

REUMATO

SÍNDROME METABÓLICA

SÍNDROME DE BEHCET

TRAPS

VACINAS mRNA

PANICULITES

#32



SOCIEDADE DE
REUMATOLOGIA
DE BRASÍLIA

csdesign*
www.csdesigngrafico.com.br



PALAVRA DA EDITORA

ÍNDICE



**ANNA BEATRIZ
ASSAD MAIA**

Editora da Revista Capital
Reumato 2023/2024



**02
Palavra
da Editora**

**03
Mensagem
do Presidente**

**04
Aconteceu**

« Peço-te o prazer legítimo
E o movimento preciso
Tempo, tempo, tempo, tempo
Quando o tempo for propício
Tempo, tempo, tempo »

Parafraseando Caetano Veloso, eis que o « tambor de todos os ritmos » anuncia-se a mim com uma nova batida. É esse o movimento da vida, o imperativo da mudança.

CAPA
BEIJU
TÉCNICA
COLAGEM DIGITAL
ARTISTA
CARMEN JIMENEZ
@BLU.ARTE.ARQ

**09
A vez e a voz
do especialista**

**17
Artigo de
atualização**

**27
Reumato na
Academia**

**31
Reumato na
Bancada**

**51
Reumato na
Prática**

Trabalhar em prol Sociedade de Reumatologia de Brasília como editora da Capital Reumato por 4 anos, isso foi uma grande honra! Imenso aprendizado! Agradeço a confiança em mim depositada pela SRB, bem como a colaboração de todas as gestões e dos variados autores que contribuíram para o sucesso das 10 edições que ajudei a compor.

Mas, a cada renovação interna, segue-se uma mudança externa, é a ordem da vida. A Capital Reumato, entranhada em mim, dela não me afastarei. Terei apenas a vista de outro ponto, pois passo a integrar o Conselho Editorial da nossa revista.

Estou convencida de que mais um período virtuoso se iniciará sob a curadoria de Tainá Carneiro, reumatologista dedicada e cuidadosa que passará a fazer a curadoria da revista a partir da edição 33.

Que venha 2025! Bem-vinda, Tainá!

Anna Beatriz Assad Maia

DIRETORIA - GESTÃO 2023/2024

DIRETORIA

Presidente: Luciano Junqueira Guimarães
Vice-presidente: Luciana Feitosa Muniz
1º secretário: Anna Beatriz Assad Maia
2º secretário: Ana Paula Monteiro Gomides
1º tesoureira: Gabriela Profirio Jardim
2º tesoureira: Ana Carolina Hidaka
Diretora científica: Lícia Maria Mota
Diretora Revista Capital Reumato:
Anna Beatriz Assad Maia

COMISSÕES ESPECIAIS

Comissão de eventos:
Jamille Nascimento Carneiro
Ana Cristina Vanderley OLiveira
Comissão de mídias e divulgação:
Paula Cristina Montana
**Comissão de Integração entre os
Serviços Públicos de Reumatologia do
DF e a Secretaria Estadual de Saúde:**
Regina Alice Fontes Von Kirckenheim

COMISSÃO CIENTÍFICA:

Reumatologia Pediátrica:

Aline Garcia Islabão

Artrite Reumatoide: Luciana Feitosa Muniz

Esclerose Sistêmica: Sandra Maximiano de O. Delgado

Espondiloartrites: Cleandro Pires Albuquerque

Fibromialgia: Ana Paula Gomides

Imagem em Reumatologia: Robson G. Cardoso

Miopatias inflamatórias: Álida Alves dos Santos

Osteoartrite: Luis Piva Junior

Osteoporose: Jamille Nascimento Carneiro

Lúpus Eritematoso Sistêmico e Síndrome do Anticorpo

antifosfolipede: Carlos Eduardo de Carvalho Lins

Vasculites: César Kozak Simaan

MENSAGEM DO PRESIDENTE

Caros colegas reumatologistas,

A gestão da Diretoria 2023-2024 está encerrando seu período e, neste final, gostaria de agradecer a todos os componentes da Diretoria Executiva e a todos que participaram da nossa gestão.

Todos cumpriram suas missões com dedicação e responsabilidade.

Nos dois anos em que estivemos frente a SRB, muitas ações foram realizadas.

Todos os projetos, iniciados nas gestões anteriores, foram mantidos, e alguns novos projetos iniciados. Voltamos a ter as reuniões científicas de forma presencial, sempre com um momento dedicado a confraternização entre os associados. Nestes dois anos realizamos o ATUAR com conteúdo científico de excelência, participamos ativamente dos Congressos Brasileiros de Reumatologia 2023 e 2024 e participamos de todas as campanhas educativas propostas pela SBR.

Apresentamos, no SBR 2024, a candidatura da nossa diretora científica Dra. Licia Maria Mota, a presidência da SBR para o biênio 2028-2030 e concretizamos Brasília como sede da Jornada Centro Oeste de Reumatologia 20225.

Agradeço imensamente a confiança de todos que me indicaram para estar à frente desta querida Sociedade, me despeço deixando um grande abraço a todos e sempre à disposição para ajudar.

Um grande abraço a todos.

Dr. Luciano Junqueira Guimarães



**DR. LUCIANO
JUNQUEIRA
GUIMARÃES**

Presidente da Sociedade
de Reumatologia de
Brasília 2023/2024

Baixe todas as edições da Revista
Capital Reumato no site:
www.reumatodf.com.br

Contato SRB:
reumatobrasilia@gmail.com
(61) 3245-1671 | (61) 99668 0935

Editoração e Design Gráfico:
CS DESIGN
Contato: Cristiane (61) 98131 7287
www.csdesigngrafico.com.br
cristiane@csdesigngrafico.com.br

EXPEDIENTE:

Reumatologistas revisoras: Ana Paula Gomides, Licia Maria Mota, Ravena Fontenele Belchior Cabral, Gabriela Profirio Jardim Santos, Jamille Nascimento Carneiro e Luciana Feitosa Muniz

Envie seu texto para ser publicado na revista: reumatobrasilia@gmail.com

Material de distribuição exclusiva para área médica. A revista Capital Reumato não se responsabiliza por serviços, produtos e imagens publicadas pelos anunciantes. As matérias assinadas são de inteira responsabilidade de seus autores e não expressam, necessariamente, a opinião da Revista Capital Reumato.

A responsabilidade de conteúdo médico científico do material recebido para publicação, bem como por eventuais conceitos emitidos ou conflitos de interesses, é exclusiva dos autores.

ACONTECEU

• ATUAR 2024: 09 E 10 DE AGOSTO, BRASÍLIA DF
PROMOVIDO PELA SOCIEDADE DE REUMATOLOGIA DE BRASÍLIA.



Homenageada com o prêmio Francisco Aires: DRA. MARIA CUSTÓDIA MACHADO RIBEIRO.

Homenagem póstuma: DRA. LÚCIA MARIA GONÇALVES.



- **CURSO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO:**

24 de agosto, Brasília DF, promovido pela Sociedade Brasileira de Reumatologia.



- **CAMPANHA NACIONAL DE CONSCIENTIZAÇÃO E PREVENÇÃO DAS DOENÇAS REUMÁTICAS:**

1º de setembro em diversas capitais do Brasil, promovido pela Sociedade Brasileira de Reumatologia.



ACONTECEU

- **XLI CONGRESSO BRASILEIRO DE REUMATOLOGIA**
18 a 21 de setembro de 2024, Belo Horizonte, promovido pela Sociedade Brasileira de Reumatologia.







A VEZ E A VOZ DO ESPECIALISTA

**ZILCEM DA COSTA ARRUDA JUNIOR**

*Médico especialista em Reumatologia e Clínica Médica
Mestre em Ciências Médicas pela Universidade de Brasília
Professor do Curso de Medicina da Unieuro*

SÍNDROME METABÓLICA: UMA DOENÇA INFLAMATÓRIA CRÔNICA

SÍNDROME METABÓLICA: DEFINIÇÕES, FISIOPATOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

Pacientes obesos, em especial com obesidade abdominal, tendem a apresentar uma resistência periférica à insulina, o que frequentemente leva ao desenvolvimento de diabetes mellitus do tipo 2 (DMT2). Essa resistência insulínica associada à hiperinsulinemia, à hiperglicemia e ao aumento da citocinas pró-inflamatórias produzidas pelo tecido adiposo podem causar disfunção endotelial, hipertensão, dislipidemia e lesões vasculares, que, em conjunto, promovem o desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica. Tendo em vista essas associações, criou-se o conceito de síndrome metabólica (SM), que seria ocorrência em concomitância de fatores de risco metabólicos tanto para DMT2 quanto para doença cardiovascular aterosclerótica.

Em 2009, a International Diabetes Federation (IDF), em conjunto com outras organizações médicas, tais como a American Heart Association e a International Association for the Study of Obesity, numa tentativa de uniformizar as definições utilizadas na literatura para SM, atualizaram os critérios diagnósticos para essa condição¹. Nessa atualização, o indivíduo pode ser classificado como tendo SM se tiver pelo menos três dos seguintes achados:

- Circunferência abdominal aumentada, com valores de referência ajustado por grupos étnicos;
- Glicose de jejum $\geq 100\text{mg/dL}$ ou diagnóstico prévio de diabetes mellitus do tipo 2;
- Triglicérides séricos $\geq 150\text{mg/dL}$ ou tratamento para hipertrigliceridemia;
- HDL $< 40\text{mg/dL}$ em homens ou $< 50\text{mg/dL}$ em mulheres, ou tratamento para baixos níveis de HDL;
- Pressão arterial sistólica ≥ 130 , pressão arterial diastólica ≥ 85 , ou tratamento para hipertensão arterial sistêmica.

Embora a obesidade abdominal seja um elemento central na fisiopatologia da SM, ela não é um prerequisite fundamental para o diagnóstico pelos critérios da IDF.

A SM é uma condição muito comum na população geral, em especial nos países ocidentais. Dados de 1988 a 1994 da National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), que é uma amostra representativa da população adulta americana, mostraram uma prevalência de síndrome metabólica de 22%². Dados dessa mesma coorte mostraram um aumento progressiva da prevalência dessa síndrome ao longo dos últimos anos, que passou para 34.7% no período de 2011 a 2016³. Tal aumento significativo de prevalência em um período relativamente curto deixa claro o tanto que os hábitos de vida modernos têm contribuído para tornar a SM cada vez mais comum na população geral.

Sem sombras de dúvidas, até mesmo pelos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, o principal fator de risco para a síndrome metabólica é a obesidade. Dados do NHANES mostraram que a síndrome metabólica estava presente em 5% dos adultos com peso normal, 22% dos adultos com sobrepeso, e em 60% dos adultos obesos⁴. Outros fatores de risco identificados nessa mesma coorte foram idade avançada, tabagismo, baixa renda domiciliar, inatividade física e alto consumo de carboidratos.



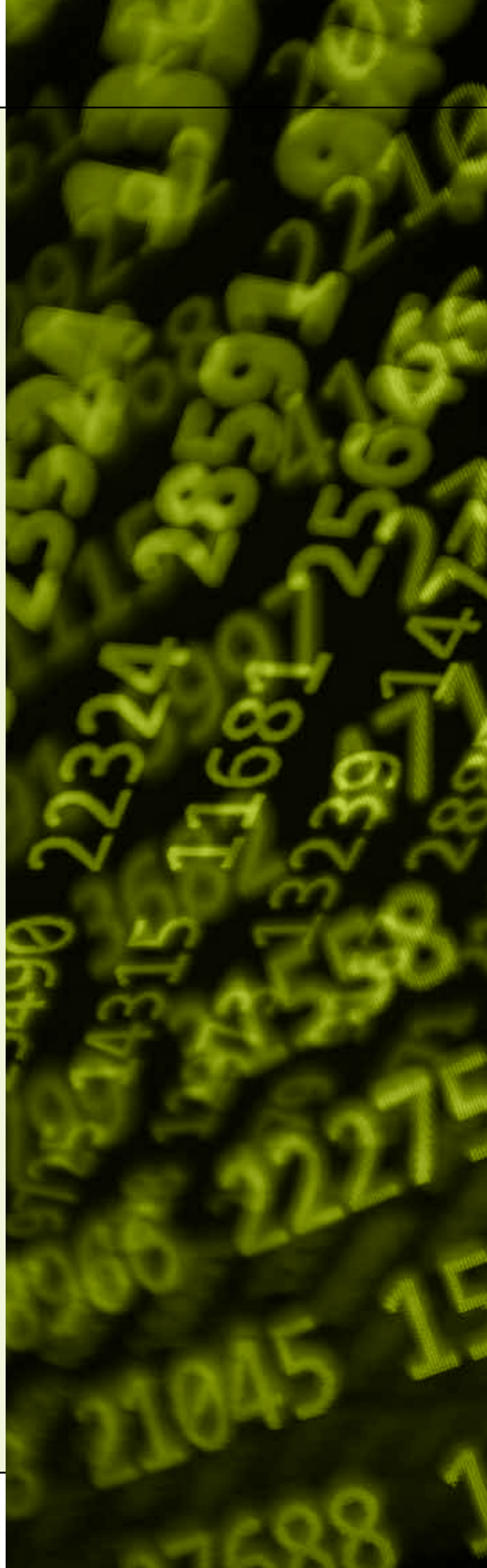
PRINCIPAIS IMPLICAÇÕES DO DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME METABÓLICA

Pacientes com SM apresentam risco elevado de desenvolver doenças cardiovasculares e outras doenças relacionadas à obesidade, tais como DM2, doença gordurosa hepática não alcoólica (NASH) com suas possíveis implicações (fibrose hepática e/ou cirrose), carcinoma hepatocelular e colangiocarcinomas intra-hepáticos, doença renal crônica, síndrome do ovário policístico e síndrome da apneia obstrutiva. Assim, a implicação mais básica do diagnóstico de SM é identificar pacientes que podem se beneficiar de modificações intensivas no estilo de vida com foco na perda ponderal e no aumento da atividade física, assim prevenindo complicações futuras.

INFLAMAÇÃO SISTÊMICA CRÔNICA DE BAIXO GRAU EM PACIENTES OBESOS E COM SÍNDROME METABÓLICA

Sabe-se, de longa data, que a obesidade, em especial a visceral, associa-se a um estado de inflamação sistêmica de baixo grau, também conhecido como metainflamação. Esta pode ser evidenciada pelo aumento nos níveis plasmáticos de citocinas/quimiocinas pró-inflamatórias e de proteínas de fase aguda, tais como TNF- α , IL-6, IL-1 β , MCP-1 e proteína C reativa (PCR), em pacientes obesos. Nestes, também se observa uma infiltração dos tecidos adiposos por células inflamatórias, em especial por macrófagos. As causas dessa inflamação sistêmica de baixo grau em pacientes obesos ainda não são completamente entendidas, porém acredita-se que mecanismos múltiplos que se retroalimentam em um círculo vicioso sejam a razão dessa inflamação crônica.

Como resposta ao balanço energético persistentemente positivo em pacientes obesos, ocorre uma hipertrofia e uma hiperplasia dos adipócitos. Isto pode levar à isquemia de tecido adiposo, em especial nas zonas vasculares limítrofes da gordura visceral, o que causa injúria isquêmica de parcela dos adipócitos. Além disso, o excesso de lipídios no interior das células adiposas pode exacerbar processos oxidativos intracelulares, em especial a lipoperoxidação, o que por sua vez pode gerar uma resposta celular denominada estresse do retículo endoplasmático. Este e o dano hipóxico dos adipócitos causam uma resposta inflamatória local, com produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas. Estas estimulam a migração para o tecido adiposo de macrófagos, que acabam rodeando os adipócitos e formando estruturas histológicas similares a coroas (crown like structures)⁵. Secundariamente, linfócitos T citotóxicos acabam também infiltrando o tecido adiposo. Tais células inflamatórias infiltrativas acabam produzindo mais citocinas e quimiocinas, o que perpetua o processo inflamatório em um círculo vicioso. Outros mecanismos também contribuem para a inflamação sistêmica de baixo grau em pacientes com obesidade/SM, tais como a ativação de receptores do tipo Toll de células imunes por ácidos graxos livres ou por proteínas glicosiladas que acabam surgindo em consequência da hiperglicemia que complica a obesidade/SM.



PAPEL DA META-INFLAMAÇÃO NO SURGIMENTO DAS PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES DA SÍNDROME METABÓLICA: DIABETES MELLITUS DO TIPO 2, DISLIPIDEMIA, ATEROGÊNESE E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Um corpo de evidências crescentes mostra que a meta-inflamação pode contribuir diretamente para o surgimento das principais complicações relacionadas à SM. Por exemplo, sabe-se que a citocina pró-inflamatória TNF- α pode induzir resistência insulínica nos tecidos insulino-dependentes, o que poderia contribuir para a resistência insulínica e DM2 em pacientes com SM. A IL-6, que também é hiperexpressa em pacientes com meta-inflamação relacionada à obesidade, tem um papel importante na regulação da produção hepática de lipoproteínas, podendo ela contribuir para a dislipidemia em pacientes obesos. A PCR pode se depositar na camada íntima dos vasos arteriais e recrutar, mediante receptores de baixa afinidade para IgG, monócitos e macrófagos periféricos para a parede das artérias, o que pode causar disfunção endotelial e aterogênese acelerada⁶. Estas podem contribuir para a hipertensão arterial sistêmica e o aumento do risco cardiovascular presentes em pacientes obesos com SM.

