;84:32-4.
- 5. Hobbs HE, Sorsby A, Freedman A. Retinopathy following chloroguine therapy, Lancet, 1959;2(7101):478-80.
- 6. Shearer RV, Dubois EL. Ocular changes induced by longterm hydroxychloroguine (plaguenil) therapy. Am J Ophthalmol. 1967;64(2):245-52.
- 7. Tzekov R. Ocular toxicity due to chloroquine and hydroxychloroguine, Doc Ophthalmol. 2005;110:111-20.
- 8. Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroguine as an antirheumatic drug. Semin Arthritis Rheum. 1993;23(2) (suppl 1):82-91.
- 9. Sundelin SP, Terman A. Different effects of chloroquine and hydroxychloroquine on lysosomal function in cultured retinal pigment epithelial cells. APMIS. 2002;110(6):481-9.
- 10. Browning DJ. Hydroxychloroguine and chloroguine retinopathy: screening for drug toxicity, Am J Ophthalmol. 2002;133: 649-56.
- 11. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. Ophthalmology. 2011;118(2):415-22.
- 12. Fiedler A, Graham E, Jones S, et al. Royal College of Ophthalmologist's guidelines: ocular toxicity and hydroxychloroquine. Eye. 1998;12:907-9.
- 13. Michaelides M, Stover NB, Francis PJ, Weleber RG. Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine: risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy. Arch Ophthalmol. 2011 Jan;129(1):30-9. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.321.

Cite este artigo como: Watanabe SES. Toxicidade ocular por cloroquina. Rev Paul Reumatol. 2014;13(1):39-42.

Apoio financeiro: não contou com financiamento. Conflito de interesses: nenhuma situação.



Papel dos receptores da imunidade inata e componentes do inflamassoma na espondilite anquilosante

Aluna: Natália Pereira Machado

Orientador: Marcelo de Medeiros Pinheiro

Dissertação apresentada em 16/12/2013 à Universidade Federal de São Paulo para a obtenção de título de mestre em Reumatologia

INTRODUÇÃO

A imunidade inata tem sido implicada na fisiopatogenia da espondilite anquilosante (EA), em especial ao influenciar a apresentação antigênica, por meio da associação entre os toll-like receptors (TLR) e o HLA-B27, e perpetuar a inflamação.

OBJETIVOS

Estudar a expressão de TLR-2, 4 e 9 e NALP-3 e dos polimorfismos de TLR-4 (Asp299Gly e Thr 399lle) em pacientes com EA, bem como investigar a associação destes achados com a atividade e a gravidade da doença.

PACIENTES E MÉTODOS

Estudo transversal envolvendo 200 pacientes, com diagnóstico de EA e um grupo de indivíduos saudáveis composto por 200 indivíduos, controlados para idade e sexo. Foram excluídos pacientes com infecções e/ou antibioticoterapia nos últimos 30 dias que antecederam a avaliação. A atividade da doença foi avaliada por meio do Basdai e Asdas-VHS e Asdas-PCR. A capacidade funcional e a gravidade da doença foram medidas pelo Basfi, Basmi e mSASSS, respectivamente. A pesquisa dos polimorfismos do TLR4 foi realizada por meio da técnica de RFLP e radiografias da coluna cervical e lombar dos 200 pacientes. Foram realizadas ainda PCR (reação da cadeia de polimerase) convencional para o HLA-B27 em 197 deles. A pesquisa da expressão de m-RNA dos TLR-2, 4 e 9, NALP-3 foi feita em 28 pacientes e 20 controles, por meio de RT-PCR (PCR em tempo real).

RESULTADOS

A média de idade e o tempo de doença foi de 43,1 \pm 12,7 e 16,6 ± 11,8 anos, respectivamente, com predomínio de homens (71%) e indivíduos não brancos (52%). A positividade apresentada para o HLA-B27 foi de 66% na amostra de pacientes.

O comprometimento funcional e a atividade de doença foram considerados moderados. Não foi estabelecida associação entre os dois polimorfismos do TLR4 pesquisados e a susceptibilidade para EA. No grupo de pacientes não houve associação da presença de polimorfismos com atividade ou gravidade da doença. A expressão de TLR-2, 4 e 9 no sangue periférico de 28 pacientes portadores de EA foi maior que nos 20 controles saudáveis e TLR-2 e 9 se correlacionaram com atividade de doença nestes indivíduos.

