

REUMATO

MINAS

EDIÇÃO 2

*Manifestações
Musculoesqueléticas
Crônicas da Febre
Chikungunya*

PÁGINA 16

*Drogas em
Reumatologia*

PÁGINA 21

*Síndromes
Paraneoplásicas
em Reumatologia*

PÁGINA 24





Seja sócio da **Sociedade Mineira de Reumatologia**

Tenha Vantagens exclusivas como associado.
Saiba mais em:

ammg.org.br

Secretaria da Sociedade Mineira de Reumatologia:
(31) 3247 1316

Entre em contato:

smmg@ammgmail.org.br

Editorial



É com muita alegria que lançamos a segunda edição da ReumatoMinas.

Continuamos nossa seção de história e, a partir desse número, falaremos sobre a história da principais doenças reumáticas, começando pela gota.

Dr. Achilles Cruz continua nos trazendo os artigos comentados, trabalho que há anos engrandece o conhecimento dos reumatologistas mineiros.

Nosso artigo de atualização traz o tema Chikungunya escrito por um querido grupo de colegas reumatologistas de Recife com grande experiência no assunto

Na revisão o tema é desafiador: manifestações reumáticas paraneoplásicas.

Nessa edição começamos com nova seção que descreverá os medicamentos mais utilizados na nossa especialidade. E o primeiro será o metotrexato, droga de grande eficácia e frequência de prescrição em nossas doenças.

Não deixem de conferir o caso clínico comentado e o caso de imagem.

Mantemos nosso compromisso de ouvir os reumatologistas, que agora poderão enviar suas sugestões e comentários para um e-mail exclusivo da revista: revista@reumatominas.com.br.

Esperamos que aproveitem a nova edição!

Abraços

Maria Fernanda Guimarães
Editora ReumatoMinas

SMR



Caros colegas,

Entramos no segundo semestre de 2019 e o trabalho não para.

A XI Jornada Mineira de Reumatologia e o I Encontro Mineiro de Pacientes Reumáticos, que aconteceu em Belo Horizonte, entre os dias 1 e 3 de Agosto, foi

sucesso absoluto. A jornada teve início com um curso sobre Capilaroscopia, capitaneado pelos professores Eduardo José do Rosário e Gilda Aparecida Ferreira. O tema escolhido para a jornada deste ano, Atualização em Reumatologia, proporcionou a todos os participantes as inovações relacionadas às principais doenças do dia a dia do reumatologista, principalmente no que diz respeito ao diagnóstico e tratamento. A jornada traduzida em números nos trouxe grande satisfação. Foram cerca de

170 inscritos, participação de 39 palestrantes, grande parte de colegas mineiros, mas também colegas de grande expressão científica na reumatologia brasileira, dos estados do Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná e Rio Grande do Sul.

O site da Sociedade Mineira de Reumatologia (SMR) foi totalmente modernizado e atualizado, representando mais uma ferramenta para auxiliar não só o reumatologista mineiro, mas também os pacientes reumatológicos. Concretizamos recentemente mais um de nossos projetos, a disponibilização no site de cursos para educação continuada dos reumatologistas sócios da SMR. O primeiro módulo trata do assunto Artrite Reumatoide Inicial através de quatro video-aulas. Os sócios da SMR podem acessar o site www.reumatominas.com.br e realizar um cadastro para acesso ao curso.

Agradeço em nome de toda a diretoria da SMR a todos que colaboram conosco nesta caminhada e nos ajudam a promover a reumatologia mineira.

Um cordial abraço!