SÍNDROME METABÓLICA E META-INFLAMAÇÃO: PAPEL DAS ADIPOCINAS

O tecido adiposo é capaz sintetizar diversas moléculas com efeitos parácrinos e endócrinos. A elas é dado o nome de adipocinas. Exemplos de adipocinas são a leptina, a adiponectina e a omentina.

As adipocinas, pelas suas ações parácrinas e endócrinas, participam da regulação do metabolismo de lipídios e da glicose, podendo também ter atuação no centros hipotalâmicos de controle da saciedade. Além dessas ações, hoje sabe-se que as adipocinas também têm um papel como reguladores do sistema imunológico. Receptores para adipocinas estão presentes em células do sistema imune inato e adaptativo. Estudos mostram que a leptina pode levar à ativação de macrófagos e à produção de citocinas pró-inflamatórias, enquanto a adiponectina pode ter um efeito anti-inflamatório, estimulando o surgimento de células T reguladoras^{7,8}.

Na obesidade e na SM, há um desequilíbrio na produção de adipocinas. Por exemplo, sabe-se que em pacientes obesos os níveis de leptina estão aumentados, enquanto os níveis de adiponectina estão diminuídos. Essas alterações nos níveis de adipocinas, além de terem um efeito direto no surgimento das anormalidades metabólicas e no aumento do risco cardiovascular existentes em pacientes obesos, podem também contribuir para a criação de um meio pró-inflamatório que permite o surgimento e a perpetuação da meta-inflamação em pacientes obesos.

SÍNDROME METABÓLICA E DOENÇAS REUMATOLÓGICAS IMUNOMEDIADAS

A prevalência de SM em pacientes com doenças reumatológicas imunomediadas (DRIs), tais como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, artrite psoriática e síndrome do anticorpo antifosfolípideo, é aumentada em relação à população geral. Inatividade física e uso de corticosteroides em pacientes com DRIs contribuem para esse aumento de prevalência, porém acredita-se que a inflamação crônica presente em pacientes com DRIs possa também estar envolvida no surgimento de anormalidades metabólicas, em especial na resistência insulínica, contribuindo assim para o desenvolvimento da SM. O caminho inverso também pode ocorrer: a metainflamação presente na SM pode contribuir para o surgimento de DRIs. Por exemplo, existem estudos mostrando que a SM é um fator de risco independente para o surgimento de artrite reumatoide⁹.

Outra relação entre DRIs e SM é que esta pode ser um elo entre as DRIs e o risco aumentado de doenças cardiovasculares. Sabe-se que o risco de doenças cardiovasculares é significativamente aumentado em pacientes com DRIs e que esse aumento não é justificado somente pelos fatores de risco tradicionais. A SM, assim como a inflamação crônica, pode assim ter um papel significativo na incidência aumentada de doença cardiovascular aterosclerótica em pacientes com DRIs que não se relaciona aos fatores de risco cardiovasculares tradicionais. A SM também pode afetar negativamente no curso da própria DRIs. Por exemplo, estudos mostram que a coexistência de síndrome de anticorpo antifosfolípideo (SAF) e SM pode aumentar o risco de eventos tromboticos arteriais graves, sugerindo que a SM pode assim agravar as anormalidades endoteliais de pacientes com SAF⁹.

CONCLUSÕES

Tendo em vista a epidemia de obesidade que assola as sociedades industrializadas ou em desenvolvimento ocidentais, a SM será um dos maiores desafios que a medicina irá enfrentar em um futuro próximo. Como a perda de peso significativa e mantida é uma meta difícil de ser alcançada na maioria dos pacientes obesos, teremos de aprender a lidar com as consequências deletérias da síndrome metabólica, em especial com o DMT2 e as com as complicações cardiovasculares.

Um aspecto crítico da obesidade e da SM é o estado por elas gerado de inflamação crônica de baixo grau, também conhecido como metainflamação, que participa ativamente no surgimento das complicações metabólicas e cardiovasculares relacionadas a esses problemas de saúde. Esse estado inflamatório crônico também explica a conexão existente entre síndrome metabólica e várias doenças reumáticas imunomediadas. Elucidar os mecanismos que conectam a SM com a metainflamação não só contribuem para o entendimento da fisiopatologia da obesidade, mas também descortinam novas perspectivas de tratamento e de prevenção para as complicações a ela relacionadas.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alberti et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640-5.
2. Ford et al. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287(3):356.
3. Hirode et al. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016. *JAMA*. 2020 Jun 23; 323(24): 2526–2528.
4. Park et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*.2003;163(4):427.
5. Monteiro et al. Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:289645.
6. León-Pedroza et al. Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice. *Cir Cir*. 2015 Nov-Dec;83(6):543-51.
7. Abella et al. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. *J Immunol Res*. 2014;2014:343746.
8. Francisco et al. Adipokines: Linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. *Biochem Pharmacol*. 2019 Jul;165:196-206.
9. Medina et al. Metabolic syndrome, autoimmunity and rheumatic diseases. *Pharmacol Res*. 2018 Jul;133:277-288.





**LILIAN PORTO**

*Reumatologista pela Sociedade Brasileira de Reumatologia.
Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto pela UFMG
Preceptora dos ambulatórios de vasculites e lúpus eritematoso sistêmico
da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
Professora Assistente na Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.*

SÍNDROME DE BEHCET VASCULAR: ATUALIZAÇÃO NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Behçet (SB) vascular é uma forma única de vasculite, pois diferente das outras vasculites, ela tem como característica principal o acometimento primordialmente venoso sobre o acometimento arterial¹. Outra característica que a torna uma condição ímpar é a tendência à trombose vascular associada à inflamação da parede do vaso, porém essa tendência não pode ser explicada somente por fatores trombóticos¹. Assim, a SB vascular tem sido definida como um modelo natural de trombo-inflamação². O que é especialmente relevante na definição da estratégia terapêutica, a qual depende muito mais do uso de imunossupressores do que de anticoagulantes^{3,4}.

O envolvimento vascular, dependendo da série estudada, ocorre em 5% a 50% dos pacientes^{1,4}. O acometimento venoso ocorre em 20% a 40% nos pacientes com SB, sendo mais prevalente em homens. Os pacientes do sexo masculino têm risco até 14 vezes maior de desenvolver trombose venosa do que as mulheres². Os eventos arteriais são mais raros, acometendo 3 a 5% dos pacientes^{4,2}.

O envolvimento venoso mais comum é a trombose de membros inferiores, representando cerca de 70% a 80% dos casos de SB vascular, seguida da trombose de veia cava e da síndrome de Budd-Chiari. O envolvimento arterial mais comum é o das artérias pulmonares, representando cerca de 10% dos casos de SB vascular⁴.

A maioria dos pacientes (75%) tem o seu primeiro evento vascular nos primeiros 5 anos de diagnóstico da doença. Outros 20% apresentam o quadro vascular simultaneamente aos outros sintomas, porém, até 10% dos pacientes podem ter seu primeiro evento vascular, ainda sem preencher critérios para a SB (SB incompleta ou de órgão único). O envolvimento vascular tem alto índice de recidiva, podendo chegar a 20-45% no primeiro ano^{4,5}.

2. DIAGNÓSTICO

2.1. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

ENVOLVIMENTO VENOSO:

Trombose venosa de membros inferiores – A trombose venosa superficial (TVS) e trombose venosa profunda (TVP) dos membros inferiores são as manifestações mais comuns da SB vascular. Alguns fatores são considerados patognomônicos da trombose venosa associada a SB, como início precoce, sexo masculino e curso recidivante. O envolvimento venoso tende a ser bilateral e difuso, estendendo-se da veia poplítea até a veia ilíaca comum. A recanalização é muito menos frequente e a formação de colaterais tende a ser abundante, em comparação aos pacientes com trombose não associada a SB. A síndrome pós-trombótica (Figura 1) ocorre em até metade dos casos e a claudicação em até um terço dos pacientes⁴.



Figura 1: Síndrome pós-trombótica grave⁴

Síndrome de Budd-Chiari (SBC) – Trata-se de uma condição rara, grave e potencialmente fatal. Ela ocorre devido a obstrução ao retorno venoso hepático devido a trombose da veia cava (VC) inferior hepática ou supra-hepática. Pode ocorrer em associação com a trombose da VC inferior. Pode ser completamente assintomática. Nesses casos, os pacientes têm melhor prognóstico, com taxa de mortalidade <10%. Em contrapartida, a apresentação com ascite, insuficiência hepática e alteração nas enzimas hepáticas, apresenta taxa de mortalidade de até 60%⁴. A SBC na SB é caracterizada por uma idade de início mais

precoce, com predominância no sexo masculino, maior associação com trombose venosa profunda (TVP), maior formação de colaterais intra-hepáticos, pior prognóstico e resposta pobre aos anticoagulantes e às intervenções vasculares, quando comparada a outras causas de SBC⁴.

Trombose de veia cava superior – A trombose da VC superior pode se estender até subclávias, tronco braquioencefálico, jugulares e veias dos membros superiores. No quadro agudo, o paciente pode apresentar dispneia, edema em face, pescoço e membros superiores, rouquidão, sufusão conjuntival e formação de colaterais em região cervical e parte superior do dorso (Figura 2). As complicações a longo prazo são apneia do sono, derrame pleural, hemoptise recorrente e edema de faringe e laringe⁴.



Figura 2: Ingurgitamento venoso na síndrome da veia cava superior.

ENVOLVIMENTO ARTERIAL:

ACOMETIMENTO ARTERIAL PULMONAR – É caracterizado pela formação de aneurismas em 72% dos casos e trombose in situ em 28%. O acometimento é tipicamente bilateral, múltiplo e predomina nas artérias inferiores. Na tomografia computadorizada de tórax é possível encontrar várias alterações inespecíficas, como vidro fosco, nódulos subpleurais, cavitações, consolidações e derrame pleural.

Os aneurismas podem recrudescer e as trombozes podem recanalizar ou evoluir para oclusão definitiva. A oclusão total pode levar a hiperplasia da artéria bronquial, resultando em hemoptise recorrente e dispneia aos esforços. Pode haver aumento moderado da pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP). Já foram descritos casos de hipertensão arterial pulmonar (HAP) secundária a tromboembolismo pulmonar (TEP) crônico. Os aneurismas maiores de 3cm têm prognóstico reservado, com alto risco de ruptura e grande desafio no manejo cirúrgico^{4,6}. A mortalidade de chega a 25%. A recaída ocorre em até 28% dos pacientes, mas a remissão completa pode ocorrer em até 39% dos pacientes^{4,7}.

ACOMETIMENTO ARTERIAL NÃO PULMONAR – Ao contrário de outros tipos de lesão vascular, o envolvimento arterial não pulmonar é um evento tardio que se desenvolve em média 10 anos após o início da doença. Os aneurismas são as lesões mais comuns (47%), seguidos por oclusões trombóticas (36%), estenoses (14%) e aortite (3%). As artérias mais afetadas são ilíacas, femorais, poplíteas, carótidas e aorta intrabdominal⁷. A apresentação geralmente é aguda, com dor, massa pulsátil, claudicação, necrose de extremidades ou acidente vascular cerebral⁴.

2.2. IMAGEM

ENVOLVIMENTO VENOSO - Atualmente, a ultrassonografia com Doppler (USG Doppler) é a modalidade de imagem preferida para o diagnóstico e o acompanhamento de pacientes com TVS e TVP aguda e crônica⁴. A venografia por ressonância magnética (RM) é uma modalidade de imagem rápida, não invasiva e bem tolerada, que tem sido usada com sucesso na detecção da TVP. Ela não necessita de contraste e não tem exposição à radiação. Sua interpretação é altamente reprodutível e precisa, quando comparada à venografia com contraste e com a USG Doppler, tendo a vantagem de ser menos operador dependente^{4,7}. Tanto a angiotomografia computadorizada e quanto a angioressonância, como métodos radiológicos não invasivos, são os exames de imagem preferidos para o diagnóstico das trombozes de veia cava superior e inferior⁴.

ENVOLVIMENTO ARTERIAL – Devido ao risco de formação de trombose e aneurisma no sítio de punção, a angiografia convencional deve ser evitada. Porém, ela pode estar indicada nos casos em que as intervenções endovasculares, como a embolização, estejam indicadas, como ocorre na hemoptise maciça. Para o diagnóstico de envolvimento das artérias pulmonares, a angiotomografia é a melhor opção, pois tem acurácia

melhor do que a angioressonância na detecção de pequenos aneurismas. Para avaliação das artérias não pulmonares, podem ser usadas tanto a angiotomografia computadorizada quanto a angioressonância⁴.

PET/CT COM 18FDG – Esse exame, juntamente com a angiorressonância, tem sido amplamente utilizado no manejo das vasculites de grandes vasos. Também poderia ser uma opção nos casos de SD vascular, especialmente naqueles com suspeita de envolvimento arterial. No entanto, os dados da literatura ainda são limitados. Um estudo feito por Cho SB e colegas, descreveu as características de uma série de 8 casos de SB com envolvimento arterial e cardíaco, submetidos PET/CT com 18FDG (Figuras 3 e 4). A captação anormal de FDG foi observada em 6 dos 8 pacientes (75%). A intensidade de captação se correlacionou significativamente com os níveis de VHS, mas não com os de PCR⁹.



Figura 3: PET/CT 18FDG – Aneurismas com captação de FDG na aorta abdominal infrarenal, artéria subclávia direita e femoral comum direita⁹.



Figura 4: PET/CT 18FDG – Múltiplos aneurismas pulmonares com captação aumentada de FDG⁹.



MEDIDA DA ESPESSURA DA PAREDE VENOSA

– Essa medida realizada através da USG doppler pode ser uma ferramenta útil no diagnóstico da SB, principalmente naqueles pacientes com envolvimento de órgão único ou SB incompleta. Por outro lado, ele também poderia ser um biomarcador de envolvimento vascular, ajudando a identificar aqueles pacientes com SB com alto risco de envolvimento vascular, permitindo o início precoce de terapia imunossupressora⁴.

Alibaz-Oner F. e colegas, da Universidade de Marmara de Istanbul, publicaram vários estudos sobre o aumento da espessura da parede venosa em pacientes com SB. Seu primeiro trabalho foi publicado em 2019. Trata-se de um estudo controlado, no qual se investigou a espessura da parede da veia femoral comum (VFC) direita e esquerda e a dilatação da veia safena magna (VSM) e da veia parva (VP) direitas e esquerdas em pacientes do sexo masculino com SB, saudáveis e com Espondilite Anquilosante (EA). Os resultados mostraram que todas essas medidas venosas foram significativamente maiores nos pacientes com SB quando comparados aos controles saudáveis e aos com EA. A análise da curva ROC mostrou que a área sob a curva foi superior a 0,80 para todas as medições, com sensibilidade e

especificidade em torno de 80%, para a espessura da VFC direita e esquerda, com um ponto de corte próximo de 0,5mm¹⁰.

Estudo conduzido por Seyahi E. E col., em 2019, outro grupo da Turquia, que analisou a espessura da parede venosa das veias jugulares, das VFCs e da veia porta principal, também encontrou um aumento da espessura venosa em pacientes SB, quando comparados a controles saudáveis. Os pacientes com acometimento vascular obtiveram os maiores valores, mas somente a espessura da parede da veia portal principal foi significativamente maior em pacientes com envolvimento vascular¹¹.

Sabe-se que as artérias pulmonares apresentam estrutura semelhante às veias, assim Agackiran, S. K. e col. mostraram que o aumento da espessura da parede vascular foi observado também nas artérias pulmonares nos pacientes com SB¹².

Alibaz-Oner F. e colegas recentemente analisaram o desempenho diagnóstico da medida da espessura da parede da VFC em múltiplas outras doenças. Esse grupo mostrou que essa medida conseguiu discriminar a SB de várias outras doenças inflamatórias, como EA, outras vasculites sistêmicas

e doença de Crohn, bem como de outras doenças vasculares não relacionadas a SB (como insuficiência venosa periférica e TVP não inflamatória). De fato, o cut-off de 0,5 mm teve um desempenho excelente contra todas as doenças controle, com sensibilidade e especificidade maiores que 80%, exceto para a síndrome antifosfolípide. Valores de corte maior que 0,75 mm indicaram uma probabilidade acima de 80% para SB¹³.

3. TRATAMENTO

Os pacientes com SB vascular precisam de tratamento precoce e agressivo, pois apresentam alta mortalidade e alto risco de desenvolvimento de complicações, como a síndrome pós-trombótica, a claudicação de membros e a hipertensão arterial pulmonar, com grande impacto socioeconômico, funcional e na qualidade de vida⁴. As recomendações EULAR para o manejo da SB foram atualizadas em 2018 e elas indicam a terapia imunossupressora como o pilar do tratamento da SB vascular. O uso de anticoagulantes ainda está sob debate¹⁴. Assim, como em outras doenças vasculares, a proteção da integridade da parede dos vasos deve ser obtida através do uso de estatinas, drogas antiplaquetárias e cessação do tabagismo⁴.