CONCLUSÃO

Os polimorfismos 399 e 299 do TLR4 não foram mais encontrados em pacientes com EA do que em controles saudáveis e nenhuma das variáveis clínicas se associou com a presença dos mesmos. A expressão de TLR-2, 4 e 9 no sangue periférico de pacientes portadores de EA foi maior do que nos controles saudáveis, reforçando a hipótese de envolvimento de microorganismos como gatilhos do processo inflamatório nesta doença.

PALAVRAS-CHAVE

Espondilite anguilosante, imunidade inata, polimorfismo gênico, toll-like receptor 4, HLA-B27.



Avaliação da capacidade aeróbia e do controle autonômico cardíaco em pacientes com síndrome antifosfolípide primária

Aluna: Carolina Borges Garcia

Orientador: Eduardo Ferreira Borba Neto

Tese apresentada em 30/1/2014 à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para a obtenção de título de doutor

RESUMO

A síndrome antifosfolípide (SAF) primária está associada com o risco aumentado de doenças cardiovasculares e mortalidade. A capacidade aeróbia e o controle autonômico cardíaco também estão associados a esses riscos.

OBJETIVOS

Avaliar a capacidade aeróbia e o controle autonômico cardíaco em pacientes com SAF primária.

MÉTODOS

Treze mulheres com SAF e 13 controles saudáveis pareados por idade, sexo e índice de massa corporal foram incluídos no estudo. Ambos os grupos eram sedentários e não estavam em uso de medicações cronotrópicas, antidepressivas e hipolipemiantes. Todos os indivíduos realizaram o teste ergoespirométrico em esteira. A capacidade aeróbia foi avaliada através do pico de consumo de oxigênio (VO_{2 pico}), tempo no limiar anaeróbio ventilatório (LAV) e no ponto de compensação respiratória (PCR) e tempo do pico de esforço, enquanto o controle autonômico do coração foi avaliado através da reserva cronotrópica (RC) e frequência cardíaca na recuperação no primeiro e segundo minutos após o exercício (FCR1min e FCR2min, respectivamente).

RESULTADOS

Todos os índices de capacidade aeróbia estavam reduzidos nos pacientes com SAF primária em comparação com os controles saudáveis: $VO_{2 \, \text{pico}}$ (30,2 \pm 4,7 vs. 34,6 \pm 4,3 mL.kg -1.min-1 P = 0,021), tempo no LA (3,0 \pm 1,5 vs. $5.0 \pm 2.0 \text{ min; P} = 0.016$), tempo no PCR ($6.5 \pm 2.0 \text{ vs. } 8.0 \text{ vs. } 8.0 \pm 2.0 \text{ vs. } 8.0 \text{ vs. } 8.0 \pm 2.0 \text{ vs. } 8.0 \text{ vs. } 8.0 \text{ vs. } 8.0 \text{$ 2,0 min; P = 0,050), tempo do pico de esforço (8,5 \pm 2,0 vs. $11.0 \pm 2.5 \text{ min}; P = 0.010$). As FCR1 min $(22 \pm 9 \text{ vs. } 30 \pm 7 \text{ bpm};$ P = 0.032) e FCR2min (33 ± 9 vs. 46 ± 8 bpm; P = 0.002) foram menores nos pacientes com SAF em comparação com os controles saudáveis, porém, a RC não foi significativamente diferente (P = 0,272).

CONCLUSÃO

Dessa forma, observamos uma diminuição na capacidade aeróbia e no controle autonômico nos pacientes com SAF.

