

USO DE TOCILIZUMAB NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE STILL JUVENIL: UM RELATO DE CASO

Maírla Marina Ferreira Dias; Laerte Silva Targino; Laís Cristine Santiago Silva; Larissa Maria Figueiredo Teixeira; Evânia Claudino Queiroga de Figueiredo

Universidade Federal de Campina Grande; mairlaferreira123@gmail.com

RESUMO

A Doença de Still é a forma sistêmica da Artrite Idiopática Juvenil (AIJ). Trata-se de uma patologia inflamatória crônica, com envolvimento de uma ou mais articulações e presença de picos febris por mais de duas semanas. Ainda não tem etiopatogenia esclarecida e sua prevalência global é estimada entre 16-150 casos a cada 100.000 crianças. O presente caso relata a história clínica de uma paciente do sexo feminino, de sete anos de idade, acometida pela doença, que realizou terapia que incluía, além de outras medicações, o uso do agente biológico tocilizumab (anti-interleucina 6). O uso de tocilizumab no tratamento da forma sistêmica da AIJ já tem sido relacionado ao bom controle da doença a longo prazo. O trabalho em questão tem como objetivo descrever o controle bem-sucedido da doença com o tocilizumab, destacando a importância do diagnóstico diferencial para a identificação das formas de AIJ.

Palavras-chave: artrite juvenil; doença de Still; agentes biológicos.

INTRODUÇÃO

A Doença de Still juvenil corresponde à forma sistêmica da artrite idiopática juvenil (AIJ), conjunto de manifestações articulares inflamatórias que, segundo a classificação de 2001 da International League of Associations for Rheumatology (ILAR), acometem crianças com menos de 16 anos de idade, que apresentam artrite de uma ou mais articulações por mais de 6 semanas. O diagnóstico de AIJ é feito após exclusão de outras causas de artrite, e, além da forma sistêmica, o quadro da doença pode se apresentar nas formas oligoarticular, poliarticular com fator reumatoide positivo, poliarticular com fator reumatoide negativo ou ainda como artrite psoriásica, artrite relacionada à entesite e artrite indeterminada (não pertence a nenhuma categoria ou pertence a mais de uma delas).¹⁻⁴ A prevalência da AIJ varia muito de acordo com cada país, mas estima-se que seja entre 16 e 150 a cada 100.000 crianças em todo o mundo.^{2-3,5}

Para o diagnóstico de Doença de Still é necessário que haja artrite associada à febre (mínimo de duas semanas de duração), que seja diária (1 ou 2 picos por dia) por pelo menos três dias consecutivos e acompanhada por exantema evanescente, hepatomegalia

ou esplenomegalia e serosite (pelo menos um desses sinais). Adenomegalias também podem estar presentes, fazendo diagnóstico diferencial com infecções e neoplasias.²⁻⁵

Outra condição importante relacionada à Doença de Still é a síndrome de ativação macrofágica (SAM), que é mais frequente nessa do que nas demais formas de AIJ. A SAM é caracterizada por febre alta prolongada, hepatoesplenomegalia, sangramentos, adenomegalia generalizada, exantemas e icterícia, podendo evoluir com falência de múltiplos órgãos. Anemia, leucopenia, plaquetopenia, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia, hipofibrinogenemia e alargamento dos tempos de coagulação são algumas alterações prováveis, assim como redução da velocidade de hemossedimentação. O diagnóstico de SAM é dado através do mielograma, que mostra presença de hemofagocitose sem evidência de malignidade.^{4,6}

A AIJ ainda não tem etiopatogenia esclarecida, mas sabe-se que estão envolvidos no processo alguns mediadores inflamatórios como interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF).^{3,6} Em casos refratários ao uso de anti-inflamatórios, já é bem documentada a eficácia do uso de agentes biológicos para se obter controle dos sintomas. Em relação à forma sistêmica da doença (Doença de Still), destaca-se o tocilizumab (droga anti-interleucina 6), uma vez que vários estudos já confirmaram a eficácia desse agente no controle a longo prazo da doença.⁷ Este fato, somado à ascensão dos agentes biológicos na prática clínica, reitera a importância de definir estratégias para o uso de tais agentes na busca pela remissão do quadro da doença de forma mais precoce possível. O presente trabalho busca contribuir para esse cenário através da descrição do uso do tocilizumab no tratamento da forma sistêmica da AIJ.