TROMBOSE VENOSA PROFUNDA - Para o tratamento da TVP aguda, glicocorticóides e imunossupressores como azatioprina, ciclofosfamida ou ciclosporina estão recomendados. Não há dados que determinem a preferência de um agente imunossupressor sobre os outros. Mas, a ciclofosfamida, devido aos seus potenciais eventos adversos, deve ser reservada para pacientes mais graves, como aqueles com trombozes extensas ou de VC superior e inferior ou SBC¹⁴.

TROMBOSE VENOSA REFRATÁRIA - Ainda não há dados na literatura para guiar o manejo dos pacientes com TVP refratária⁴. Mas segundo as recomendações EULAR 2018, os anti-TNFs podem ser usados, uma vez que resultados benéficos foram sugeridos em alguns estudo observacionais de séries de casos de pacientes com SB vascular grave e ou refratária. Nos casos de trombose refratária, os anticoagulantes poderiam ser adicionados ao tratamento, desde que o risco de sangramento em geral seja baixo. Isto é especialmente importante uma vez que os aneurismas de artéria pulmonar (AP) estão intimamente associados á presença de trombose venosa profunda. Por isso, recomenda-se que os pacientes sejam estudados em busca de aneurismas de AP, antes de iniciar a anticoagulação. Por outro lado, os médicos também devem estar atentos ao risco de desenvolvimento de aneurismas durante o curso da tratamento com anticoagulante¹⁴.

ANEURISMA DE ARTÉRIA PULMONAR – Estão indicados glicocorticóides em altas doses e ciclofosfamida. Os anti-TNFs também devem ser considerados em casos refratários. Para aqueles pacientes em alto risco de sangramento ou em vigência de sangramento grave, a embolização deve ser preferida à cirurgia aberta. Devido alta mortalidade associada à cirurgia¹⁴.

ANEURISMAS DA AORTA E DE ARTÉRIAS PERIFÉRICAS – Também estão indicados a ciclofosfamida e os corticosteróides em altas doses. Os procedimentos cirúrgicos ou a colocação de stent não devem ser adiados se o paciente estiver sintomático¹⁴.

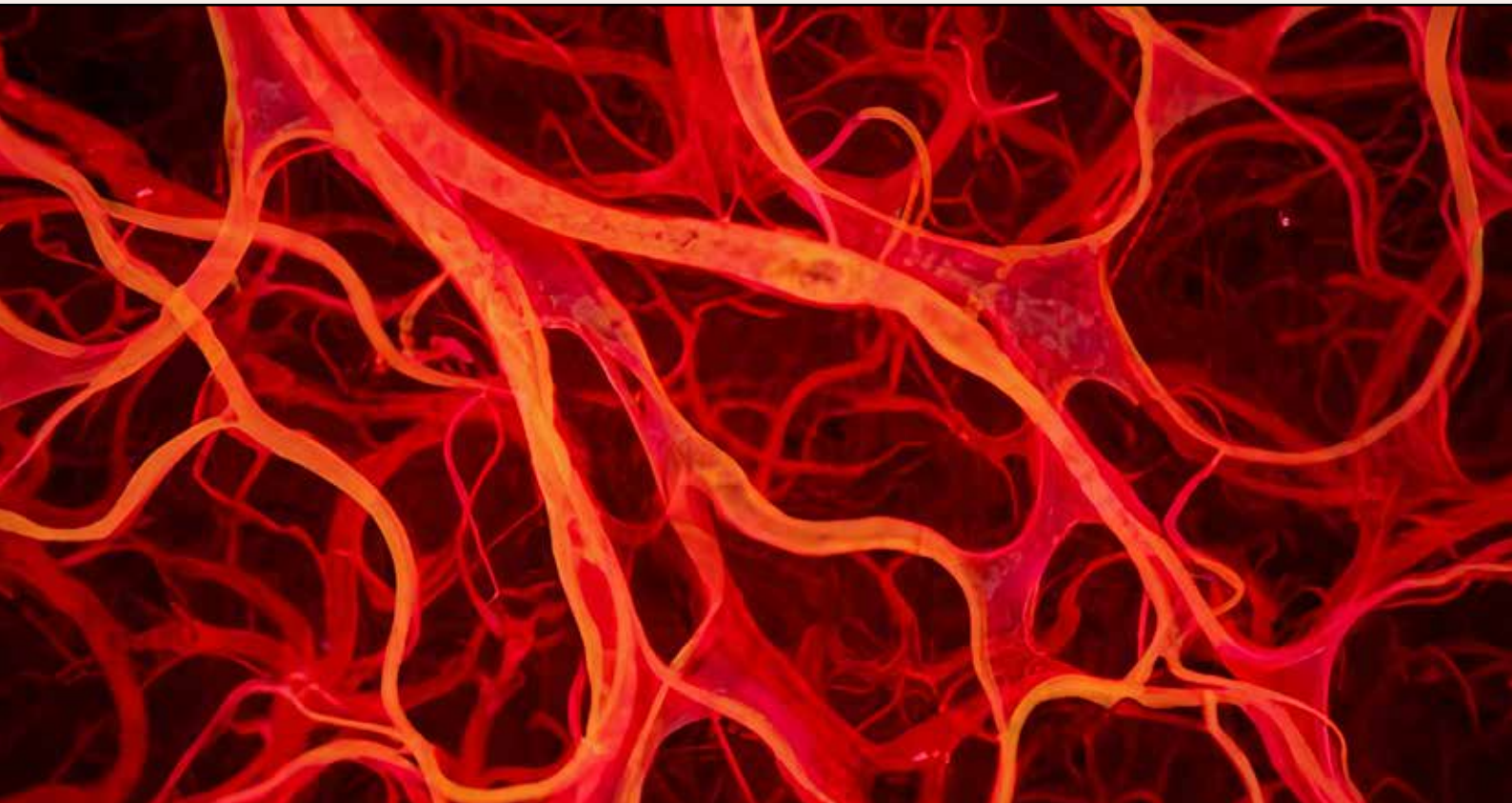


4. CONCLUSÃO

O envolvimento vascular tem importante papel na morbimortalidade da SB. Apesar do avanço nas pesquisas, ainda há muito para se aprender sobre o manejo da SB vascular.

Mais estudos são necessários para avaliar o papel diagnóstico do PET/CT¹⁸ FDG e do papel diagnóstico e de possível biomarcador do acometimento vascular da medida da espessura da parede venosa, principalmente nos casos de SB incompleta ou de órgão único.

Por outro lado, dada a natureza inflamatória da SB vascular, os imunossupressores representam a base do tratamento da doença vascular, porém, o perfil do risco-benefício da associação com o tratamento anticoagulante ainda não está claro. Portanto, é necessária a realização de ensaios clínicos randomizados para esclarecer a eficácia e a segurança a longo prazo do tratamento combinado de imunossupressores e anticoagulantes. Ensaio controlados com outros biológicos e outras moléculas também são necessários para identificar modalidades de tratamento que possam diminuir a recorrência e prevenir a mortalidade. Por fim, uma vez obtidos os dados dos ensaios clínicos, novas diretrizes de tratamento devem ser definidas para superar as discrepâncias atuais entre as diferentes abordagens terapêuticas e orientar a melhor escolha da estratégia terapêutica.





REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Seyahi E. Behçet's disease: How to diagnose and treat vascular involvement. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2016;30:279-95.
- 2- Toledo-Samaniego N. et al. Arterial and venous involvement in Behçet's syndrome: a narrative review. *J Thromb Thrombolysis* 2022;54:162-71
- 3- Becatti M. et al. Behçet's syndrome as a tool to dissect the mechanisms of thrombo-inflammation: clinical and pathogenetic aspects. *Clinical and Experimental Immunology* 2018;195:322-33.
- 4- Bettiol A. et al. Vascular Behçet syndrome: from pathogenesis to treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2023;19:111-26
- 5- Balta S. et al. Behçet's disease and risk of vascular events. *Curr Opin Cardiol* 2016;31:451-57.
- 6- Seyahi, E. et al. Pulmonary Artery Involvement and Associated Lung Disease in Behçet Disease - A Series of 47 Patients. *Medicine* 2012;91:35-48.
- 7- Saadoun, D. et al. Long-term outcome of arterial lesions in Behçet disease: a series of 101 patients. *Medicine* 91, 18–24 (2012).
- 8- Tutar, B., Kantarci, F., Cakmak, O. S., Yazici, H. & Seyahi, E. Assessment of deep venous thrombosis in the lower extremity in Behçet's syndrome: MR venography versus Doppler ultrasonography. *Intern. Emerg. Med.* 14, 705–711 (2019).
- 9- S.B. Cho et al. Detection of Cardiovascular System Involvement in Behçet's Disease Using Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Semin. Arthritis Rheum.* 2011; 40: 461–466.
- 10- Alibaz-Oner F. Et al. Venous vessel wall thickness in lower extremity is increased in male patients with Behçet's disease. *Clin. Rheumatol.* 2019; 38: 1447–51.
- 11- Seyahi, E. et al. Increased vein wall thickness in Behçet disease. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2019;7: 677–84.
- 12- Agackiran, S. K. et al. Pulmonary arterial wall thickness is increased in Behçet's disease patients with major organ involvement: is it a sign of severity? *Rheumatology* 2023; 62:1238–42.
- 13- Alibaz-Oner, F. et al. Femoral vein wall thickness measurement: a new diagnostic tool for Behçet's disease. *Rheumatology* 2021; 60:288–96.
- 14- Hatemi, G. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77: 808–18.



**MARTA RODRIGUES**

Responsável pelo Serviço de Reumatologia pediátrica do IPPMG-UFRJ

Mestre em Saúde da criança e adolescente pela UFRJ

Membro da Comissão de Reumatologia pediátrica da SBR

Membro do DC de Reumatologia pediátrica da SOPERJ

TRAPS (TUMOR NECROSIS FACTOR RECEPTOR-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROME)

A síndrome periódica associada ao receptor do TNF (TRAPS) foi descrita em 1999 com a identificação de variantes heterozigotas no gen TNFRSF1A (tumor necrosis fator receptor superfamily member1 A) que codifica o receptor TNF1(TNFR1) e simultaneamente foi implementado o conceito de doenças autoinflamatórias (DAI).^{1,2} O termo DAI foi originalmente proposto para descrever um grupo de doenças inflamatórias multissistêmicas herdadas com episódios de febre recorrente ou persistente e inflamação da pele, sinóvia, serosas e amiloidose na ausência de causa identificada (infecção, alérgica, neoplásica). A participação primária na patogênese das células T reativas e autoanticorpos não ocorrem e há hiperativação do sistema imune inato (neutrófilos, macrófagos, monócitos, sistema complemento e citocinas).¹⁻³ Nos últimos anos foram descritas mais de 50 novas DAI com a identificação de vários genes envolvidos com a inflamação e vias de sinalização da imunidade inata. Há portanto uma expansão no conceito de DAI para um grupo heterogêneo de desordens clínicas com inflamação recorrente ou contínua, e, elevação dos reagentes de fase aguda causadas por defeito(s) ou desregulação das células e moléculas do sistema imune inato, por vezes associado(s) à desregulação da imunidade adaptativa e disfunção imune com aumento de suscetibilidade às infecções (imunodeficiências), malignidades, autoimunidade e hiperinflamação

descontrolada.^{4,5} No entanto em aproximadamente menos da metade (20-40%) dos pacientes com sintomas inflamatórios crônicos ou recorrentes se identifica, pelos testes genéticos de última geração (NGS), uma causa monogênica.^{6,7,8} A “assinatura da autoinflamação” engloba além das doenças monogênicas herdadas, doenças digênicas, de herança complexa, mosaïcismo somático, mutações de novo e poligênicas esporádicas que se apresentam com um importante componente inflamatório.⁵

Nas DAI monogênicas a presença da mutação proteica pode causar desregulação do inflamassoma nas doenças mediadas pela IL-1 β e IL-18 (inflamassomopatias), das vias sinalizadoras do interferon (interferonopatias), da via de sinalização NF κ B (relopatias) e da via do proteassoma (proteassomopatias).^{9,10} Entretanto, mais de uma via de sinalização pode estar envolvida em um fenótipo clínico que pode ser bastante variado nas manifestações. A heterogeneidade genotípica e fenotípica das DAI é um desafio na classificação, no diagnóstico e no manejo destas doenças.

TRAPS é a segunda DAI mais frequente e a de herança autossômica dominante mais comum. Foi inicialmente em 1982 descrita clinicamente em 16 indivíduos de três gerações de uma família de irlandeses como ‘Febre Hiberniana’ embora atualmente tenha sido relatada em várias etnias.¹¹ A partir de 1999 ocorreu a identificação na mutação com ganho de função do gen TNFRSF1A que codifica o receptor p55 do TNF, instituído o conceito de DAIS e em seguida a descrição das 4 febres recorrentes hereditárias históricas: febre familiar do Mediterrâneo (FFM), TRAPS, deficiência de mevalonato quinase com hiperIgD (MKD) e síndromes de febre periódica associadas ao NLRP3 ou criopirina (CAPS).¹²

TRAPS é a DAI monogênica de maior variabilidade em termos genéticos, de idade de início, apresentação clínica e gravidade da doença. Entretanto uma das características principais são os surtos de inflamação de duração prolongada. A febre alta associada ao exantema em placas associado com mialgia migratória e sinais de inflamação ocular são manifestações típicas da doença. Menos frequentemente pacientes carreadores das mutações de baixa penetrância tem a doença com início na idade adulta e manifestações atípicas.^{13,14}



A HETEROGENEIDADE GENÉTICA DA TRAPS

Há relatos de mosaïcismo somático e mutações de novo além da herança autossômica dominante na TRAPS. Já foram descritas mais de 170 variantes heterozigóticas, e, a grande parte delas patogênicas ou provavelmente patogênicas estão situadas no resíduo cisteína da porção extracelular do receptor e alteram a estrutura e/ou processamento proteico dos receptores do TNF.¹³ As implicações genótipo/fenótipo variam com a localização do domínio do receptor alterado e o impacto da função da proteína afetada. As variantes estruturais de alta penetrância são as mais frequentes e mais graves e determinam um fenótipo clínico de maior gravidade, com início dos sintomas precocemente na infância, necessitam de uma terapêutica escalonada e ocasionam elevado risco de amiloidose.¹³



Há variantes não estruturais no receptor de baixa penetrância descritas na ancestralidade africana, a P75L (ou P46L). Na ancestralidade caucasiana a variante R121Q (ou R92Q) foi descrita em 34% dos pacientes com TRAPS.^{14,15} A interpretação destas variantes de baixa penetrância devem ser analisadas no contexto do fenótipo inflamatório já que podem estar presentes em indivíduos assintomáticos. Não há consenso se estas variantes de baixa penetrância seriam na verdade variantes de significado incerto (VUS) ou polimorfismos que agiriam como fatores de suscetibilidade.^{16,17,18} A presença destas variantes em parentes de primeiro grau com doença de Behçet, esclerose múltipla e PFAPA podem reforçar este pressuposto.¹³ Entretanto, há maior frequência nos indivíduos portadores destas variantes em relação a população geral, o diagnóstico de TRAPS com sintomatologia leve, início tardio, manifestações atípicas e até remissão espontânea.^{13,19}

A VARIABILIDADE DO ESPECTRO CLÍNICO DA TRAPS

A maioria dos pacientes apresenta os primeiros sintomas na infância e adolescência (entre 3-10 anos) entretanto pode ocorrer início em menores de 1 ano de vida até 60 anos de idade.