HUMIRA, experiência clínica que gera confiança.^{1,3}





HUMIRA® (adalimumabe) – MS: 1,0533,0294. Indicações: Artrite reumatóide, Artrite psoriásica, Espondiite Anquilosante, Doença de Crohn, Psoríase em placas, Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular. Contraindicações: pacientes com conhecida hipersensibilidade ao adalimumabe ou quaisquer componentes da fórmula do produto. Advertências e Precauções: Infeçções foram relatadas infecções graves devido a bactérias, miçobactérias, fungos, virus, parasitas ou outras infecções oportunistas. Pacientes que desenvolvem uma infecção fungica grave são também advertidos a interromper o uso de bloqueadores de TNF até que a infecção seja controlada. O tratamento com HUMIRA® (adalimumabe) não deve ser iniciado oú continuado em pacientes com infecções ativas, até que as infecções estejam controladas. Recomenda-se cautela ao uso em pacientes com histórico de infecções de repetição ou com doença de base que possa predispor o paciente a infecções. Tuberculose foram relatados casos de tuberculose incluindo reativação e nova manifestação de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (disseminada). . Antes de iniciar o tratamento todos os pacientes devem ser avaliados quanto à presença de tuberculose ativa ou inativa (tatente). Se a tuberculose ativa for diagnosticada, o tratamento com HUMIRA® (adalimiumabe) não deve ser iniciado. Se for diagnosticada tuberculose latente, o tratamento apropriado deve ser inicidado com profilaxia antifuberculose. Reativação da Hepatite B: o uso de inibidores de TNF em pacientes portadores cóvinus da hepatite B (HBV) em pacientes portadores crónicos deste virus podendo ser fatal. Deve-se ter cautela ao administrar inibidores de TNF em pacientes portadores do virus da hepatite B. Eventos neurológicos; com exacerbação de sintomas e/ou evidência radiológica de doença desmielinizante, Deve-se ter cautela ao considerar o uso de HUMRAIA (adalimumabe) em pacientes com doenças desmielinizantes do sistema nervoso periférico ou central. Malignidades, foi observado maior número de casos de linfoma entre os pacientes que receberam antagonistas de TNF. Malignidades algumas fatais, foram relatadas entre crianças é adolescentes que foram tratados com agentes bloqueadores de TMF. A maioria dos pacientes estava tomando concomitantemente imunossupressores. Casus muito raros de linforma hepatoesplênico de células T, foram identificados em pacientes recebendo adalimumabe. O risco potencial com a combinação de azatioprina ou 6-mercaptopurina e HUMÎA^A (adalimumabe) deve ser cuidadosamente considerado. <u>Alercia:</u> durante estudos clínicos, reações alérgicas graves foram relatadas incluindo reação anafilática. Se uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave ocorrer, a administração de HUMÎA^A (adalimumabe) deve ser interrompida imediatamente e deve-se iniciar o tratamento apropriado. Eventos hematológicos, raros relatos de pancitopenia, incluindo anemia aplástica. A descontinuação da terapia deve ser considerada em pacientes com anormalidades hematológicas significativas confirmadasins<u>uficiência cardiaca congestiva</u>. Casso de pixor a da ICC também foram relatados <u>Processos autoimunes</u> pode ocorrer a formação de anticorpos autoimunes. Se um paciente desenvolver sintomas que sugiram sindrome Lúpus símille, o tratamento deve ser descontinuado. <u>Uso em idosos</u> a frequência de infecções graves entre pacientes com mais de 65 anos de idade tratados com HUMIRA* (adalimumabe) foi maior do que para os sujeitos com menos de 65 anos de infecções graves entre pacientes com mais de 65 anos de idade tratados com HUMIRA* (adalimumabe) foi maior do que para os sujeitos com menos de 65 anos de infecções graves entre pacientes com mais de 65 anos de idade tratados com HUMIRA* (adalimumabe) foi maior do que para os sujeitos com menos de 65 anos de infecções graves entre pacientes com mais de 65 anos de idade tratados com HUMIRA* (adalimumabe) foi maior do que para os sujeitos com menos de 65 anos de infecções graves entre pacientes com mais de 65 anos de idade tratados com HUMIRA* (adalimumabe) foi maior do que para os sujeitos com menos de 65 anos de infecções graves entre pacientes com maior de 65 anos de idade tratados com HUMIRA* (adalimumabe) foi maior do que para os sujeitos com menos de 65 anos de infecções graves entre pacientes com maior de 65 anos de idade tratados com HUMIRA* (adalimumabe) foi maior do que para os sujeitos com menos de 65 anos de infecções graves entre pacientes com maior de 65 anos de