Viviane Angelina de Souza
Presidente da Sociedade Mineira de Reumatologia

Sumário

- 05 • A História da Gota
- 07 • ESPECIAL Caso Clínico
Pansinusite e Osteomastoidite Crônica Bilateral em Paciente com Granulomatose com Poliangite
- 09 • ESPECIAL Imagem
Four corners sign: sinal radiológico específico do envolvimento pulmonar na Esclerose Sistêmica
- 11 • Headlines
- 16 • ESPECIAL Atualização
Manifestações Musculoesqueléticas Crônicas da Febre Chikungunya
- 21 • ESPECIAL Drogas em Reumatologia
Metotrexato
- 24 • Revisão
- 27 • Social

Expediente

DIRETORIA 2019 / 2020

PRESIDENTE

Viviane Angelina de Souza

VICE-PRESIDENTE

Mariana Peixoto Guimarães

DIRETORA CIENTÍFICA

Ana Flávia Madureira de Pádua

TESOUREIRO

Rafael de Oliveira Fraga

SECRETÁRIA GERAL

Cláudia Lopes Santoro Neiva

SECRETÁRIA ADJUNTA

Maria Fernanda Guimarães

REVISORES

Reginaldo Botelho Teodoro
Ricardo da Cruz Lage

Agenda

- Temas em Reumatologia
Casos Clínicos selecionados.
Núcleo de Ciências da Saúde
do Hospital Felício Rocho.

Data 25/10/2019

- XVII Seminário de Reumatologia
da Santa Casa de Belo Horizonte.

Data 29/11/19

- 3º Encontro Multidisciplinar
em Lúpus Sistêmico
Desafios no Tratamento
Faculdade de Medicina da UFMG.

Data 13/12/2019

(Inscrições a partir de 10/11/2019)

A História da Gota



ANTÔNIO SCAFUTO SCOTTON

A gota é causada pela elevação crônica do monoura-to de sódio no plasma que ao atingir o índice de saturação na corrente sanguínea, desencadeia uma série de reações podendo levar à artrite aguda ao se depositar nos tecidos (1).

É uma das doenças mais bem documentadas e acompanha a história humana desde os egípcios, sendo citada em 2640 AC, e chamada de Podagra quando acometia o Hálux (2).

Hipócrates no século V, a denominou de “Unwalkable Disease”. Ele também percebeu a relação entre o estilo de vida dos mais bem sucedidos, a relação entre os sexos e a sazonalidade, descrevendo 5 características:

- 1 • Eunucos não têm gota.
- 2 • A mulher não tem gota antes da menopausa.
- 3 • Um jovem não tem gota antes da maturidade sexual.
- 4 • A Gota entra em remissão em 40 dias.
- 5 • As crises aparecem mais no outono e primavera.

A origem do nome e fatos curiosos relacionados a Gota

Coube ao monge dominicano Randolphus of Bocking (1197-1258) cunhar o termo gota devido a crença medieval de que um dos quatro humores iria se depositando nas articulações e deflagrando a artrite; deriva da palavra latina Gutta (Drop.). Séculos mais tarde, coube a Thomas Sydenham, ele mesmo acometido por gota, fazer uma perfeita descrição de uma crise de gota, permanecendo até os dias atuais como referência desta descrição (2).

A doença passou a ser conhecida como a doença dos reis, pois era comum entre os nobres, os políticos e os poderosos, aos quais era permitido o excesso alimentar. Interessante, que nas cortes européias, ser acometido por gota era sinal de status e alguns nobres simulavam ataques de gota para galgar posição social.

Outro fato curioso é a crença, na época, de que a gota prevenia outras doenças. De acordo com o escritor Wallace Walpole, a Gota previne outras doenças e prolonga a vida (2).

Outra ideia popular da Europa dos séculos XVI a XVIII era que a gota seria um remédio em vez de uma doença. Jonathan Swift (1667-1745), o autor irlandês satírico articula este conceito em seu poema intitulado “Aniversário de Bec”(1726): “As if the gout should seize the head, doctors pronounce the patient dead; but, if they can, by all their arts, eject it to the ‘extremist parts, they give the sick man joy, and praise the gout that will prolong his days: Rebecca thus i gladly greet, who drives her cares to hands and feet (4).

A Gota também foi apontada como tendo propriedades afrodisíacas. A mais antiga referência à Gota como afrodisíaco é de 1562, de Hyeronimus Cardanus de Pavia (1501-1576), médico e matemático que explicou (4):

“Pois com Vênus e Baco e as festas de voluptuosidades um pacto permanente serve de cheque, e tal motivo de felicidade é ela [a gota] que aqueles que são acometidos são obrigados a levar vidas que, exceto pela própria dor, são felizes. Pois ela não os torna estéreis, mas os restaura a Vênus com maior habilidade.”