METODOLOGIA

O estudo do caso relatado se deu no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), situado na cidade de Campina Grande, no agreste do estado da Paraíba. As informações foram obtidas através de revisão do prontuário da paciente, durante consulta de seguimento realizada no ambulatório de reumatologia do serviço, em novembro de 2017. Além do estudo dos exames laboratoriais e de imagem, foram utilizados para embasamento teórico artigos das bases de dados LILACS e MEDLINE, através de pesquisa na plataforma da Biblioteca Virtual em Saúde. Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) empregados foram: Artrite Juvenil, Doença de Still e Agentes Biológicos, cruzados através do operador booleano “AND”. Os critérios de inclusão utilizados na busca foram os seguintes: artigos publicados entre os anos de 2004 a 2018; idiomas inglês e português; com texto completo disponível. A partir de exclusão pelo título e pelo resumo, foram

selecionados 10 artigos para leitura na íntegra. O estudo cumpre as diretrizes éticas recomendadas pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), expressas na Resolução 466, de dezembro de 2012, Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde (CNS), que discorre sobre a pesquisa com seres humanos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Paciente do sexo feminino, 11 anos de idade, parda, escolar, natural de Campina Grande. Apresentou em fevereiro de 2015 picos febris diários, com temperatura axilar variando entre 36,5 e 39,5°C, acompanhados de artralgia e mialgia difusas, que dificultavam a deambulação. Duas semanas após o início dos sintomas, deu entrada no serviço de Pediatria do Hospital Universitário Alcides Carneiro. Ao exame físico, foram observados edema e calor local na articulação do joelho direito e exantema nos membros superiores e dorso, sem adenomegalias e/ou sinais e sintomas sugestivos de serosite. Ao longo das primeiras 24 horas de internação, teve dois picos febris (38°C entre 12-14h e 38,5°C entre 00-01h).

No momento de aparecimento dos sintomas da doença, apresentava as seguintes alterações nos exames laboratoriais:

- Hemograma: hemácias 3,38 milhões/mm³ normocíticas e normocrômicas (valor de referência: 4,1-5,3 milhões/mm³), hemoglobina 8,9 g/dl (valor de referência: 12-14,5 g/dl), hematócrito 27,4% (valor de referência: 35,7-43%), plaquetas 678.000/mm³ (valor de referência: 150.000-450.000/mm³).
- Marcadores de fase aguda: velocidade de hemossedimentação de 55mm (valor de referência: crianças – 0 a 13mm), proteína C reativa de 140,7 (valor de referência: <6 mg/dl) e alfa 1-glicoproteína ácida de 352mg/dl (valor de referência: 50-120mg/dl).
- Ferritina superior a 1500 ng/dl (valor de referência: 6-159 ng/ml).
- Antiestreptolisina O de 151 UI/ml (valor de referência: 0-200 UI/ml).
- Fator antinuclear hep2 não reagente.

Realizou ultrassonografia abdominal total, que não mostrou hepatoesplenomegalia ou outras alterações. Ecocardiograma não mostrou nenhum sinal de valvopatia reumática ou cardite aguda. Mielograma mostrou sinais de disgranulopoese leve em série branca, com precursores com granulações grosseiras e vacúolos em citoplasma; ausência de hemofagocitose.