idade tratados com HUMIRA* (adalimumabe) foi maior do que para os sujeitos com menos de 65 anos de infecções graves entre pacientes com maior de 65 anos de idade tratados com HUMIRA* (adalimumabe) foi maior do que para os sujeitos com menos de 65 anos de infecções graves entre para de foi maior do que para de foi maior do que para de foi maior do que para de idade. Deve-se fer cautela quando do tratamento de pacientes idosos. Uso na gravidez, este medicamento só deve ser usado durante a gravidez quando, na opinião do médico, os beneficios potenciais claramente justificarem os possíveis rissos ao feto. Mulheres em idade reprodutiva devem ser advertidas a não engravidar durante o tratamento com HUMIRA⁴ (adalimumabe). A administração de vacinas vivas em recém-nascidos expostos ao adalimumabe no útero não é recomendada por O5 meses após a última injeção de adalimumabe da mãe durante a gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. <u>Uso na lactação</u>; recomenda-se decidii entre descontinuar o tratamento com HUMIRA® (adalimumabe) ou interromper o aleitamento, levando em conta a importância do medicamento para a mãe. O aleitamento não é recomendado por pelo menos 05 meses agos a última administração de HUMIRA® (adalimumabe), Interações Medicamentosas: Metortexato não há necessidade de ajuste de doses de nenhum dos dois medicamentos. Outras o uso concomitante de HUMIRA® (adalimumabe) e outros DIMARDs (por exemplo, anacinra e abatacepte) rão é recomendado. Vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente a HUMIRA® (adalimumabe). Não foram observadas interações com DIMARDs (sulfassalazina, hidroxicloroquiria, Jeflunomida e ouro parenteral), glicocordicóides, salicilatos, antiinflamatórios não esteroidais ou analgésicos. Reações Adversas: infecções no trato respiratório, leucopenia, anemia, aumento de lipideos, dor de cabeça, dor abdominal, náusea, vômito, elevação de enzimas hepáticas, rash, dor músculo-esquelética, reação no local da injeção, infecções, neoplasia benigna , câncer de pele rião melanoma, trombocitopenia, leucocitose, hipersensibilidade e alergia, urticária, insuficiência renal, alterações da coagulação e distúrbios hemorrágicos, teste para autoanticorpos positivo, linfoma, neoplasia de órgãos sólidos, melanoma, púrpura trombocitopênica idiopática, arritmia, insuficiência cardiaca congestiva, oclusão arterial vascular, tromboflebite, aneurisma aórtico, doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumoçatia intersticial, pneumoçatia intersticial, pneumonite, pancreatite, aumento da bilirrubina, esteatose hepática, rabdomiólise, Lúpus eritematoso sistêmico, pancitopenia, escierose múltipla, parada cardicaca, cicatrização prejudicada. Reações adversas de pós comercialização: diverticulite, linfoma hepathespalênico de células T, leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendócrino outáneo), anafiliavia, saccióuse, doenças desmielinizantes, acidente vascular cerebral, embolismo pulmonar, derrame pleural, fibrose pulmonar, perfuração intestinal, reativação da hepatite B, insuficiência hepática, vasculite outánéa, sindrome de Stevens Johnson, angioedema, novo aparecimento ou piora da psoríase; eritema multiforme, alopecia, síndrome lúpus símile, infarto do miocárdio, febre. Posologia: Artrite Peumatóide, Artrite Psoríásica, Espondilite Anquilosante; a dose para pacientes adultos é de 40 mg, administrados em dose única por via subcutânea, a cada 14 días. Doença de Crohn; início do tratamento – Semana 0. 160 mg por via subcutânea; Semana 2. 80 mg; Manutenção do tratamento: a partir da Semana 4, 40 mg a cada 14 dias. <u>Psonáses</u> para pacientes adultos é de uma dose inicial de 80 mg por via subcutânea, seguida de doses de 40 mg administradas em semanas alternadas, começando na semana seguinte à dose inicial. <u>Advite idiopática juvenil poliarticular</u> para pacientes com idade superior a 13 anos é de 40 mg solução injetável, administrados em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias. <u>VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.</u> Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.- Rua Michigan, 735 — São Paulo — SP. - CNP.J: 56.998.701.0001-16. ABBOTT CENTER 0800 703 1050. BU13 Contraindicações/Precauções: Assim como observado com outros antagonistas de TNF, foram relatados casos de tuberculose associados ao HUMIRA® (adalimumabe). A administração concomitante de antagonistas de TNF e abatacept tem sido associada a aumento do risco de infecções, incluindo infecções sérias, quando comparada a antagonistas de TNF isolados.