Os surtos de febre duram 1-4 semanas (média de 14 dias), podem ser provocados por vacina, viremia, estresse, trauma ou menstruação e geralmente recorrem com 3-4 episódios ao ano. Além da febre, há serosite com dor abdominal por peritonite, dor torácica e pericardite, artromialgia, uveíte e edema palpebral eritematoso e dolorosos. Na pele podem aparecer quadros semelhantes à celulite (“pseudocelulite”) e mialgia intensa devido a inflamação da fascia subjacente (fasciíte). A bolsa escrotal pode também ser acometida. (Quadro 1).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA TRAPS	
FEBRE PROLONGADA (MÉDIA 14 DIAS) E ELEVAÇÃO DOS REAGENTES DE FASE AGUDA	
GASTROENTESTINAL	dor abdominal , peritonite asséptica, diarreia, vômitos, constipação, hepatoesplenomegalia, hemorragia digestiva
CARDIORESPIRATÓRIO	dor torácica , pericardite, tosse persistente, pneumonia
MUSCULOESQUELÉTICO	artralgia, mialgia migratória , artrite, miosite, dor óssea, fasciíte monocística
MUCOCUTÂNEO	rash maculopapular migratório (“pseudocelulite”), rash urticariforme, faringite, aftas orais
OCULAR	conjutivite, edema periorbitário doloroso , uveíte, neurite
GENITOURINÁRIO	amiloidose (proteúria), orquiepididimite
LINFÁTICO	dor abdominal , linfonodomegalias dolorosas cervical ou generalizadas
NEUROLÓGICO	cefaleia, convulsões
AMILOIDOSE	renal, miocárdio, fígado, baço, glândula tireóide

Há risco para amiloidose em 10% dos casos mais frequente nos pacientes com mutações estruturais de alta penetrância (T50M). Casos com pericardite recorrente e manifestações atípicas aftas, artrite e cefaleia de início na idade adulta podem ter curso evolutivo mais leve. Entretanto pode ocorrer curso de doença sub-crônica com fadiga mialgia e reagentes de fase aguda persistentemente elevados e amiloidose.^{13,14,16,19}

Nos exames complementares há leucocitose, trombocitose e elevação dos reagentes de fase aguda (VHS, PCR e proteína amilóide A -SAA) que podem se manter alterados entre os surtos o que eleva o risco para amiloidose. Exames de imagem como ultrassonografia, tomografia e ressonância magnética podem ser úteis no diagnóstico e monitorização das manifestações serosas e musculoesqueléticas. Critérios de classificação para o diagnóstico foram propostos considerando a ausência ou presença da confirmação genética da doença por NGS com painel genético ou exoma completo (WES).¹⁹ (Quadro 2).

SÍNDROME PERIÓDICA ASSOCIADA AO RECEPTOR DO TNF Critérios De Classificação Eurofever/PRINTO - TRAPS (2019)	
<p>PRESENÇA DE GENÓTIPO TNFRS1A E 1 DE:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Duração ≥ 7 dias ✓ Mialgia ✓ Exantema migratório ✓ Edema periorbitário ✓ História familiar <p>OU Presença não confirmada de TNFRS1A e 2 de:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Duração ≥ 7 dias ✓ Mialgia ✓ Exantema migratório ✓ Edema periorbitário ✓ História familiar <p style="text-align: right;">Sensibilidade = 95% Especificidade = 99%</p>	<p>SEM GENOTIPAGEM</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Presença de ≥ 5 pontos ✓ Duração ≥ 7 dias (2 pontos) ✓ Duração 5-6 dias (1 ponto) ✓ Mialgia (1 ponto) ✓ Exantema migratório (1 ponto) ✓ Edema periorbitário (1 ponto) ✓ História familiar (1 ponto) <p>Na ausência de</p> <ul style="list-style-type: none"> ∅ Estomatite aftosa (1 ponto) ∅ Faringoamigdalite (1pontp) <p style="text-align: right;">Sensibilidade = 87% Especificidade = 92%</p>

A sensibilidade desses critérios para os fenótipos mais leves é reduzida.¹⁸ É importante o diagnóstico diferencial as outras febres recorrentes monogênicas com cursos de febre de curta duração na FFM e na MKD o início precoce já no lactente é característico. Os quadros poligênicos bem mais frequentes como a artrite idiopática juvenil, a doença de Still do adulto, as vasculites sistêmicas e neoplasias também devem ser excluídos.

AS “ARMADILHAS” NA TRAPS DAS VIAS IMUNOLÓGICAS E ALVOS TERAPÊUTICOS

Do ponto de vista clínico TRAPS é classificada dentro das febres recorrentes hereditárias semelhante a maioria das inflamassomopatias mediadas pela IL-1 β . As alterações genéticas da TRAPS afetam diretamente o receptor do TNF, entretanto múltiplas vias pró-inflamatórias são alteradas na TRAPS além da ligação anormal ao receptor. O acúmulo de receptores mutantes afeta a via de degradação do proteassoma e a via UPR (Unfolded Protein Response). A autofagia defeituosa, a ativação da via NF- κ B e produção de reagentes oxidativos criam um ambiente de estresse celular com ativação do inflamassoma.



Os mecanismos inflamatórios são múltiplos e o tratamento com etanercepte apesar de ter algum benefício em 80% dos casos não é consistente, e só induz a resposta completa em 30% dos casos com perda de eficácia ao longo do tempo.¹⁹ Adalimumabe e infliximabe não estão indicados pois podem exacerbar a resposta inflamatória. O tratamento com anti-IL-1 é o de escolha (evidencia 1B).^{19,20} Nos casos leves com episódios pouco frequentes e sintomas de menor gravidade pode ser usado corticoesteróides sob demanda para alívio dos sintomas nos surtos. A colchicina pode ser avaliada nos quadros leves de início na idade adulta, mas não parece ser efetiva em evitar a amiloidose.¹⁹ É importante na monitorização e escalonamento terapêutico considerar a remissão dos sintomas clínicos, normalização dos exames laboratoriais, melhora da qualidade de vida e prevenção da amiloidose sistêmica. (Quadro 3)

TRATAMENTO DA TRAPS

=> Remissão clínica

=> Normalização dos exames laboratoriais (reagentes de fase aguda)

=> Controle das recaídas

=> Prevenção da amiloidose

CANAQUINUMABE 1ª linha (1B) em crianças $\geq 2 - 4$ mg/kg ou 150 mg > 40 kg a cada 4 semanas

ETANERCEPTIVE 80% das vezes benéfico mas só 30%b resposta completa

GLICOCORTICOIDE sob demanda promove alívio dos sintomas mas previne amiloidose

COCHICINA algum efeito só nos casos leves de início tardio

PARA LEMBRAR QUE TRAPS...

- Tem início na infância mas casos mais leves e atípicos podem se iniciar na vida adulta
- História familiar nem sempre está presente (penetrância variada, mosaicismo e mutações de novo)
- Critérios de classificação tem baixa sensibilidade para quadros leves de início tardio
- Amiloidose renal é a complicação mais grave e ocorre também nos quadros sub-crônicos com RFaG
- Associação frequente: febre prolongada, dor nos membros, rash migratório, serosite e inflamação ocular
- Tratamento de primeira linha é com bloqueio da IL - 1 β e visa remissão dos sintomas e dos RFaG

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, Mc Dermott EM, Ogunkolade BW, Centola M et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 KDa TNF receptor, TNFR1, define a Family of dominantly inherited autoinflammatory syndroms. *Cell*. 1999; 97:133-44.
2. Galon J, Aksentjevich I, Mc Dermott MF, O Shea JJ, Kastner DL. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol*. 2000; 12:479-86.
3. Masters SL, Simon A, Aksentjevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol*. 2009; 27:621-68.
4. Wekell P, Berg S, Karlsson A, Fasth A. Toward an inclusive, congruent, and precise definition of autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2017; 8:497.
5. Tangye S., Al-Herz W, Bousfha A., Cunningham-Rundles C., Franco J. L. Holland S. M. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J of Clinical Immunol*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>
6. Elferink, M. G., van Zon, P., Frenkel, J., Harts, W., Simon, A., van Royen-Kerkhof, A., et al. Targeted NGS based hereditary autoinflammatory disorder screening in routine diagnostics, two year experience in the Netherlands. *Pediatr. Rheumatol*. 2015; 13 (1), P51. doi:10.1186/1546-0096-13-s1-p51
7. Papa, R., Rusmini, M., Volpi, S., Caorsi, R., Picco, P., Grossi, A., et al. (2020). Next generation sequencing panel in undifferentiated autoinflammatory diseases identifies patients with colchicine-responder recurrent fevers. *Rheumatol. Oxf*. 59 (2), 458–360. doi:10.1093/rheumatology/kez376
8. Poker Y., von Hardenberg S., Hofmann W., Tang M., Baumann U., Schwerk N. et al. Systematic genetic analysis of pediatric patients with autoinflammatory diseases. *Front. Genet*. 2023;14:1065907. doi: 10.3389/fgene.2023.1065907
9. Savic, S.; Caseley, E.A.; McDermott, M.F. Moving towards a systems-based classification of innate immune-mediated diseases. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2020, 16, 222–237.
10. Manthiram, K.; Zhou, Q.; Aksentjevich, I.; Kastner, D.L. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat. Immunol*. 2017, 18, 832–842.
11. Williamson, L.M.; Hull, D.; Mehta, R.; Reeves, W.G.; Robinson, B.H.; Toghill, P.J. Familial Hibernian fever. *QJM Int. J. Med*. 1982, 51, 469–480
12. Galon J., Aksentjevich I., Mc Dermott M.F., O Shea J.J., Kastner D.L. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol*. 2000; 12:479-86.
13. Crudici C., Deutch N., Aksentjevich I. Revisiting TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS): current perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020; 21:3263. doi: 10.3390/ijms21093263
14. Lachmann, H.J.; Papa, R.; Gerhold, K.; Obici, L.; Touitou, I.; Cantarini, L.; et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: A series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann. Rheum. Dis*. 2014; 73.
15. Aksentjevich, I.; Galon, J.; Soares, M.; Mansfield, E.; Hull, K.; Oh, H.H.; Goldbach-Mansky, R.; Dean, J.; Athreya, B.; Reginato, A.J.; et al. The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: New mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am. J. Hum. Genet*. 2001; 69.
16. Cantarini L, Rigante D, Merlini G, Vitale A, Caso F, Lucherini OM, et al. The expanding spectrum of low-penetrance TNFRSF1A gene variants in adults presenting with recurrent inflammatory attacks: clinical manifestations and long-term follow-up. *Semin Arthritis Rheum*. (2014) 43:818–23. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.12.002
17. Ruiz-Ortiz E., Iglesias E., Soriano A., Buján-Rivas S., Español-Rego M., Castellanos-Moreira R., et al. Disease phenotype and outcome depending on the age at disease onset in patients carrying the R92Q low-penetrance variant in TNFRSF1A gene. *Front Immunol*. 2017; 8:299. doi: 10.3389/fimmu.2017.00299
18. Gaggiano C., Rigante D., Vitale A., Lucherini O. M., Fabbiani, 5 Giovanna Capozio, 2 Chiara Marzo, 4 Viviana Gelardi, 4 Salvatore Grosso, 1 Bruno Frediani A., Renieri A., Cantarini L. Hints for Genetic and Clinical Differentiation of Adult-Onset Monogenic Autoinflammatory Diseases. *Mediators of Inflammation* 2019; Article ID 3293145, 29 pages <https://doi.org/10.1155/2019/3293145>
19. Romano M., Arici Z. C., Piskin D., Alehashemi S., Aletaha D. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology Points to Consider for Diagnosis, Management and Monitoring of the Interleukin 1 Mediated Autoinflammatory Diseases: Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, Tumour Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, Mevalonate Kinase Deficiency, and Deficiency of the Interleukin-1 Receptor Antagonist. *Arthritis Rheumatol*. 2022; 74(7): 1102–1121. doi:10.1002/art.42139.
20. De Benedetti F., Gattorno M., Anton J., et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1908–19. doi: 10.1056/NEJMoa1706314



REUMATO NA BANCADA

**CRISTIANO A. F. ZERBINI***Diretor do Centro Paulista de Investigação Clínica**Livre Docente em Reumatologia (USP)**Membro da Comissão de Doenças Infecciosas da Sociedade Brasileira de Reumatologia**cristiano.zerbini@ceplic.com.br*

VACINAS MRNA ESTRUTURA E MECANISMO DE AÇÃO

NOTA: este texto é parte da aula proferida no Congresso Brasileiro de Reumatologia de 2023.

UM POUCO DE HISTÓRIA

Há cerca de 228 anos, o médico inglês Edward Jenner deu início a um processo de prevenção de doenças infecciosas que salvaria a vida de muitos milhões de seres humanos em todo o mundo. Durante sua prática médica este médico escutou de uma enfermeira que ela não havia contraído a varíola humana porque já tinha contraído a varíola bovina anteriormente. Observou também que as mulheres ordenadoras de leite de vaca, que tinham se contaminado com a cowpox/vaccínia ou varíola das vacas (do termo vacca em latim), não adquiriam a varíola humana. Quando uma enfermeira adquiriu a infecção pela varíola bovina (Sarah Nelmes), Jenner colheu amostras de pus de suas lesões e, no dia 14 de maio de 1796, inoculou este material em um menino de 8 anos, James Phipp, que contraiu a doença e 10 dias depois estava recuperado. No dia 1 de julho, o menino foi exposto a varíola humana e não adquiriu a doença. Tinha então sido descoberta a vaccínia ou vacina. Jenner teve que enfrentar forte oposição e ceticismo inicial em relação a vacinação, porém logo sua descoberta foi espalhada pelo mundo e a Marinha Britânica adotou, em 1800, a vacinação contra a varíola. Em 1807 vários países começaram implantar a obrigatoriedade das vacinas ^(1,2,3).

Estabelecido o grande benefício da imunização, várias vacinas foram desenvolvidas ao longo dos últimos 2 séculos com a metodologia disponível para atenuação e inativação dos vários micro-organismos responsáveis pelas infecções. Até os anos 80 o desenvolvimento de vacinas demandava muito tempo e persistência dos investigadores, desde a identificação do agente causador até o objetivo final da vacina protetora. Como exemplo podemos citar que o componente do poliovírus 1 da vacina oral Sabin foi obtido pela passagem da cepa Mahoney 1 por 24 animais, seguida de 43 passagens em meios de cultura de células de rim de macaco, purificação de cepa não neurotrópica, mais 5 novas passagens em culturas de células de rim de macaco e mais 3 purificações em placa. Uma visão do tempo de desenvolvimento de algumas vacinas pode ser vista na tabela 1.

QUANTO TEMPO AS VACINAS LEVARAM PARA FICAR PRONTAS


DOENÇA	AGENTE CAUSADOR	ANO DE DESCOBERTA	QUANDO A VACINA FICOU PRONTA	TEMPO PARA A ELABORAÇÃO DE CADA VACINA
COVID-19	VÍRUS	2019	2020	10 MESES
CAXUMBA	VÍRUS	2045	1967	4 ANOS
SARAMPOO	VÍRUS	2045	2045	4 ANOS
HEPATITE B	VÍRUS	2045	2045	4 ANOS
HPV	VÍRUS	2045	2045	4 ANOS
ROTAVIROSE	ROTAVÍRUS	2045	2045	4 ANOS
CATAPORA	VÍRUS	2045	2045	4 ANOS
COQUELUXE	BACTÉRIA	2045	2045	4 ANOS
EBOLA	EBOLAVÍRUS	2045	2045	4 ANOS
POLIOMELITE	POLIOVÍRUS	2045	2045	4 ANOS
MENINGITE	BACTÉRIA	2045	2045	4 ANOS

ourworldindata.org/2020

Tabela 1 -Vacinas e o tempo para seu desenvolvimento

Nos últimos 40 anos, com o desenvolvimento da biologia molecular, foi possível localizar com precisão qual parte do micro-organismo (antígeno) é responsável pela reposta imune e relacionado ao aparecimento da doença. A engenharia genética também permitiu a construção de novas estruturas moleculares que foram criadas como projetos de novas vacinas. As vacinas mais recentes, como a vacina contra o vírus do papiloma humano (HPV), o vírus da gripe (Influenza) e o vírus da hepatite B, não possuem mais os vírus intactos, mas partículas virais recombinantes associadas a adjuvantes potentes os quais otimizam a imunogenicidade da vacina.





O mais recente avanço no processo de realização das vacinas foi o desenvolvimento das nanopartículas envolvendo ácido ribonucleico mensageiro (mRNA). Essas novas vacinas não tem material proteico, apenas fibrilas de mRNA envolvidas em uma nanopartícula lipídica com carga neutra.

A utilização do mRNA como fonte de produção de proteínas vem sendo estudada por aproximadamente 30 anos, mas sua aplicação como fonte de antígeno proteico para que o organismo receptor produza anticorpos, por meio de vacinação, teve forte impulso durante o aparecimento da COVID-19, tendo sido este seu primeiro uso clínico em seres humanos. Seu rápido processo de produção, todo baseado em conhecimentos adquiridos da biologia molecular, permitiu que a primeira vacina de mRNA modificado (modRNA) fosse produzida em apenas 10 meses ^(4,5)

A eficácia e a segurança das vacinas de mRNA modificado anti COVID-19 são amplamente conhecidas. Neste texto focalizaremos a estrutura e mecanismo de ação das vacinas modRNA cujo conhecimento e divulgação permaneceram mais restritos.

DESENVOLVIMENTO DAS VACINAS mRNA

Duas novas descobertas contribuíram de forma relevante para o processo de desenvolvimento das vacinas mRNA: a modificação estrutural do mRNA e as nanopartículas.