Foi instituída terapia sintomática inicial, com maleato de dexclorfeniramina (3mg/dia), dipirona gotas (dose máxima: 96 gotas/dia), paracetamol gotas (dose máxima: 80 gotas/dia), ibuprofeno 100mg/ml (dose máxima: 120 gotas/dia) e

cloridrato de ranitidina (375mg/dia). Durante a investigação clínica, foram afastadas causas infecciosas e neoplasias sanguíneas, sugerindo a hipótese de Doença de Still. Após controle dos sintomas, seguiu para acompanhamento ambulatorial com reumatologista do serviço. Em duas semanas, evoluiu novamente com picos febris diários, entre 38-38.9°C, associados a dor e edema de punhos e joelho direito e exantema pruriginoso em face, dorso e região proximal de membros superiores. Iniciou o uso de metotrexato (dose máxima de 7,5mg/sem) e ácido fólico, mantendo o ibuprofeno 100mg/ml (dose máxima: 120 gotas/dia) e o cloridrato de ranitidina (375mg/dia). Diante da persistência do quadro febril e articular e devido ao posterior aparecimento de alopecia difusa e adenomegalias inguinais e retroauriculares bilateralmente, passou para a dose máxima de metotrexato de 10mg/sem.

Como a paciente evoluiu sem melhora dos sintomas, foi prescrito prednisolona na dose máxima de 6mg/dia e houve aumento gradual da dose de metotrexato (inicialmente para 12,5mg/sem e depois para 15mg/sem). Meses depois, ainda afirmava dor apenas no joelho direito, com calor local e edema, mas referia melhora dos picos febris e do exantema. Em outubro de 2016 voltou a apresentar quadro de febre diária por cerca de 2 semanas, além de dispneia, com presença de tiragens intercostais e de fúrcula esternal. Diante da presença de sintomas sistêmicos, que demonstraram atividade da doença, foi indicado o uso de agente anti-interleucina 6 (tocilizumab, na dose máxima de 240mg/2 semanas). Paciente desenvolveu reação cutânea à administração do tocilizumab, que foi controlada com o uso de cloridrato de hidroxizina (10mg antes e 10 mg após a infusão).

Mostrou boa resposta ao tocilizumab, motivo que levou à descontinuação da prednisolona. Semanas depois apresentou quadro de dor articular de caráter migratório, que acometia grandes e pequenas articulações. Houve aumento da dose de tocilizumab para 300mg/2 semanas). Atualmente, cinco meses após o último ajuste de dose do tocilizumab, paciente demonstra regressão total dos sintomas, sem novas queixas de artralgia, febre ou exantema pruriginoso. Houve também melhora da anemia de doença crônica presente desde o início de manifestação da doença. A Tabela 1 mostra a evolução laboratorial da paciente após o início da terapia com o agente biológico.

EXAME/DATA	11/11/2016	18/02/2017	18/03/2017	11/07/2017	21/11/2017
Hemoglobina (g/dl)	7,9	8,6	10,1	11,7	11,3
Leucócitos (/mm ³)	12.700	14.300	8.900	5.200	5.300

Plaquetas (/mm ³)	709.000	451.000	267.000	437.000	344.000
Velocidade de hemossedimentação (mm)	*	15	5	4	2
Proteína C reativa (mg/l)	*	8,5	0,4	0,7	0,2

*Exames não realizados

Tabela 1. Seguimento laboratorial dos níveis de hemoglobina, hematócrito e marcadores de fase aguda após o uso de tocilizumab por paciente com Doença de Still.

A Doença de Still, dentro das formas de apresentação da Artrite Idiopática Juvenil, é classificada de acordo com os critérios propostos pela ILAR, sendo estes presença de artrite associada a picos febris (1 ou 2 por dia), por pelo menos três dias consecutivos, durante mais de 2 semanas, além de pelo menos um dos seguintes: exantema evanescente, hepato ou esplenomegalia e serosite. No caso apresentado, a paciente apresentou os três critérios necessários e ainda o exantema evanescente, que, apesar de estar presente em cerca de 95% dos casos, raramente se apresenta de forma pruriginosa, como aconteceu. Hepatoesplenomegalia e serosite foram descartados através de exames de imagem.¹⁻⁴

Na doença de Still, quando presentes, as adenomegalias costumam ser simétricas e acometer gânglios cervicais, axilares, inguinais, epitrocleares e mesentéricos. Na evolução da doença, a paciente apresentou adenomegalia com características semelhantes às descritas pela literatura (localização inguinal e retroauricular, simétricas).