Referências Bilbiográficas: 1. Burmester GR et al. Ann Rheum Dis 2012. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201244. 2. Bula do produto HUMIRA® (adalimumabe) 3. Keystone E, Van der Heijde D, Kavanaug hA, et al. Effectiv eDisease Contro l'Following Up to 10 Years of Treatmen twith Adalimumab in Patienst with Long-Standign Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Final 10-Year Resultso f the DE019 Tria.l Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl3):51.3



XX ERA

ENCONTRO DE REUMATOLOGIA AVANÇADA

27 a 29 de março de 2014 Hotel Tivoli Mofarrej, São Paulo

Programação e horários sujeitos a alterações

			ramema – Mania-Sr
27 DE MARÇO	QUINTA-FEIRA	14h00 às 16h00	Sessão de Reumatologia Pediátrica
	PRÉ-CONGRESSO	14h00 às 14h30	Câncer como manifestação inicial de doença musculoesquelética
08h00 às 10h15	OLHO		Presidente da Mesa: Cássia Passarelli – Hos-
	Presidente: José Roberto Provenza – PUC- Campinas – Campinas-SP		pital Darcy Vargas – São Paulo-SP Moderadora: Cláudia Magalhães Saad – FM
	Moderador: José Eduardo Martinez – PUC- SP – Sorocaba-SP		Unesp – Botucatu-SP Palestrante: Clóvis Artur Almeida da Silva –
08h00 às 08h20	Diagnóstico diferencial das vasculites retinia-		I. Cr./HCFMUSP – São Paulo-SP
	nas – Carlos Eduardo Hirata – FMUSP – São	14h30 às 14h40	Debate
08h20 às 08h40	Paulo-SP Monitorização de atividade inflamatória ocu-	14h40 às 15h10	Doenças autoinflamatórias: diagnóstico clínico e laboratorial
	lar – Maria Auxiliadora Monteiro Frazão – FCM Santa Casa - São Paulo-SP		Presidente da Mesa: Virginia Ferriani – FMRP – USP-SP
08h40 às 09h00	Toxicidade ocular por antimaláricos: Novas recomendações – Heloisa Moraes do Nasci- mento – Unifesp – São Paulo-SP		Moderadora: Maria Teresa S. L. R. A. Terreri – Unifesp – São Paulo-SP
09h00 às 09h20	Esclerite/Episclerite – Luis Antonio Vieira – Unifesp – São Paulo-SP		Palestrante: João Bosco Oliveira – Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Fi- gueira – IMIP – Recife-PE
09h20 às 09h45	Tratamento de inflamação ocular associada as	15h10 às 15h20	
	doenças reumáticas – Virgínia Fernandes Moça Trevisani – Unifesp/Unisa – São Paulo-SP	15h20 às 15h50	Abordagem da dor crônica em crianças com
09h45 às 10h15	Debate		doenças reumatológicas
10h15 às 10h45	Intervalo		Presidente da Mesa: Eunice Mitiko Okuda – FCM Santa Casa – São Paulo-SP
10h45 às 13h00	Polineuropatias periféricas		Moderadora: Bernadete Liphaus – I.Cr./HCF-
	Presidente: Daniel Feldman Pollak – Unifesp – São Paulo-SP		MUSP – São Paulo-SP
	Moderador: Rubens Bonfiglioli – PUC-Cam-		Palestrante: Ana Paula de Souza Vieira Santos – FCM Santa Casa – São Paulo-SP
	pinas – Campinas-SP	15h50 às 16h00	Debate
10h45 às 11h10	Investigação e diagnóstico das Polineuropa- tias Periféricas – Lívia Almeida Dutra – Uni- fesp – São Paulo-SP	16h00 às 16h30	Intervalo
		16h30 às 17h15	Conferência internacional: <i>Antiphospholipid antibodies: what do they do & how do they do it?</i>
11h10 às 11h35	Neuropatia de fibras finas – Daniel Ciampi A. de Andrade – FMUSP – São Paulo-SP		Presidente da Mesa: Luiz Carlos Latorre –
11h35 às 12h00	Ganglionopatias – Marcondes Cavalcante		Hospital Heliópolis – São Paulo-SP
12h00 às 12h30	França Junior – Unicamp – Campinas-SP Tratamento das neuropatias periféricas nas		Moderadora: Danieli Castro Oliveira de Andrade – FMUSP – São Paulo-SP
. 21100 03 121130	doenças reumáticas – Simone Appenzeller – Unicamp – Campinas-SP		Palestrante: Doruk Erkan – Cornell University – EUA
12h30 às 13h00	Debate	17h15 às 18h15	Simpósio Satélite Roche