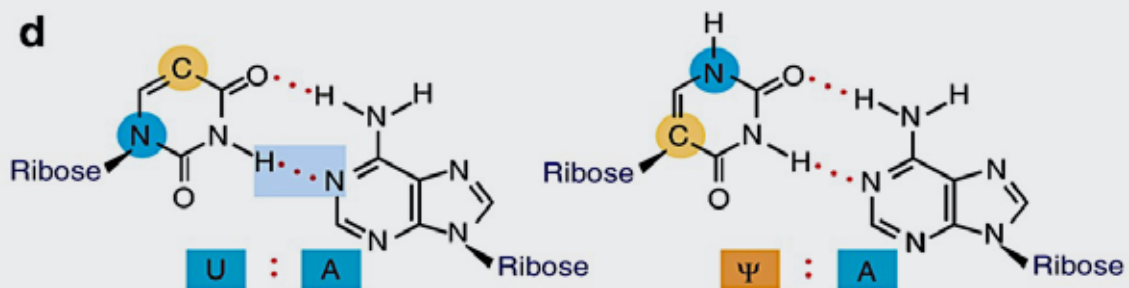
1) A modificação do mRNA e os *toll like receptors*

– os Toll like receptors são uma classe de moléculas que tem papel fundamental na imunidade inata. Estas proteínas estão presentes na superfície das células de defesa (macrófagos, células dendríticas) e reconhecem padrões moleculares estruturais altamente conservados em micróbios e estruturas próprias danificadas. Cerca de 10 homólogos da proteína Toll foram descritos em seres humanos (TLR1 a TLR10). Após uma infecção viral, as células de defesa do organismo podem reconhecer os ácidos

nucleicos do vírus via os TLR 3, TLR7 e TLR 8 para o RNA e TLR9 para o DNA. Após o reconhecimento pelas células do sistema imune inato, através dos TLR, a produção de citocinas inflamatórias é estimulada, incluindo o Interferon tipo I (IFN I), na tentativa de impedir a replicação viral. Os TLR identificam mRNA endógeno resultante de células apoptóticas e também o mRNA transcrito in vitro (IVT)⁽⁶⁾. Estudos posteriores mostraram que modificações observadas ou induzidas no mRNA nativo e, também no mRNA IVT, seriam um método para evitar seu reconhecimento pelos TLR, diminuindo assim a atividade imuno-estimulatória desencadeada no processo⁽⁵⁾. A utilização do mRNA IVT modificado e purificado, ao diminuir a resposta da imunidade inata, permitiu uma maior produção proteica e uma grande redução na produção de citocinas inflamatórias como o IFN I. No caso das vacinas anti COVID-19, o mRNA produtor da proteína viral S do vírus SARS-Cov-2, foi transcrito in vitro e modificado. Duas vacinas anti COVID-19 com base na plataforma mRNA (BioTech/Pfizer e Moderna) modificaram o mRNA pela substituição da uridina pela N1-methyl-pseudouridina. O mRNA modificado (modRNA) foi a descoberta científica mais importante na produção das novas vacinas e foi comemorada com a indicação do Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia de 2023 aos seus pesquisadores Katalin Karikó e Drew Weissman^(7,8). A alteração na estrutura do mRNA pode ser vista na Figura 1.

RNA mensageiro modificado **modRNA**

Alteração estrutural entre mRNA natural (esquerda) e mRNA modificado (direita) pela introdução de **pseudouridinas** (Ψ) conferindo capacidade translacional superior ao mRNA. O **RNA modificado** permite uma maior expressão proteica e tem um perfil de segurança maior pela grande redução na produção do interferon 1 (INF 1) pró- inflamatório.



Formação de pontes de hidrogênio (pontos vermelhos) entre a uridina (U) e Adenosina (A), ou Pseudouridina (Ψ) e Adenosina (A). Diferenças estruturais entre Uridina e Pseudouridina são mostradas nos círculos azuis e amarelos.

Karikó K, et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther* 2008;16:1833-40.

Figura 1 – Modificação do mRNA



2) Nanopartículas lipídicas (lipossomos) – estas são atualmente o meio de proteção, envolvimento, transporte e liberação do modRNA nas vacinas modernas. As nanopartículas lipídicas (LNPs), são compostas por um lípido ionizável e um ou mais lípidos auxiliares para melhorar sua estabilidade e evitar a ação dos endossomos, após sua introdução nas células do organismo (Fig. 2). Os lípidos e o mRNA modificado são misturados em um meio microfluídico, com pH baixo permitindo uma interação eletrostática dos lípidos carregados positivamente com o mRNA carregado negativamente. No passo seguinte uma ultrafiltração é realizada para neutralizar o pH, resultando em nanopartículas lipídicas (LNPs) sólidas e densamente carregadas com o mRNA modificado ^(9,10,11). A camada externa dos lipossomos (nanopartículas) é formada pelo lípido estabilizador e anti-agregante polietilenoglicol (PEG).

As nanopartículas lipídicas contendo o mRNA modificado são a própria vacina de modRNA. Os lípidos componentes dos lipossomos da vacina BioNTech/Pfizer associados a

Composição da vacina BNT162b2

Ácido nucleico

nucleoside-modified messenger RNA (modRNA) encoding the viral spike glycoprotein (S) of SARS-CoV-2

Lípidos (lipossomo)

- (4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis (ALC-0315)
- (2-hexyldecanoate),2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (PEG)
- 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DPSC)
- Cholesterol

Sais

- potassium chloride
- monobasic potassium phosphate
- sodium chloride
- basic sodium phosphate dihydrate

Outros

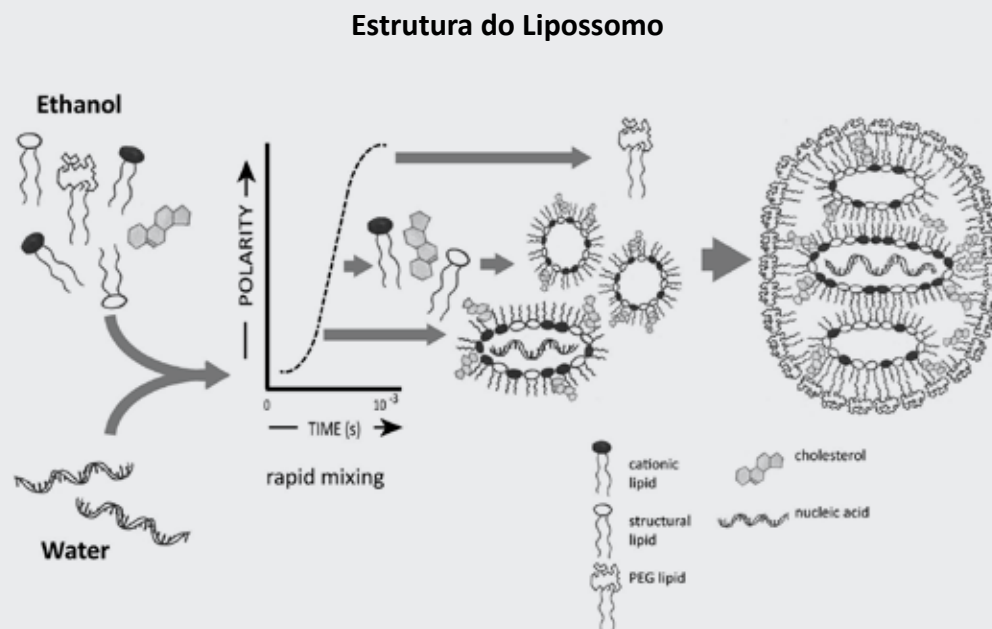
- Sucrose

Obs: para vacina mRNA – 1273 – Moderna o lípido catiônico é o SM-102

Nature Briefing / December 9, 2020 Food and Drug Administration (FDA)

Tabela 2 – Composição de uma vacina modRNA .

composição da vacina, tomada aqui como exemplo, podem ser vistos na Tabela 2. A estrutura do lipossomo pode ser vista na Figura 2.



Cullis P.R. , Hope M.J. - Molecular Therapy Vol. 25 No 7 July 2017 1467-1473

Figura 2 – Estrutura de um Lipossomo (Nanopartícula)

Mecanismo de interação da proteína S viral com a mucosa respiratória.

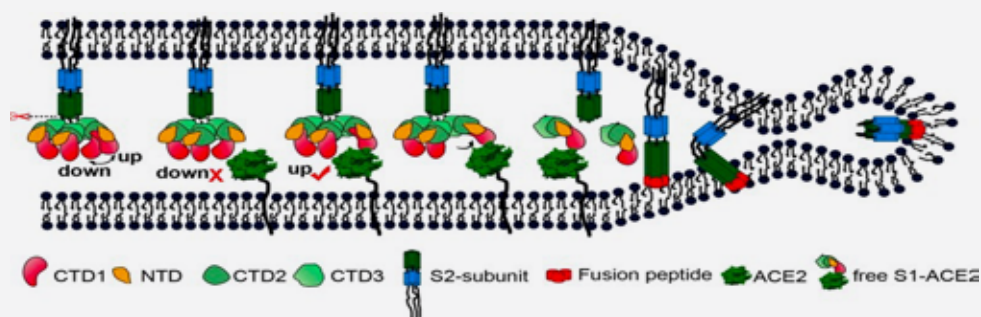
O único uso clínico em humanos das vacinas de mRNA modificado até o momento foi na prevenção e erradicação da pandemia de COVID-19. Sua utilização clínica teve início em dezembro de 2020. Devido a esta experiência única, a vacina de mRNA anti SARS-CoV-2 (vírus responsável pela doença) será utilizada como exemplo desta classe de vacinas nesse texto.

A penetração do SARS- CoV -2 no organismo humano se faz preferencialmente pelas vias aéreas superiores através da interação de sua molécula proteica de superfície S com o receptor ACE-2 da mucosa nasal. A proteína S tornou-se então o antígeno viral a ser neutralizado para impedir a penetração do vírus. Esta proteína tem 2 unidades: S1 (CTD1 ,2 ,3 e NTD) e S2. Durante a infecção do vírus um dos domínios da unidade S1, o Receptor Binding Domain CTD1 (domínio de ligação ao receptor) movimenta-se de baixo para cima (“down to up”) facilitando a ligação ao receptor ACE-2. A ligação ao ACE-2 move para cima os domínios CTD1 e CTD2, promove a dissociação do complexo S1-ACE2, induz a transição de pré para pós-fusão da subunidade S2 e inicia a fusão das membranas vírus/humana ⁽¹²⁾.

A análise da estrutura da proteína S e do processo de interação celular proteína viral S/mucosa respiratória permitiu a elaboração e escolha da vacina modRNA mais eficaz na produção do antígeno S e sua consequente estimulação da produção de anticorpos pelo organismo. O processo descrito acima deu o nome descritivo a vacina BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) e pode ser visto na Figura 3.

Modelo para transição pré e pós fusão da glicoproteína S (spike)

Proteína S tem duas subunidades S1 (CTD1 ,2 ,3 e NTD) e S2



Proteína S tem 2 unidades: S1 (CTD1 ,2 ,3 e NTD) e S2

A transição “down” to “up” do Receptor-Binding Domain (CTD1) da subunidade S1 permite a ligação ao receptor ACE2. A ligação ao ACE2 move para cima CTD1 and CTD2, promove a dissociação do complexo S1-ACE2 de S1/S2, induz a transição de pre- para post-fusão da subunidade S2, e inicia a fusão de membranas vírus/humana.

BNT162b2 : nucleoside-modified messenger RNA (modRNA) encoding the SARS-CoV-2 full-length, P2 mutant, “heads up,” prefusion spike glycoprotein (P2S) TD - Terminal Domain (Domínio Terminal)

Song W et al . PLoS Pathog. 2018 Aug; 14(8): e1007236.

Figura 3 – Interação da Proteína S viral com a mucosa respiratória

BNT162b2: nucleoside-modified messenger RNA (modRNA) encoding the SARS-CoV-2 full-length, P2 mutant, “heads up,” prefusion spike glycoprotein (P2S).

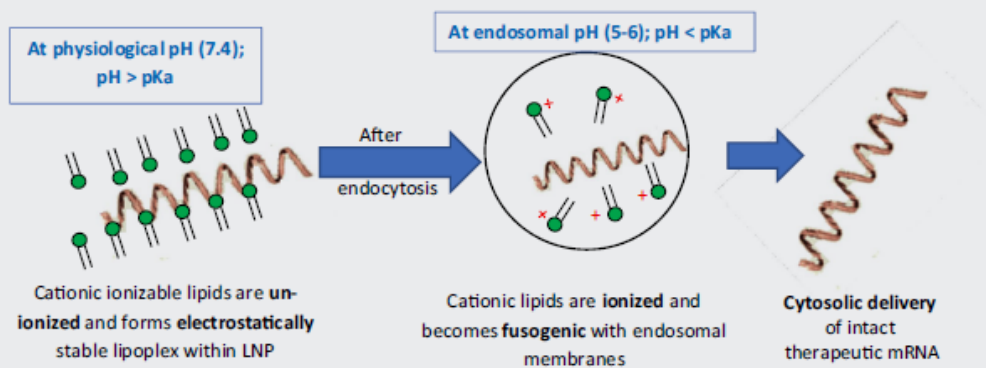
Síntese do antígeno S pelas vacinas modRNA

Após a injeção intramuscular da vacina, algumas nanopartículas são captadas por células musculares e provocam uma inflamação transitória que recruta células dendríticas, monócitos e neutrófilos para o local da injeção, as quais captam as nanopartículas. O PEG rapidamente se dissocia da nanopartícula, o que permite melhores interações celulares. A superfície das nanopartículas também é povoada por moléculas de apolipoproteína E (apo E), o que estimula sua captação por células dendríticas e monócitos, os quais possuem grande quantidade de receptores para estas moléculas.



Após a internalização pelas células apresentadoras de antígeno (APCs), as nanopartículas são dirigidas para o compartimento endossomal, onde muitas partículas de mRNA ficam presas e podem ser destruídas. Para evitar degradação pelos lisossomos, o mRNA deve escapar dos endossomos para o citosol. O modo como nanopartículas impedem que o mRNA seja destruído nos endossomos não está bem estabelecido. Hipoteticamente, os lípides ionizáveis das nanopartículas, que tem $pK_a < 7$, tornam-se protonados devido ao pH ácido dentro dos endossomos, o que induz uma troca lipídica com os fosfolípides aniônicos da membrana do endossomo. Este efeito de fusão de membranas e alterações estruturais nas nanopartículas sugerem uma desestabilização da membrana endossomal e liberação do mRNA para o citosol com seu posterior direcionamento aos ribossomos onde será realizada a síntese proteica (tradução/translation) sob sua codificação ⁽¹³⁾. A quantidade de proteína produzida pelo mRNA no interior da célula dependerá da quantidade de mRNA intacto que será liberado no citosol. O mecanismo hipotético de liberação do mRNA no citosol pode se visto na Figura 4.

Liberação do mRNA no citosol



Ramachandran S, et al Delivery Strategies for mRNA Vaccines Pharmaceutical Medicine (2022) 36:11–20

Figura 4 – Liberação do mRNA no citosol de uma célula dendrítica após internalização da nanopartícula.

A internalização das nanopartículas é detectada por sensores da imunidade inata localizados nos endossomos e no citosol, os Toll like receptors vistos anteriormente. Neste processo há a produção e liberação de citocinas inflamatórias, principalmente do IFN I que estimula a maturação de células dendríticas e, também, as respostas das células T. A liberação do IFN I também é responsável por alguns efeitos adversos da vacina classificados como reatogenicidade. Esta resposta imune inata (liberação de IFN i) foi atenuada após a modificação do mRNA (modRNA) utilizado na vacina.

Após a síntese da proteína S e seu transporte através do retículo endoplasmático e do aparelho de Golgi, esta proteína será exposta como um trimer estabilizado pré-fusão na superfície celular das células dendríticas apresentadoras de antígeno. APCs ativadas e debris celulares contendo a proteína S serão transportados para os nódulos linfáticos onde o antígeno S ligado a superfície celular pode ser reconhecido e internalizado pelos linfócitos B estimulando a produção de anticorpos anti-S. Este antígeno

também é ligado ao MHC classe I estimulando os linfócitos CD8 e ao MHC classe II estimulando os linfócitos CD4 ^(14,15,16).

O objetivo principal das vacinas de mRNA é o estímulo da produção de anticorpos neutralizantes pelos linfócitos B mas as respostas dos linfócitos T CD8 e T CD4 também contribuem para a resposta imune protetora da vacina. A resposta coordenada da produção de anticorpos com a ação dos linfócitos T foi associada a doença menos intensa. Células T de memória das vias aéreas superiores podem diminuir a intensidade e duração da infecção pela eliminação mais rápida das partículas virais e auxílio na produção de anticorpos. Em seres humanos as vacinas modRNA estimularam resposta de células T CD4 específicas contra as regiões S1 e S2 da proteína S. Trabalhos anteriores com o vírus SARS-Cov-1 mostraram que células de memória CD4 e CD8 foram detectadas até 17 anos pós-infecção sendo que títulos de anticorpos neutralizantes diminuiriam acentuadamente após 1 ano de infecção ^(17,18). Uma associação entre imunidade tardia e humoral na evolução da COVID-19 pode ser vista na Tabela 3.


Covid-19 Disease Severity 				
	Asymptomatic Infection	Symptomatic Infection	Severe Disease, Hospitalization	Death
Antibodies	++++	+++	++	++
T Cells	+	++	++++	++++

Tabela 3 - Imunidade humoral e imunidade celular na evolução da COVID-19.