A Gota e a influência na Independência Americana

A incapacitante artrite do Primeiro Ministro Inglês William Pitt (O Velho), foi determinante na luta das colônias pela independência pois foi durante uma de suas ausências no parlamento, que foi aprovada uma taxa, conhecida como a lei dos selos, que elevou os impostos e precipitou a revolta política em 1773 denominada “Boston Tea Party”. Além disso, Franklin Jefferson e o conde de Vergennes, líderes da revolução, eram muito ligados e todos sofriam de gota.

O então governador de Massachusetts, John Hancock, pode ter se utilizado da gota para tirar vantagens políti-

cas, pois não assinou a declaração, alegando estar acamado por uma crise de gota. Porém, apresentou uma cura milagrosa ao ser acenado com a vice presidência (3).

Do diagnóstico ao tratamento

A partir do reconhecimento da clínica e da fisiopatologia da doença, podemos tratar métodos diagnósticos e terapêuticos mais confiáveis e eficazes. Na gota não foi diferente e séculos atrás já existiam referências a respeito, além da tentativa do uso de medicamentos para reduzir o sofrimento dos pacientes.

A gota sempre foi considerada uma doença de homens. Sêneca (Reino de Nero) foi o primeiro a observar que a doença atingia mulheres maduras e relacionou esta mudança no comportamento da doença ao fato de que as mulheres maduras passavam a um comportamento mais lascivo, passando a ingerir bebidas alcoólicas em doses generosas.

A primeira descrição de cristais em um tofo gotoso foi feita por Antoni Van Leeuwenhoek que descreveu o material que a olho nú parecia pó de giz, mas à microscopia mostrava pequenas partículas transparentes; a composição era desconhecida.

Cinco décadas depois, William Stukeley, também gotoso, identificou cristais em um tofo articular. Em 1776, Scheele identificou cristais em cálculos renais, e em 1797, Woolaston demonstrou urato em tofo de sua própria orelha. Cinquenta e cinco anos depois, Sir Alfred B. Garrod descreveu método para dosagem de ácido úrico no sangue e na urina e cunhou a ideia de que o depósito de cristais seria a causa e não a consequência da doença. Sua hipótese foi confirmada mais tarde por Freudweller, que precipitou uma crise de gota ao injetar cristais de urato de sódio em uma articulação. Posteriormente, um outro trabalho realizado por His, induziu a formação de tofo ao injetar cristais de urato de sódio no tecido celular subcutâneo. Estes trabalhos passaram despercebidos e, somente meio século mais tarde, Mc Carty e Hollander demonstraram a presença de Monourato de sódio no fluido sinovial de pacientes com gota através da técnica de microscopia por luz polarizada, que mais tarde serviu para identificar cristais de pirofosfato (3).

No século I DC, a gota já era reconhecida como doença que atingia pessoas com certas características físicas e com referências de hereditariedade. Apesar disto, somente em 1931 Garrod sugeriu que a gota deveria ser incluída entre as doenças relacionadas a um erro inato do metabolismo.

Tratamento

Existem evidências de que a colchicina foi usada como poderoso purgativo na Grécia antiga, mas seu uso no tratamento da gota é creditado ao médico bizantino Alexander

de Tralles no século VI DC. Apesar de reconhecida a sua utilidade, o medicamento foi rejeitado por influência de Thomas Sydeham, devido aos seus efeitos tóxicos gastrointestinais e não foi mais usada por 150 anos até ser redescoberta em 1763 pelo professor Baron Von Stoerk, que a reintroduziu no tratamento da gota.

Há longo tempo, a gota era reconhecida como doença ligada à dieta, mas isto era negligenciado. Garrod foi um dos primeiros a sugerir controle dietético com dieta pobre em purinas e somente no final do século XIX, mas por pouco tempo devido aos efeitos colaterais, o uso foi suplantado por outros uricosúricos como probenecide, sulfinpirazona e ben-zobromarona.