13h45 às 14h00 Abertura

Presidente da SPR: Dawton Y. Torigoe – FCM

Diretora Cientifíca da SPR: Simone Appen-

Presidente da SBR: Walber Pinto Vieira – Hos-

Presidente Eleito da SBR: César E. Baaklini –

pital Geral de Fortaleza – Fortaleza-CE

Santa Casa – São Paulo-SP

Famema – Marília-SP

zeller – Unicamp – Campinas-SP

28 DE MARÇO	SEXTA-FEIRA		Moderadora: Andrea B. V. Lomonte – Hospi-
08h00 às 09h00	Mesa-redonda: síndrome do impacto fêmu-	15h50 às 16h10	tal Heliópolis – São Paulo-SP
	roacetabular	15h50 às 16h10	Conferência Internacional: <i>Antiphospholipid</i>
	Presidente: Abel Pereira de Souza Jr. – Faculdade de Medicina do ABC – São Paulo-SP	TOTTIO as 171110	syndrome: new treatment perspectives
	Moderador: Jamil Natour – Unifesp – São Paulo-SP		Presidente: Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá – FMUSP – São Paulo-SP
08h00 às 08h25	Diagnóstico clínico e análise crítica do impac- to femoroacetabular – Giancarlo Cavalli Pole-		Moderadora: Simone Appenzeller – Unicamp – Campinas-SP
	sello – FCM Santa Casa – São Paulo-SP		Palestrante: Doruk Erkan – Cornell University – EUA
08h25 às 08h50	Imagens no diagnóstico do impacto femuroace- tabular – Abdalla Skaf – HCor – São Paulo-SP	17h10 às 18h10	Simpósio Satélite Astrazeneca
08h50 às 09h00	Debate		
09h00 às 10h30	Apresentação de trabalhos científicos	29 DE MARÇO	SÁBADO
	Presidente: Cristiano A. F. Zerbini – Hospital Heliópolis – São Paulo-SP	08h30 às 09h30	Mesa-redonda: <i>Miopatias</i>
	Moderador: Charlles H. M. Castro – Unifesp – São Paulo-SP		Presidente: Roberto Acayaba de Toledo – Famerp SJ – Rio Preto-SP
10h30 às 11h00	Intervalo		Moderadora: Emilia Inoue Sato – Unifesp – São Paulo-SP
11h00 Às 12h00	Conferência Internacional: <i>Behcet's Syndrome:</i> A 2014 Update	08h30 às 08h50	Miopatia por estatinas – Alzira Alves de Siqueira Carvalho – Faculdade de Medicina
	Presidente: Célio Roberto Gonçalves – FMUSP – São Paulo-SP	08h50 às 09h10	do ABC – São Paulo-SP Avaliação clínica e laboratorial (novos mer-
	Moderador: Alexandre Wagner Silva de Souza – Unifesp – São Paulo-SP	ochiso us oshiro	cadores) – Samuel K. Shinjo – FMUSP – São Paulo-SP
	Palestrante: Yusuf Yazici – New York University	09h10 às 09h30	Debate
	– EUA	09h30 às 10h30	Discussão de casos clínicos
12h00 às 13h00	Simpósio Satélite Pfizer		Presidente: Rina Dalva Neubarth Giorgi – HSPE – São Paulo-SP
12h00 às 14h00	Sessão de pôsteres		Moderador: Marcelo de Medeiros Pinheiro –
13h00 às 14h20	Mesa-redonda: Atualização em reumatologia		Unifesp – São Paulo-SP
	Presidente: Adil M. Samara – Unicamp – Campinas-SP	09h30 às 10h00	Tratamento de úlceras isquêmicas digitais – Cristiane Kayser – Unifesp – São Paulo-SP
	Moderador: José Carlos Mansur Szajubok – HSPE – São Paulo-SP	10h00 às 10h30	Poliartrite: diagnóstico inusitado – Flávio Calil Petean – FMRP-USP – Ribeirão Preto-SP
13h00 às 13h20	Guideline Artrite Reumatoide – Eular – lêda Maria Magalhães Laurindo – FMUSP – São Paulo-SP	10h30 às 11h00	Intervalo
		11h00 às 12h00	Conferência Internacional: A critical look at the management of rheumatoid arthritis
13h20 às 13h40	Novos critérios para esclerose sistêmica – Cristiane Kayser – Unifesp – São Paulo-SP		Presidente: César E. Baaklini – Famema – Marília-SP
13h40 às 14h00	Gota: novas recomendações – Ricardo Fuller – FMUSP – São Paulo-SP		Moderador: Manoel Barros Bértolo – Unicamp – Campinas-SP
14h00 às 14h20	Debate		Palestrante: Yusuf Yazici – New York University
14h20 às 15h50	Apresentação de trabalhos científicos		- EUA
	Presidente: Rosa Maria Rodrigues Pereira – FMUSP – São Paulo-SP	12h00	Entrega de prêmios e encerramento do ERA 2014

Noticiário

ELEIÇÃO SPR – BIÊNIO 2016/2017

No dia 14 de dezembro de 2013, durante a Assembleia Geral Ordinária da Sociedade Paulista de Reumatologia, realizada no Hotel Mercure São Paulo Central Towers, em São Paulo-SP, foi eleito o Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto para a Presidência de nossa entidade, biênio 2016/2017.