Além de considerar os critérios ILAR na confirmação da hipótese diagnóstica de Doença de Still, é de fundamental importância fazer o diagnóstico diferencial com outras doenças que cursam com características clínicas e laboratoriais semelhantes, uma vez que todas as formas de AIJ se constituem como diagnóstico de exclusão. Infecções, febre reumática, outras doenças autoimunes, vasculites sistêmicas, neoplasias e doenças autoinflamatórias são manifestações a serem consideradas.¹⁻⁵

A presença de algum dos seguintes critérios também exclui o diagnóstico de Doença de Still: psoríase ou história de psoríase no paciente ou em parente de primeiro grau; artrite em criança do sexo masculino HLA-B27 iniciada após os 6 anos de idade; espondilite anquilosante; sacroileíte com doença inflamatória intestinal; síndrome de Reiter; uveíte anterior aguda ou história de alguma dessas doenças em parentes de

primeiro grau; presença de fator reumatoide IgM em, pelo menos, 2 ocasiões com, no mínimo, 3 meses de intervalo.³⁻⁵

Após detalhada investigação clínica e laboratorial, foi possível descartar outras hipóteses para a condição da paciente e o diagnóstico de Doença de Still foi confirmado.^{4,5} A síndrome de ativação fagocitária, por vezes associada a essa forma de AIJ, não esteve presente nesse caso, uma vez que, dos sinais e sintomas que configuram tal síndrome, apenas a hiperferritemia foi observada. Outras manifestações como plaquetopenia, sangramentos e falência de múltiplos órgãos não aconteceram, e o mielograma excluiu a possibilidade de hemofagocitose.

Nicácio e cols.,⁶ observaram que as provas de fase aguda mantêm relação positiva com a atividade da doença e o seu uso concomitante aumenta a especificidade. No caso apresentando, o aumento da velocidade de hemossedimentação, da proteína C reativa e da alfa-1 glicoproteína ácida, juntamente com trombocitose e leucocitose, foram as alterações laboratoriais mais significativas.

Segundo consenso publicado na Revista Brasileira de Reumatologia (tabela 2),⁹ os seguintes critérios são necessários para que a doença seja considerada em remissão: ausência de artrite em atividade; ausência de febre, *rash*, serosite, esplenomegalia ou linfadenopatia generalizada atribuída à AIJ; ausência de uveíte em atividade; velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa negativas (se ambos forem testados, ambos devem ser normais). Na vigência de tratamento medicamentoso, esses critérios devem estar presentes por pelo menos seis meses contínuos para que a AIJ seja considerada em remissão.^{8,9} Até o momento do estudo desse caso, a paciente em questão preenchia todos os critérios, exceto o tempo, que ainda era inferior a seis meses. Considera-se, portanto, que a doença está inativa, mas não em remissão. Entretanto, devido boa resposta ao tratamento com tocilizumab e ausência de sintomas por mais de quatro meses, o prognóstico é bastante favorável em relação ao estado de remissão da doença.

DEFINIÇÃO DOS CRITÉRIOS DE REMISSÃO DA AIJ (a)

1. Nenhuma articulação com artrite ativa. (b)(c)
2. Ausência de febre, rash, serosite, esplenomegalia ou adenomegalia generalizada atribuíveis à AIJ.
3. Ausência de uveíte ativa, psoríase ou entesite (a ser definida).
4. VHS ou PCR normais (se ambos forem testados, ambos devem ser normais).
5. Avaliação global pelo médico indicando melhor escore possível (de acordo com a escala a ser utilizada) para doença inativa.

• **Remissão clínica com medicação.** O critério para remissão clínica deve ser alcançado por um mínimo de seis meses contínuos enquanto recebendo medicação para ser considerada remissão clínica com medicação.