Eficácia e Segurança

A eficácia das vacinas de mRNA modificado foi constatada pelas vacinas BNT 162b2 (Pfizer) e mRNA – 1273 (Moderna). Nos estudos fase 3 pivotais, a BNT162b2 mostrou uma eficácia de 95% na prevenção (19) da doença e a mRNA-1273 uma eficácia de 94,1% (20). Um estudo observacional de vida real mostrou que duas semanas após a segunda aplicação da BNT162b2 houve uma efetividade estimada em 97% na prevenção de COVID-19 sintomática e severa e 94% de efetividade contra infecções assintomáticas (21). Eficácia contra as variantes virais B.1.1.7 e B.1.135 também foram observadas para ambas as vacinas (22,23,24). A vacina BNT162b2 também mostrou originalmente 70% de eficácia contra a variante Omicron, tendo sido, em parte, modificada para aumentar sua eficácia contra esta variante (25).

Dados de segurança mostram que alguns efeitos adversos podem aparecer basicamente entre dois e sete dias após a vacinação. Estes efeitos adversos tomam o nome de reatogenicidade e estão relacionados a potência e composição das vacinas de mRNA modificado. A reatogenicidade é dividida em reações locais e sistêmicas (19).

As reações locais mais frequentes são: dor, eritema e edema no local da injeção. São mais frequentes após primeira dose e em jovens mais que idosos.

As reações sistêmicas mais frequentes são: fadiga, cefaleia, dores musculares e articulares, febre, diarreia, tremores e linfadenopatia axilar. São mais frequentes após segunda dose e em jovens mais que idosos.

Embora não existam estudos definitivos que tenham determinado a causa da reatogenicidade, supõe-se que esteja relacionada a liberação de IFN I durante a estimulação da imunidade inata logo após a internalização das nanopartículas.

Outros eventos adversos podem surgir como alergias ou mesmo, raramente, anafilaxia (1 em 100.000) (26). Embora a origem destes eventos não esteja bem esclarecida, há a hipótese de que o PEG das nanopartículas possa estar implicado, inclusive com a possibilidade de que as pessoas que desenvolvem estes eventos já possuam, anteriormente, anticorpos anti-PEG (27). Alguns efeitos adversos podem ser vistos na Tabela 4.

OUTROS EFEITOS ADVERSOS

TROMBOSE E TROMBOCITOPENIA

- Mesmo com o risco extremamente baixo de trombose e trombocitopenia devido as vacinas com adenovirus, mulheres jovens abaixo de 50 anos devem ser aconselhadas a optar por vacinas mRNA se disponíveis.
- O CDC recomenda o uso de vacinas mRNA ao invés da vacina Janssen((Ad26.COV2.S) com base nas diferenças de segurança.

SINDROME DE GUILLAIN – BARRÉ (SGB)

- * O risco da SGB é maior com a infecção natural por SARS-CoV-2 do que com a vacinação com vacinas adenovirus

LINFADENOPATIA

- * Alguns participantes descreveram linfadenopatia axilar nos primeiros dias após vacinação. Este evento foi descrito na publicação da Fase 3 como reatogenicidade a vacina e relacionado a sua potencia imunogênica.

ALERGIAS

- * Alergias pós vacinação descritas em alguns participantes podem estar relacionadas ao componente polietilenoglicol (PEG) da vacina. Muitos participantes acometidos tinham passado clínico importante de alergias.

Hahn W.O et al. COVID-19 Vaccines Infect Dis Clin N Am 36 (2022) 481–494

Tabela 4 – Possíveis eventos adversos pós vacinação



Mais recentemente foram descritos alguns casos de miocardite após a vacina de mRNA modificado. O risco da miocardite é maior na primeira semana após a segunda dose da vacina, sendo que o risco deste evento é maior em adolescentes e homens jovens. Geralmente os casos são leves a moderados, mas para alguns casos há necessidade de internação e cuidados intensivos. Deve ser levado em conta que o risco de miocardite por COVID-19 é maior que o risco por vacinação ⁽²⁸⁾.

Novas aplicações das vacinas de mRNA modificado (modRNA)

Como vimos anteriormente, para a produção de vacinas modRNA é necessário a caracterização molecular do antígeno a ser produzido, o conhecimento de seu genoma para a estruturação de seu RNA mensageiro e um carregador do mRNA (lipossomo). Assim, o processo inicial é a caracterização do antígeno contra o qual se quer produzir anticorpos, podendo ser uma partícula de um agente infeccioso ou de uma neoplasia. O passo seguinte é a caracterização do mRNA responsável pela sua produção. Os conhecimentos de biologia molecular que permitiram o desenvolvimento e o sucesso na aplicação clínica das vacinas anti COVID-19 também estão sendo aplicados em novas vacinas contra doenças infecciosas: raiva, zika, vírus sincicial respiratório, influenza, citomegalovírus e papiloma vírus humano e vacinas contra neoplasias em estágio inicial: câncer de próstata, glioblastoma, câncer de pulmão, câncer de ovário, melanoma, câncer colorretal e câncer de pâncreas ⁽²⁹⁾. As vacinas em desenvolvimento para doenças infecciosas podem ser vistas na tabela 5 e para as neoplasias podem ser vistas na tabela 6.

Ensaio clínico ativo com vacinas mRNA contra doenças infecciosas

DISEASE	PRODUCT NAME	ANTIGEN	DELIVERY SYSTEM	PHASE(S)	NCT NUMBER(S)
COVID-19	ChulaCov19	Unknown	LNP	I	NCT01197625
	SAM-LNP-S, SAM-LNP-S-TCE	S protein plus additional SARS-CoV-2 'TCEs		I	NCT04776317
	PTX-COVID19-B	Full-length S protein		I	NCT04765436
	mRNA-1283	RBD and N-terminal domain		I	NCT04813796
	mRNA-1273.211	Combined mRNA-1273 and mRNA-1273.351		II,III	NCT04927065
	NA	RBD		II	NCT04847102
	CVnCoV	Full-length S protein		I,II,III	NCT04838847, NCT04860258, NCT04848467, NCT04652102, NCT04674189, NCT04515147
Rabies	CV7202	Rabies virus glycoprotein	LNP	I	NCT03713086
Zika virus	mRNA-1893	prM/ENV protein	LNP	II	NCT04917861
Respiratory syncytial virus	mRNA-1345	F glycoprotein	LNP	I	NCT04528719
Seasonal influenza	mRNA-1010	Unknown	LNP	I,II	NCT04956575
Cytomegalovirus	mRNA-1647	Subunits of membrane-bound pentamer complex and the full-length membrane-bound glycoprotein B	LNP	II	NCT04232280
HMPV and PIV3	mRNA-1653	Viral antigenic protein associated with HMPV and PIV3	LNP	I	NCT04144348

Chen J. et al - Current Developments and Challenges of mRNA Vaccines Annual Review of Biomedical Engineering 2022 (24) 85-109.

Tabela 5 – Novas vacinas modRNA para doenças infecciosas

Ensaio clínico ativo com vacinas mRNA contra neoplasias

CANCER TYPE	PRODUCT	ANTIGEN(S)	DELIVERY SYSTEM	PHASE(S)	COMBINATION THERAPY	NCT NUMBER(S)
Prostate cancer	Dendritic cell vaccine	mRNA encoding ATERT, survivin, and isolated tumor mRNA	Electroporation	I, II	NA	NCT01197625
Glioblastoma	Dendritic cell immunization	MRNA of survivin, ATERT of autologous tumor stem cells derived from tumorspheres	Electroporation	II, III	Temozolomide	NCT03548571
Non-small-cell lung cancer	BI 1361849 (CV9202)	MUC1, survivin, NY-ESO-1, 5T4, MAGE-C2, and MAGE-CI	Protamine	I/I	Durvalumab and tremelimumab	NCT03164772
Ovarian cancer	BNT115	Three ovarian cancer TAAS	LNP	I	Neoadjuvant chemotherapy	NCT04163094
	Personalized mRNA tumor vaccine	Neoantigens	Unknown	NA	NA	NCT03908671
Melanoma	mRNA-4157	Neoantigens	LNP	II	Pembrolizumab	NCT03313778, NCT03897881
	R07198457	Neoantigens	LNP	II	Pembrolizumab	NCT03815058
Colorectal cancer	R07198457	Neoantigens	LNP	II	NA	NCT04486378
Pancreatic cancer	R07198457	Neoantigens	LNP	I	Atezolizumab and mFOLFIRINOX	NCT04161755

Chen J. et al - Current Developments and Challenges of mRNA Vaccines Annual Review of Biomedical Engineering 2022 (24) 85-109.

Tabela 6 - Novas vacinas modRNA para neoplasias

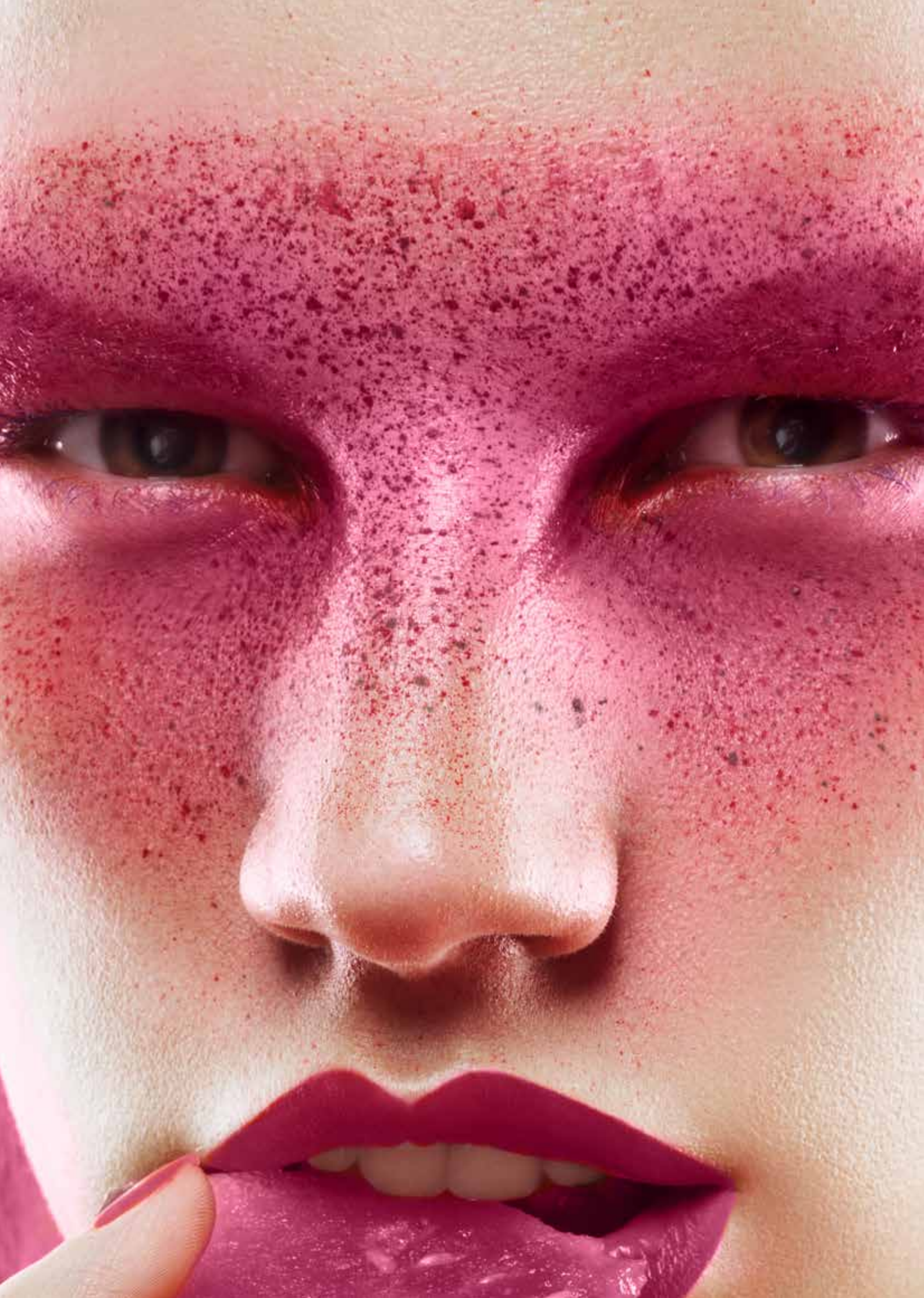
No desenvolvimento das novas vacinas modRNA algumas perguntas ainda devem ser respondidas. Como a resposta imune inata aos lipossomos contendo modRNA impacta na capacidade de translação do modRNA? Como diminuir a reatogenicidade e outros eventos adversos? Por quanto tempo permanecerá a resposta imune? Será possível erradicar uma neoplasia em seus estados iniciais?

Embora um longo caminho ainda deva ser percorrido, a rapidez e maior facilidade para produção das vacinas com metodologia modRNA permitirá que outras possíveis epidemias por doenças infecciosas e neoplasias em estágio inicial possam ser dominadas por esta tecnologia.

Sem dúvida, o grau de proteção clínica contra Covid-19 provido pela vacinação modRNA permanece um incrível triunfo da ciência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) McNally, J. Biography: A brief life of Dr Edward Jenner. In: Seminars in Pediatric Infectious Diseases. WB Saunders, 2001. p. 81-84.
- 2) Winkelstein Jr, W. Not just a country doctor: Edward Jenner, scientist. *Epidemiologic reviews*, v. 14, n. 1, p. 1-15, 1992.
- 3) Baxby, D. Edward Jenner's Inquiry; a bicentenary analysis. *Vaccine*, v. 17, n. 4, p. 301-307, 1999.
- 4) R. Verbeke et al., Three decades of messenger RNA vaccine development, *Nano Today* 28 (2019) 100766.
- 5) N. Pardi, M.J. Hogan, F.W. Porter, D. Weissman, mRNA vaccines - a new era in vaccinology, *Nat. Rev. Drug Discov.* 17 (2018) 261–279.
- 6) L.A.J. O'Neill et al., The history of toll-like receptors - redefining innate immunity, *Nat. Rev. Immunol.* 13 (2013) 453–460.
- 7) K. Kariko, H.P. Ni, J. Capodici, M. Lamphier, D. Weissman, mRNA is an endogenous ligand for toll-like receptor 3, *J. Biol. Chem.* 279 (2004) 12542–12550.
- 8) K. Kariko, M. Buckstein, H.P. Ni, D. Weissman, Suppression of RNA recognition by toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA, *Immunity* 23 (2005) 165–175.
- 9) S. Sabnis et al., A novel amino lipid series for mRNA delivery: improved endosomal escape and sustained pharmacology and safety in non-human primates, *Mol. Ther.* 26 (2018) 1509–1519.
- 10) K.J. Hassett et al., Optimization of lipid nanoparticles for intramuscular administration of mRNA vaccines, *Mol. Ther. Nucleic Acids* 15 (2019) 1–11.
- 11) J.A. Kulkarni et al., Fusion-dependent formation of lipid nanoparticles containing macromolecular payloads, *Nanoscale* 11 (2019) 9023–9031.
- 12) Song W et al., Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE, *Plos Pathog.* 2018 Aug; 14(8): e1007236.
- 13) Ramachandran S, et al., Delivery Strategies for mRNA, *Vaccines Pharmaceutical Medicine* (2022) 36:11–20.
- 14) J. Lutz, et al., Unmodified mRNA in LNPs constitutes a competitive technology for prophylactic vaccines, *NPJ Vaccines* 2 (2017) Oct 19:2:29.
- 15) F. Liang et al., Efficient targeting and activation of antigen-presenting cells in vivo after modified mRNA vaccine administration in rhesus macaques, *Mol. Ther.* 25 (2017) 2635–2647.
- 16) A.K. Blakney et al., Effect of complexing lipids on cellular uptake and expression of messenger RNA in human skin explants, *J. Control. Release* 330 (2021) 1250–1261.
- 17) A. Sariol et al., Lessons for COVID-19 immunity from other coronavirus infections, *Immunity* 53 (2020) 248–263.
- 18) N. Le Bert et al., SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls, *Nature* 584 (2020) 457–462.
- 19) F.P. Polack et al., Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine, *N. Engl. J. Med.* 383 (2020) 2603–2615.
- 20) L.R. Baden et al., Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine, *N. Engl. J. Med.* 384 (2021) 403–416.
- 21) BioNTech, Real-World Evidence Confirms High Effectiveness of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. <https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-de>.
- 22) N. Le Bert et al., SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls, *Nature* 584 (2020) 457–462.
- 23) K. Wu et al., mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants, *bioRxiv* (2021).
- 24) Y. Liu et al., Neutralizing activity of BNT162b2-elicited serum, *N. Engl. J. Med.* 2021 Apr 15;384(15):1466-1468.
- 25) Barouch DH et al., Covid-19 Vaccines - Immunity, Variants, Boosters *N Engl J Med.* 2022 Sep 15;387(11):1011-1020.
- 26) T.T. Shimabukuro et al., Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US—December 14, 2020–January 18, 2021, *JAMA* 325 (2021) 1101–1102.
- 27) M.C. Castells et al., Maintaining safety with SARS-CoV-2 vaccines, *N. Engl. J. Med.* 384 (2020) 643–649.
- 28) Hahn W.O et al., COVID-19 Vaccines, *Infect Dis Clin N Am* 36 (2022) 481–494.
- 29) Chen J. et al., Current Developments and Challenges of mRNA Vaccines, *Annual Review of Biomedical Engineering* 2022 (24) 85-109.