SOCIEDADE PAULISTA DE REUMATOLOGIA

Diretoria Executiva – Biênio 2016/2017

Presidente: Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto

Vice-Presidente: Dr. Rubens Bonfiglioli

Diretora Científica: Dra. Danieli Castro de Oliveira Andrade

1ª Secretária: Dra. Sandra Hiroko Watanabe

2ª Secretária: Dra. Simone Appenzeller

1ª Tesoureira: Dra. Renata Ferreira Rosa

2º Tesoureiro: Dr. Renê Donizeti Ribeiro de Oliveira

Conselho Fiscal: Dr. Ari Stiel Radu Halpern, Dr. José Carlos Mansur Szajubok, Dr. Luiz Carlos Latorre, Dr. Paulo Louzada Junior e Dr. Dawton Yukito Torigoe



Eleição SPR – Biênio 2016/2017: da esquerda para a direita: Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto, presidente eleito da SPR – Gestão 2016/2017; Dr. Paulo Louzada Jr., presidente da SPR – Gestão 2012/2013; Dr. Dawton Y. Torigoe, presidente da SPR – Gestão 2014/2015.



Eleição SPR – Biênio 2016/2017: Assembleia Geral Ordinária da Sociedade Paulista de Reumatologia.

VIII CURSO DE REVISÃO PARA REUMATOLOGISTAS

O Grand Hotel Mercure, em São Paulo, recebeu nos dias 15 e 16 de fevereiro, o VIII Curso de Revisão para Reumatologistas. Este evento científico, o primeiro da gestão do Dr. Dawton Y. Torigoe, contou com a inscrição de 210 reumatologistas, de 12 Estados brasileiros, confirmando o sucesso deste curso.





VIII Curso de Revisão para Reumatologistas: (1) abertura do evento: Dr. Dawton Y. Torigoe, presidente da SPR, e Dra. Simone Appenzeller, diretora científica da SPR; **(2)** visão geral da plateia.

NACIONAIS

► XV Reciclagem de Reumatologia – Unifesp – 40 anos

Data: 10 a 13 de abril

Local: Blue Montain Hotel & Spa – Campos do Jordão-SP

Contato: atendimento@numeneventos.com.br

XXII Jornada Norte-Nordeste de Reumatologia

Local: São Luís-MA Data: 1 a 3 maio

Contato: www.reumatologia.com.br

XIX Jornada Cone-Sul de Reumatologia

Local: Gramado-RS Data: 31 julho a 2 agosto

Contato: www.conesul2014.com.br

XXXI Congresso Brasileiro de Reumatologia

Local: Belo Horizonte-MG Data: 1 a 4 de outubro

Contato: www.sbr2014.com.br

INTERNACIONAIS

► XVIII Congreso de la Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (Panlar 2014)

Local: Punta del Este, Uruguai

Data: pré-congresso: 15 a 16 de março;

congresso: 17 a 20 de março Contato: www.panlar2014.org

▶ 2014 World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO)

Local: Seville, Espanha Data: 2 a 5 de abril

Contato: www.wco-iof-esceo.org

► 2014 World Congress on Osteoarthritis

Local: Paris, Franca Data: 24 a 27 de abril Contato: www.oarsi.org

▶ 2014 Annual European Congress of Rheumatology

(Eular)

Local: Paris, França Data: 11 a 14 de junho Contato: www.eular.org





12th INTERNATIONAL WORKSHOP ON **AUTOIMMUNITY AND AUTOANTIBODIES**

Autoantibody Standardization & International Consensus in ANA Pattern (ICAP)

► 12° IWAA

Local: Hotel Maksoud Plaza. São Paulo-SP

Data: 28 a 30 de agosto

Contato: www.iwaa2014.org.br

► 2014 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)