• **Remissão clínica sem medicação.** O critério para remissão clínica deve ser alcançado por um mínimo de 12 meses contínuos enquanto sem qualquer medicação anti-artrítica para ser considerada remissão clínica sem medicação.

(a) AIJ – Definida de acordo com os critérios da ILAR-*Task Force*

(b) O ACR define uma articulação ativa como uma articulação com edema que não seja devido ao alargamento ósseo ou, se não houver edema, com limitação dos movimentos acompanhada de dor, calor ou sensibilidade à movimentação.

(c) O achado isolado de dor à movimentação, sensibilidade ou limitação dos movimentos ao exame articular pode estar presente somente se atribuível ao dano articular prévio (sequela) em artrite considerada inativa ou devida às causas não reumatológicas como trauma.

Tabela 2. Consenso em Reumatologia Pediátrica Parte I – Definição dos Critérios de Doença Inativa e Remissão em Artrite Idiopática Juvenil.⁹

CONCLUSÃO

A terapia com o agente biológico tocilizumab se mostrou eficaz no presente relato de caso da Doença de Still, forma sistêmica da Artrite Idiopática Juvenil, alcançando quase todos os critérios que permitem considerar a doença como em estado de remissão. A evolução observada no caso relatado corrobora com o encontrado na literatura acerca da eficácia desse agente anti-interleucina 6. De acordo com o exposto, fica também reiterada a importância de investigar minuciosamente os sinais e sintomas

manifestados pelo paciente quando o diagnóstico de Doença de Still for considerado, visto que se trata de um diagnóstico de exclusão, em que a confirmação precoce da entidade nosológica apresentada é essencial para determinar a conduta terapêutica adequada.

REFERÊNCIAS

1. Ross EP, Taunton RS, Prudence M, John B, David NG, Jose G et.al. International League of Associations for Rheumatology. The Journal of Rheumatology 2004;31(2)390-392.
2. Ana PS, Octávio ABP, Maria TRA, Claudio AL. Artrite Idiopática Juvenil. Pediatría Moderna 2013;49(9)398-402.
3. Amanda DM, Flavio RS. Artrite idiopática juvenil: atualização. Revista HUPE, 2016; 15(2):140-145.
4. de Moraes AJP, Vecchi AP, Bica BERG, Len C, da Silva CAA, Paim-Marques LB et.al. Projeto Diretrizes: Artrite Idiopática Juvenil: Diagnóstico. Sociedade Brasileira de Pediatría; Sociedade Brasileira de Reumatologia 2012.
5. Philip K. Juvenile Idiopathic Arthritis: An Update for the Clinician. Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases 2012;70(3)152-66.
6. Clovis AAS, Carlos HMS, Tereza CMVR, Ana PNL, Alfredo MJ, Cristina MAJ, Maria HBK. Síndrome de ativação macrofágica associada com artrite idiopática juvenil sistêmica. J Pediatr. 2004;80:517-22.
7. Woodrick RS, Reiderman EM. IL-6 inhibition for the treatment of rheumatoid arthritis and other conditions. Bull NYU Hosp Jt Dis 2012;70(3): 195-91.
8. Aline AMFN, Karine CD, Maria TSLRAT, Ivan ER, Maria OEH. Avaliação de provas de fase aguda em crianças e adolescentes com artrite idiopática juvenil e sua correlação com atividade da doença. Rev Paul Pediatr 2009;27(2):193-7.
9. Claudia M, Nicolino R. Consenso em Reumatologia Pediátrica Parte I - Definição dos Critérios de Doença Inativa e Remissão em Artrite Idiopática Juvenil/Artrite Reumatóide Juvenil. Rev Bras Reumatol 2005;45(1):9-13.
10. Taciana APF, José EC, Claudia SM. Seguimento do estado de remissão de crianças com artrite idiopática juvenil. J Pediatr 2007;83(2):141-148.