REUMATO NA PRÁTICA

**SUELI CARNEIRO**

*Prof. Titular do Departamento de Especialidades Médicas-FCM/UERJ * (FOTO)*

FLÁVIA CASSIA

Prof. Adjunto do Departamento de Especialidades Médicas-FCM/UERJ

GUSTAVA VERARDINO

Prof. Colaborador da Dermatopatologia -Disciplina de Dermatologia-FCM/UERJ

PANICULITES

O QUE O REUMATOLOGISTA PRECISA SABER

As Paniculites consistem em um grupo de doenças que tem em comum um processo inflamatório que chega até a hipoderme. São classificadas nos livros texto e artigos de revisão de acordo com o padrão histopatológico de acometimento, sendo divididas em 2 grandes grupos, as de predomínio lobular e as de predomínio septal. Podem também ser classificadas do ponto de vista etiopatogênico, causada por agentes físicos (trauma ou frio), enzimáticos (pancreática ou deficiência de α 1-antitripsina) e imunológicas associadas ou não a processos infecciosos (relacionadas às doenças do tecido conjuntivo, eritema nodoso, vasculite nodular/eritema indurado).⁽¹⁻³⁾

São mais de 20 doenças, mas o eritema nodoso e as paniculites infecciosas - incluindo aqui as celulites bacterianas - respondem por mais de 90% dos casos.^{4,5}

A queixa do paciente será sempre a do surgimento de nódulos ou placas inflamatórias, um quadro aparentemente monomórfico, portanto os detalhes da história e o exame clínico ajudam no diagnóstico e conduta, como cronicidade das lesões, presença de ulcerações, saída de secreção, alterações vasculares como livedo reticular, fenômeno de Raynaud e varizes, emagrecimento, dispnéia, tosse e neuropatia periférica. (tabela 1)⁶



Tabela 1 – anamnese nas paniculites

Idade	período neonatal , infância, adulto, idoso
Cronologia	Agudo, crônico ou recorrente
História	Infecções, uso de fármacos, gestação
Sintomas	Assintomático, Dor, febre, artralgia, artrite, fotofobia, parestesias, astenia , Tosse, dispneia, emagrecimento,
Localização	Membros inferiores face anterior e/ou posterior, outros locais, disseminado, simétrico ou assimétrico
Morfologia	Eritema, púrpura, ulceração, saída ou não de secreção, atrofia,
Outros achados no Exame físico	Livedo reticular, edema de membros, varizes, linfadenomegalia, visceromegalias.
Exame físico	Livedo reticular, edema de membros, varizes, linfadenomegalia, visceromegalias.

PANICULITES NA INFÂNCIA

Nesta fase os quadros se assemelham a dos adultos sendo que uma entidade parece estar mais ligada a este período⁷. Paniculite que se inicia 1 a 10 dias após suspensão abrupta de esteroide deve ser suspeitada pela história clínica. O quadro se instala em locais de maior depósito adiposo e tem evolução benigna. A reintrodução do corticoide e redução gradativa leva a melhora, porém a conduta pode ser apenas expectante⁷. (tabela 2)

Tabela 2 - Achados clínicos e anatomopatológicos

	CARACTERÍSTICAS DOS NÓDULOS E/OU PLACAS	OUTROS ACHADOS CLÍNICOS	PADRÃO HISTOLÓGICO
ERITEMA NODOSO	Face anterior de MMII não ulceram, surtos de lesões eritemato- purpúricas e depois amarelo esverdeado.	Febre, fadiga, artralgia e sintomas gastro intestinais Hanseníase: Febre, linfadenomegalia, artalgia, artrite, irite, iridociclite, hepatoesplenomegalia	S – granulomas radiados Hansênico: L – vasculite de pequenos vasos, necrose gordurosa. Bacilos em macrófagos e nos vasos
POLIARTERITE NODOSA CUTÂNEA	Hansênico: disseminados com ulceração	Hanseníase: Febre, linfadenomegalia, artalgia, artrite, irite, iridociclite, hepatoesplenomegalia	S – Vasculite de grandes vasos
TROMBOFLEBITE SUPERFICIAL	eritematosos, dolorosos, em um arranjo linear, ao longo de um trajeto venoso	Estase venosa, outros fatores trombogênicos	S - vasculite de grandes veias. Trombos
VACULITE NODULAR / ERITEMA INDURADO	Eritêmato vinhosos não dolorosos, ulceração e cicatrizes, na face posterior MMII. Evolui cronicamente em surtos.	Estase venosa, paciente em bom estado geral	L – Vasculite de grandes vasos granulomas
LÚPUS ERITEMATOSO PROFUNDO (PANICULITE LÚPICA)	Mama, raiz de MMSS, face e gluteos. Processo inflamatório que evolui para atrofia .75% encimados por lesões discóides	Não há ligação direta com a atividade do Lupus eritematoso	L – infiltrado linfo-plasmocitário, folículos linfóides e poeira nuclear
LINFOMA SUBCUTÂNEO DE CELULAS T PANICULITE-SÍMILE	infiltradas isoladas ou múltiplas nas extremidades. Evolução lenta	Emagrecimento, febre, astenia	L -Mimetiza. Linfócitos atípicos e pleomórficos
INFÂNCIA (PÓS ESTERÓIDE)	Bochechas, cervical posterior e tronco superior	Doença de base tratada com esteróides.	L – Cristais radiados e infiltrado linfocitocitário

S = Septal L = Lobular

PANICULITES SEPTAIS

Tromboflebite Superficial migratória

São nódulos eritematosos, dolorosos, arranjados linearmente ao longo de um vaso envolvido. Podem se localizar nos membros inferiores relacionados à insuficiência venosa com evolução em surto. Além da estase venosa, outros fatores trombogênicos podem estar envolvidos como gravidez, uso de estrogênio, tabagismo, lúpus eritematoso, doença de Behçet, infecção pelo HIV, trombofilias e malignidades.⁸

A veia mostra trombose luminal e infiltrado inflamatório na parede. No início o infiltrado é de neutrófilos e depois surgem linfócitos, histiócitos e células gigantes multinucleadas. Há espessamento dos septos, mas o lóbulo de gordura adjacente não está envolvido.^{8,9}(tabela 2) O tratamento é conservador, com meias elásticas ou bandagem no membro acometido.^{8,9}

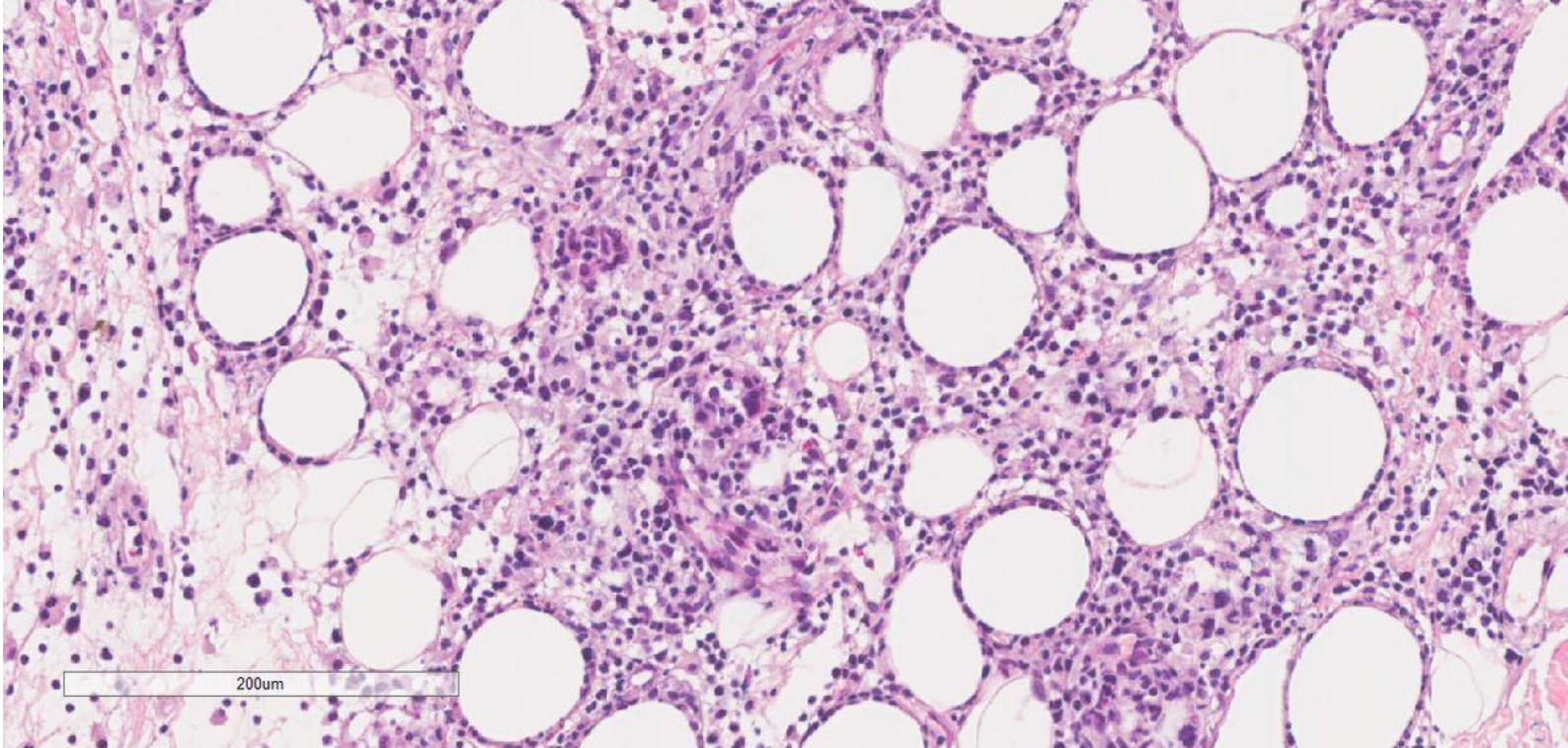
POLIARTERITE NODOSA CUTÂNEA

Ocorre nos membros inferiores como nódulos eritematosos e dolorosos que se ulceram, podendo se acompanhar de livedo reticular, febre, artralgia, artrite e mialgia leves. É um processo reacional ligado a diversas causas como Hepatite B, Citomegalovirus, Parvovírus B19, infecções bacterianas e neoplasias.¹⁰⁻¹¹ Também foi descrito após o uso de minociclina.¹² Muitos casos, no entanto permanecem como idiopáticos. A forma sistêmica da poliarterite nodosa apresenta comprometimento cutâneo em 10 a 40% dos casos e tem acometimento de sistema nervoso central, periférico, gastrointestinal, hepático, cardíaco e renal. São descritos casos desde a infância até idade adulta (mais comum entre 45 a 65 anos).^{13, 14,15}

Histopatologicamente observa-se uma paniculite septal com vasculite de grandes vasos comprometendo predominantemente a parte superior da hipoderme. Há necrose fibrinóide da túnica íntima dos vasos e infiltrado neutrofílico.⁴ (tabela 2)

CONDUTA: Na forma idiopática, a corticoterapia sistêmica é a primeira opção. Outras opções incluem ciclofosfamida, methotrexate, azatioprina, micofenolato mofetil, rituximabe.^{14,15}



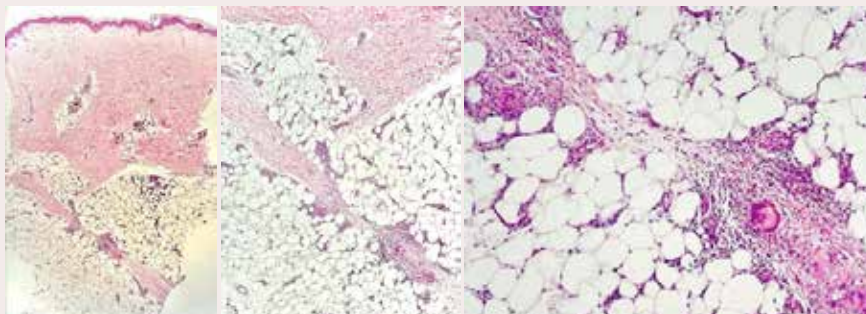


ERITEMA NODOSO

Quadro agudo de surgimento de nódulos e placas vermelho vivas na face anterior dos membros inferiores. As lesões mudam progressivamente para coloração purpúrica, a seguir azulada, esverdeada, amarelada e involuem em 15 dias sem deixar cicatrizes. Podem surgir novas lesões em surtos, acompanhados ou não de sintomas gerais com febre, artralgia, fadiga e sintomas gastrintestinais como dores, vômitos e diarreia.¹⁻³ A incidência é bem maior em mulheres (entre 3-6:1) mas na infância não há predileção pelo sexo e predominam as infecções estreptocócicas, enquanto no adulto, farmacodermia, gestação, sarcoidose e outras doenças imunológicas podem estar envolvidas.¹⁶⁻¹⁸ Inicialmente há apenas edema, extravasamento de hemácias e presença de neutrófilos. A seguir nota-se espessamento dos septos fibrosos com infiltrado rico em linfócitos, histiócitos e células gigantes multinucleadas.¹⁶⁻¹⁸ (tabela 2) (fig.1)

CONDUTA: Repouso com elevação das pernas, uso de antiinflamatórios não esteróides, iodeto de potássio ou corticosteroides¹⁶⁻¹⁸

Fig. 1. Eritema nodoso (aumentos 20X, 100X, 200X) :
Paniculite predominantemente septal com espessamento do septo interlobular e infiltrado histiocitário com células gigantes multinucleadas.



PANICULITES LOBULARES

Vasculite Nodular / Eritema
induratum

Nódulos e placas eritêmato
vinhosos não dolorosos na
face posterior das pernas com
distribuição bilateral, que podem
evoluir para ulceração e cicatrizes
atróficas. As mulheres são mais
acometidas do que homens e a
insuficiência venosa pode estar
associada. Paciente em bom estado
geral é a regra.¹⁹

Histologicamente, o infiltrado
inflamatório é lobular com
linfócitos e plasmócitos e
necrose de adipócitos e
que será substituído por
infiltrado granulomatoso de
padrão tuberculóide com
células epitelioides e células
gigantes.¹⁹(tabela 2)

Alterações vasculares são
observadas em 90% dos casos²⁰ e
consistem de comprometimento
de artérias e veias de pequeno e
médio calibre.

São descritos as seguintes doenças
desencadeadoras da vasculite
nodular: tuberculoes, outras
micobactérias, hepatite B, hepatite
C, infecções por *Nocardia* sp,
Pseudomonas sp, *Fusarium* sp,
Chlamydia pneumoniae, uso de
Propiltiouracil, hipotireoidismo,
leucemia linfocítica crônica, artrite
reumatoide e doença de Crohn.¹⁹

Conduta: Se hpuver alto grau
de suspeição de tuberculose, a
terapêutica específica deve ser
iniciada. O Alívio sintomático pode
ser obtido por anti-inflamatórios
não hormonais, elevação das
pernas e curativos.¹⁹¹



PANICULITE LÚPICA

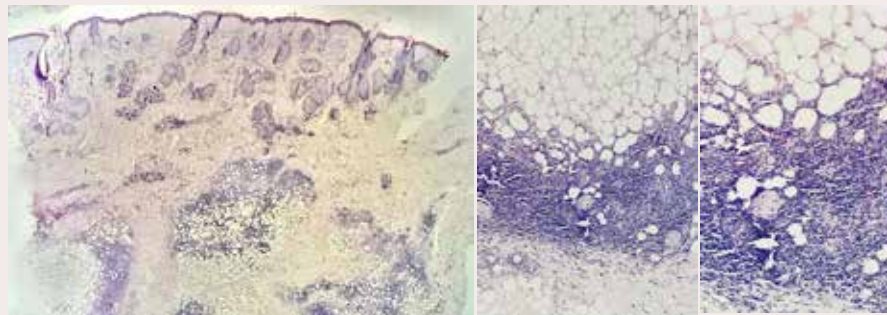
Nódulos subcutâneos firmes e dolorosos às vezes sob lesões discoides e às vezes isolados. Apresenta curso crônico com remissões e reagudizações, evoluindo com atrofia. Podem se localizar na face, nos glúteos, nas mamas e na raiz dos membros superiores^{21,22}.