Local: Houston, Texas, EUA Data: 12 a 15 de setembro

Contato: www.asbmr.org/meetings/annualmeeting.aspx

▶ 2014 ACR/ARHP Annual Meeting

Local: Boston, EUA

Data: 14 a 19 de novembro Contato: acrannualmeeting.org

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

- 1. Serão publicados artigos originais, revisões, descrição de casos clínicos e atualização em reumatologia, conforme a ortografia oficial da língua portuguesa.
- 2. O trabalho deverá conter, necessariamente:
 - a) título (em português e inglês);
 - b) nome completo dos autores;
 - c) citação do local (endereço completo) de realização do trabalho;
 - d) formação acadêmica/titulação dos autores;
 - e) unitermos (em português e inglês);
 - f) resumo do trabalho (em português e inglês), até o limite de 250 palavras. Deverá conter, quando se tratar de artigo original: objetivo, métodos, resultados e conclusão;
 - g) introdução;
 - h) material ou casuística e métodos ou descrição de caso:
 - i) resultados;
 - j) discussão e/ou comentários (quando for o caso);
 - k) conclusões;
 - l) ilustrações anexas devem seguir regulamentação apropriada (conforme o item 6, a seguir).
 - m) referências (conforme o item 7, a seguir);
- **3.** Os trabalhos serão avaliados pelo Conselho Editorial. Pequenas alterações poderão ser realizadas, com a finalidade de padronizar os artigos, sem importar mudanças substanciais em relação ao texto original.
- 4. Os trabalhos devem ser encaminhados por e-mail para: reumatologiasp@reumatologiasp.com.br. O processador de texto utilizado deve ser compatível com Windows (Word, Excel etc.).
- 5. Caberá ao Conselho Editorial analisar textos demasiadamente longos, de modo a suprimir sem excluir trechos essenciais à compreensão termos, frases e parágrafos dispensáveis ao entendimento do estudo. A medida também se aplica a tabelas e ilustrações.
 - Em trabalhos prospectivos, envolvendo seres humanos, é necessária aprovação prévia por um Comitê de Ética, devendo o trabalho seguir as recomendações da Declaração de Helsinki. Os pacientes devem ter concordado previamente com sua participação no estudo.
- **6.** Ilustrações: constituem figuras e gráficos, referidos em algarismos arábicos (exemplo: Figura 1, Gráfico 3). Se

- forem escaneadas, deverão ser enviadas em formato TIF ou JPG e ter, no mínimo, 270 DPI de resolução. Ouando possível, deverão ser enviadas em formato original. Somente serão reproduzidas ilustrações que permitirem visualização adequada. Não devem ser inseridas no texto, mas sim encaminhadas em arquivos anexos, com as respectivas legendas (no texto, devese apenas indicar o local de entrada da ilustração). Tabelas e quadros devem ser relacionados em algarismos arábicos, com o respectivo título, dispensam sua descrição no texto e têm a finalidade de resumir o artigo. Unidades utilizadas para exprimir resultados (m, g, g/100, ml etc.) devem figurar no alto de cada coluna. Caberá ao Conselho Editorial analisar o excesso de ilustrações (figuras, quadros, gráficos, tabelas etc.) e suprimir as redundantes.
- 7. As referências devem seguir a ordem de aparecimento no texto. Utilizar estilo e formato conforme a Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos no *Index Medicus* (de acordo com o estilo Vancouver – Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos).
 - a) Artigo de revista sobrenome por extenso e inicial dos prenomes de todos os autores (havendo sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos da expressão et al.). Título do artigo. Nome abreviado da revista, ano; volume: página inicial-página final.
 - b) Para citação de outras fontes de referência, consultar os Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Periódicos Médicos. New Engl J Med 1997; 336(4):309-15.
- **8.** O nome de medicamentos citados no texto (nome de fantasia, oficial, patenteado, químico e siglas de pesquisa) deve obedecer à regulamentação correspondente da Organização Mundial da Saúde.
- 9. De acordo com a Resolução nº 1.595 do Conselho Federal de Medicina, os autores devem declarar os agentes financeiros que patrocinam suas pesquisas, como agências financiadoras, laboratórios farmacêuticos etc.
- 10. Trabalhos que não se enquadrem nestas normas ou que não se ajustem às necessidades editoriais da revista poderão ser reencaminhados aos autores para que procedam às necessárias adaptações, indicadas em carta pessoal dos editores.

27 a 29 de março de 2014 Hotel Tivoli Mofarrej, São Paulo

ENCONTRO DE REUMATOLOGIA AVANÇADA

www.eventus.com.br/era2014

Promoção



Informações e Secretaria