Na histopatologia é uma paniculite lobular sem vasculite com infiltrado linfocítico. Em mais de 50 % dos casos há formação de folículos linfoides com centros germinativos centrais e plasmócitos na periferia. (tabela 2) (fig.2) Estes folículos não são exclusivos do lúpus e podem ser encontrados na paniculite da esclerose sistêmica, no eritema pérmio e até no eritema nodoso.^{4,22} A imunofluorescência confirma o diagnóstico.^{22,23}

CONDUTA: tratamento da doença de base²³

Fig.2 Paniculite lúpica (aumentos 20x, 100x e 200x)

Paniculite predominantemente lobular com agregados linfoides

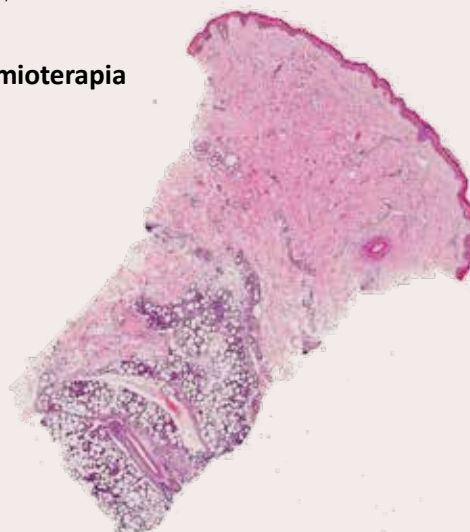


LINFOMA SUBCUTÂNEO DE CELULAS T PANICULITE-SÍMILE

Nódulos ou placas eritematosas e infiltradas isoladas ou múltiplas acometendo principalmente as extremidades podendo ser disseminados. Raramente ulcera. Evolução lenta sem remissão espontânea. Febre, emagrecimento e astenia podem estar associados. Em 75% dos casos ocorrem entre os 18 e 60 anos, mas são descritos casos desde a infância até os 84 anos.^{24,25,26}

Na histopatologia há infiltração do subcutâneo por linfócitos atípicos e pleomórficos e macrófagos benignos mimetizando paniculite lobular (paniculite). A imunoistoquímica faz o diagnóstico diferencial.^{24,25,26}

CONDUTA: Estadiamento, quimioterapia

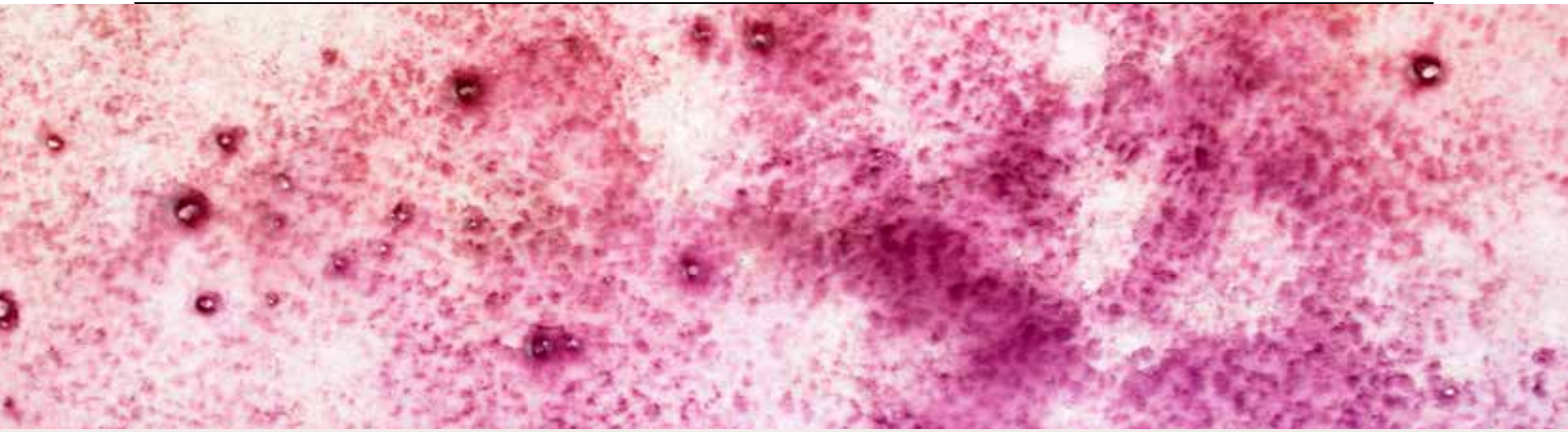


CONSIDERAÇÕES FINAIS :

O Eritema nodoso é de longe a paniculite mais comum e sua apresentação clássica com nódulos que não ulceram e localizados na face anterior das pernas é o principal diagnóstico a ser pensado. Devemos ter em mente os diagnósticos diferenciais que numa fase inicial podem ter apresentação semelhante. Repouso e analgésicos podem ser aplicados inicialmente a todos os casos na infância e adultos. Os exames solicitados dependerão da evolução e suspeição clínicas.²⁷

A biópsia deve ser profunda, feita com bisturi e provavelmente deixará cicatriz. Análise histológica com posterior diálogo entre o reumatologista, o dermatologista e o patologista representam a melhor maneira de fechar um diagnóstico e instituir a conduta mais adequada.²⁸





REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Aug;45(2):163-83;
- 2- Requena L, Sánchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:325-61.
- 3- Criado PR, Soto MN. Panniculites. *Rotinas de Diagnóstico e Tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia*, editora Guanabara Koogan, 2012.
- 4- Gupta P, Saikia UN, Arora S, De D, Radotra BD. Panniculitis: A dermatopathologist's perspective and approach to diagnosis. *Indian J Dermatopathol Diagn Dermatol* 2016;3:29-41
- 5- Borroni G, Giorgini C, Tomasini C, Brazzelli V. How to make a specific diagnosis of panniculitis on clinical grounds alone: an integrated pathway of general criteria and specific findings. *G Ital Dermatol Venereol.* 2013 Aug;148(4):325-33
- 6- Zelger B. Panniculitides, an algorithmic approach. *G Ital Dermatol Venereol.* 2013; 148:351-70.
- 7- Lakshmanan K, Khandpur S, Garg S, Bagga A, Sinha A. Rapid Steroid Withdrawal Unveiling Tender Nodules: A Pediatric Panniculitis Puzzle and its Management. *Indian J Pediatr.* 2023 Dec 12. doi: 10.1007/s12098-023-04972-4.
- 8- Laguna C, Alegre V, Pérez A. Tromboflebitis superficial migratoria: revisión clínica e histológica de 8 casos [Superficial migratory thrombophlebitis: a clinical and histologic review of 8 cases]. *Actas Dermosifiliogr.* 2008 Jun;99(5):390-5. Spanish. PMID: 18501171.
- 9- Jinna S, Khoury J. Migratory Thrombophlebitis. 2022 Sep 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 31613482.
- 10- Matteoda MA, Stefano PC, Bocián M, Katsicas MM, Sala J, Cervini AB. Cutaneous polyarteritis nodosa. *An Bras Dermatol.* 2015 Jun;90(3 Suppl 1):188-90. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153856
- 11- Cao F, Zhang Y, Xu Y, Cao Y. Cutaneous nodular polyarteritis presenting as refractory ulcers on both lower extremities: A case report. *Explore (NY).* 2023 Sep 3:S1550-8307(23)00189-1. doi: 10.1016/j.explore.2023.08.018. Epub ahead of print. PMID: 37743154.
- 12- Culver B, Itkin A, Pischel K. Case Report and Review of Minocycline-Induced Cutaneous Polyarteritis Nodosa. *Arthritis Rheum.* 2005 Jun 15;53(3):468-70
- 13- Bansal NK1, Houghton KM. Cutaneous Polyarteritis Nodosa in Childhood: A Case Report and Review of the Literature. *Arthritis Volume 2010*, Article ID 687547, 7 pages. doi:10.1155/2010/687547
- 14- Stanton M, Tiwari V. Polyarteritis Nodosa. 2023 Feb 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29489258
- 15- Liang I, Hamid M, Sebaratnam D, Manolios N. The spectrum of cutaneous polyarteritis nodosa. A case report of two contrasting cases and review of the literature. *Clin Case Rep.* 2022 Nov 27;10(11):e6659. doi: 10.1002/ccr3.6659. PMID: 36447655; PMCID: PMC9701887.
- 16- Schwartz RA1, Nervi SJ. Erythema Nodosum: A Sign of Systemic Disease *Am Fam Physician.* 2007 Mar 1;75(5):695-700.
- 17- Meienberger N, Maul JT, Fröhlich F, Maul LV, Kündig T, Nordmann T, Anzengruber F. Atypical and typical presentation of erythema nodosum: Clinical differences in treatment and outcome. *Dermatology.* 2024 Jan 5. doi: 10.1159/000535617. Epub ahead of print. PMID: 38185114.
- 18- Shah JT, Richardson WM, Caplan AS, Mazori DR, Femia AN. Clinical Characteristics of Erythema Nodosum and Associations With Chronicity and Recurrence. *JAMA Dermatol.* 2024 Jan 3:e235306. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.5306. Epub ahead of print. PMID: 38170490; PMCID: PMC10765308.
- 19- Fernandes NC, Hortêncio AP. Erythema induratum of Bazin. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2023 Feb 20;56:e0465. doi: 10.1590/0037-8682-0465-2022. PMID: 36820661; PMCID: PMC9957114.
- 20- Vasculitis in erythema induratum of Bazin: A histopathologic study of 101 biopsy specimens from 86 patients. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:839-51.
- 21- Studart SA1, Gomes KW, Azevedo FV, Sampaio AX, Menezes DB, Vieira WP. panniculite lúpica e lúpus eritematoso sistêmico. *acta reumatol port.* 2011;36:77-78
- 22 Rangel LK, et al. Clinical Characteristics of Lupus Erythematosus Panniculitis/Profundus: A Retrospective Review of 61 Patients. *JAMA Dermatol.* 2020 1;156(11):1264-1266.
- 23- Ali AM, Doğan A, Ali MA, Aden AI. Lupus Erythematosus Panniculitis: A Rare Case Report. *Int Med Case Rep J.* 2023 Nov 6;16:715-717. doi: 10.2147/IMCRJ.S413740. PMID: 37954090; PMCID: PMC10637219.
- 24- Paschoal RS, Cardilli RN, Arruda D, Simões BP, Souza CS. Linfoma subcutâneo de células T paniculite-símile. *An Bras Dermatol.* 2009;84(4):415-9.
- 25- Li JY1, Liu HJ, Wang L. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma accompanied with discoid lupus erythematosus. *Chin Med J* 2013;126 (16)
- 26- Kanitthamniyom C, Osorio A, Saowapa S, Siladech P. A Case of Subcutaneous Panniculitis-Like T-cell Lymphoma With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in an HIV Patient. *Cureus.* 2023 Nov 28;15(11):e49564. doi: 10.7759/cureus.49564. PMID: 38156150; PMCID: PMC10754025.
- 27- Llamas Velasco M, Pérez-González YC, Kempf W, Paredes BE, Cerroni L, Fernández Figueras MT. Clues in Histopathological Diagnosis of Panniculitis. *Am J Dermatopathol.* 2018 Mar;40(3):155-167. doi: 10.1097/DAD.0000000000000985. PMID: 29470303.
- 28- Tomasini C, Lentini F, Borroni G. The role of skin biopsy in diagnosis of panniculitides. *G Ital Dermatol Venereol.* 2013; 148:335-49.

AGORA, MAIS É POSSÍVEL

CONTROLE ABRANGENTE DA DOENÇA COM MENOS CORTICOSTEROIDES

VS. SOMENTE A TERAPIA PADRÃO † 1-8



DADOS DE 4 ANOS DO ESTUDO DE EXTENSÃO DE LONGO PRAZO¹

O 1º E ÚNICO INIBIDOR DE IFN-1 PARA O TRATAMENTO DE LES*

Saphnelo[®] (anifrolumabe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) moderado a grave positivo para autoanticorpos, em adição à terapia padrão.³

SAPHNELO[®] (anifrolumabe) solução para diluição para infusão intravenosa. **Indicações:** SAPHNELO[®] é indicado para o tratamento de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) moderado a grave, positivo para autoanticorpos, em adição à terapia padrão. **Contraindicações:** SAPHNELO[®] é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um de seus excipientes listados em Identificação do Medicamento - COMPOSIÇÃO. **Cuidados e Advertências:** Hipersensibilidade: reações de hipersensibilidade grave, incluindo anafilaxia, foram relatadas após a administração de SAPHNELO[®]. Se ocorrer reação grave relacionada à infusão ou hipersensibilidade (por exemplo, anafilaxia), a administração de SAPHNELO[®] deve ser imediatamente interrompida e terapia adequada deve ser iniciada. **Infecções:** SAPHNELO[®] aumenta o risco de infecções respiratórias e herpes zoster (foram observados eventos de herpes zoster disseminado). Devido ao seu mecanismo de ação, SAPHNELO[®] deve ser usado com cautela em pacientes com infecções crônicas, histórico de infecções recorrentes ou fatores de risco conhecidos para infecção. **O tratamento com SAPHNELO[®] não deve ser iniciado em pacientes com qualquer infecção clinicamente significativa até a infecção ser resolvida ou adequadamente tratada.** Se um paciente desenvolver uma infecção ou não estiver respondendo à terapia padrão, monitorar o paciente cautelosamente e considerar interromper a terapia com SAPHNELO[®] até a resolução da infecção. **Imunização:** antes de iniciar a terapia com SAPHNELO[®], considerar a conclusão de todas as imunizações apropriadas de acordo com as diretrizes atuais de imunização. Evitar o uso concomitante de vacinas vivas ou atenuadas em pacientes tratados com SAPHNELO[®]. Grupos de pacientes excluídos de estudos clínicos: o anifrolumabe não foi estudado em associação com outras terapêuticas biológicas, incluindo terapêuticas dirigidas às células B. Portanto, o tratamento com anifrolumabe não é recomendado em associação com terapêuticas biológicas. O anifrolumabe não foi estudado em pacientes com lúpus ativo grave do sistema nervoso central ou com nefrite lúpica ativa grave. **Malignidades:** o impacto do tratamento com SAPHNELO[®] no desenvolvimento potencial de malignidades é desconhecido. Estudos em pacientes com histórico de malignidades não foram realizados. Deve-se considerar o benefício-risco individual em pacientes com fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento ou recidiva de malignidades. Deve-se ter cautela ao se considerar continuar a terapia com SAPHNELO[®] em pacientes que desenvolvem malignidades. **Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:** SAPHNELO[®] não tem ou tem influência desprezível sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. **Gravidez:** Categoria B: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Lactação:** não se sabe se o anifrolumabe é excretado no leite materno. O risco para o lactente não pode ser excluído. Deve-se tomar a decisão entre descontinuar ou a amamentação ou a terapia com SAPHNELO[®], levando-se em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe. **Fertilidade:** não há dados sobre os efeitos de anifrolumabe na fertilidade humana. **Interações medicamentosas:** nenhum estudo formal de interação medicamentosa foi realizado com SAPHNELO[®]. **Reações adversas:** infecções das vias aéreas superiores e bronquite são muito comuns; hipersensibilidade e reações relacionadas à infusão são comuns; reação anafilática foi um evento incomum. **Posologia:** a dose recomendada de SAPHNELO[®] é 300 mg, administrada por infusão intravenosa ao longo de um período de 30 minutos, a cada 4 semanas. **Apresentação:** solução para diluição para infusão de 300 mg/2 mL (150 mg/mL) em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 2,0 mL da solução. **USO ADULTO. VIA INTRAVENOSA. RESTRIÇÃO DE VENDA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.** Para maiores informações, consulte a bula completa do produto. www.astrazeneca.com.br. Reg. MS-1.1618.0296.001-8 (SPH_SPH005_min).

†O controle da doença foi definido como resposta na Semana 52 com o uso de BICLA, que mede a atividade do LES e requer pelo menos um nível de melhora em todos os sistemas de órgãos moderada ou gravemente afetados, sem envolvimento de novos órgãos, sem piora da atividade da doença, sem descontinuação do tratamento e sem uso de medicação restrita. **BICLA:** Avaliação de Lúpus Composto baseado no Grupo de Avaliação de Lúpus das Ilhas Britânicas (BILAG); dsDNA: DNA de fita dupla; IFN-1: interferon tipo 1. **Referências:** 1. Kalunian KC, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Extension Trial of the Long-Term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(2):253-265. 2. Mullard A. FDA approves AstraZeneca's anifrolumab for lupus. *Nature Reviews Drug Discovery* 20. 658 (2023). Saphnelo[®](anifrolumabe). Bula do Produto. ANVISA. 4. Morand EF, et al; TLUP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211-221. 5. Ohmura K. Which is the best SLE activity index for clinical trials? *Mod Rheumatol.* 2021;31(1):20-28. 6. Morand E, et al. Comprehensive Efficacy of Anifrolumab Across Organ Domains in Patients with Active SLE: Pooled Data from 2 Phase 3 Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (suppl 10). 7. Isenberg D, et al. Novel stringent outcome measures applied to the phase 2 and 3 anifrolumab trials. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(suppl 1):586-587. 8. Mikdashi J, et al. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):183.