Em 1988 George Hitching e Gertrude Elion ganharam o Prêmio Nobel em medicina ao desenvolver 7 novas drogas, entre elas o alopurinol (3). Essa medicação foi o maior avanço no tratamento da gota, sendo o primeiro inibidor da xantina oxidase, mostrando eficácia ao reduzir o número de ataques de gota e os tofos.

O febuxostate é um novo inibidor seletivo da xantina oxidase e se mostra bastante eficaz na prática clínica, confirmando os resultados dos estudos preliminares (5). Infelizmente, não se encontra disponível no mercado brasileiro.

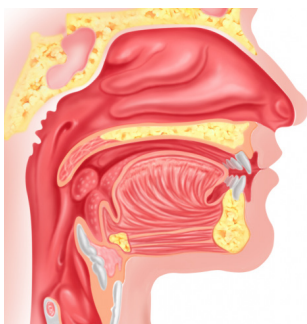
Conclusão

A artrite gotosa é a artrite mais comum entre homens acima de 40 anos e existe uma tendência de aumento do número de pacientes, devido à dieta rica em proteínas, aumento do consumo de álcool, obesidade e hipertensão arterial (1).

A doença acompanha o ser humano por mais de 3000 anos e parece fadada a ser nossa parceira por muito mais tempo.

Referências

1. AZEVEDO V, LOPES M, CATHOLINO N, et al. REVISÃO CRÍTICA DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA GOTA NO BRASIL, REV BRAS REUMATOL, 2017, 7. 57 (4) 346-355
2. TELLES R. W, LAGE R.C, PINHEIRO G.R. REUMATOLOGIA DIAGNOSTICO E TRATAMENTO, 5ª EDIÇÃO, PG 273 – 301, ED GUANABARA COOGAN, 2019.
3. NUKI G, SIMKIN P. A CONCISE HISTORY OF GOUT AND THEIR TREATMENT, ARTHRITIS RESEARCH & THERAPY 2006, 8(SUPPL 1):S1
4. Scholtens, Martina. “The glorification of gout in 16th-to-18th-century literature.” CMAJ. 2008 Oct 7; 179(8): 804-805
5. BECKER MA, SCHUMACHER HR JR, WORTMANN RL, et al. FEBUXOSTAT COMPARED WITH ALLOPURINOL IN PATIENTS WITH HYPERURICEMIA AND GOUT. N ENGL J MED 2005, 353:2450-2461.



Pansinusite e Osteomastoidite Crônica Bilateral em Paciente com Granulomatose com Poliangeíte

ALFREDO JÚLIO GONZAGA HORBYLON¹, FELIPE PRATA MISIARA², GABRIELLA STEFENONI KRÜGER³,
MAÍRA RODRIGUES PEREIRA¹, SÉRGIO MAURO RESENDE DE MOURA¹, REGINALDO BOTELHO TEODORO³

Introdução

Granulomatose com poliangeíte (GPA) é uma doença autoimune rara que cursa com vasculite e granulomatose de pequenos e médios vasos. Tem maior prevalência em caucasianos entre 65-74 anos, porém pode ocorrer em qualquer idade. Acomete principalmente vias aéreas superiores, parênquima pulmonar, rins, pele e sistema nervoso. Cerca de 80-95% dos pacientes possuem anticorpo antineutrófilo-citoplasmático (ANCA).

Descrição do caso

J.C. S, 38 anos, masculino. Paciente internado pela otorrinolaringologia para o tratamento de sepse de foco sinusite/osteomastoidite. Relatava episódios recorrentes de sinusite e otites médias nos 4 anos anteriores à internação, associada a intensa perda ponderal e episódios febris. Solicitado avaliação da reumatologia para avaliação de vasculite relacionada ao ANCA, sendo aventada hipótese diagnóstica de GPA pois apresentava surdez, nódulos cutâneos eritematosos, púrpuras palpáveis (figuras 1 e 2), C-ANCA reagente (1:80), e posterior confirmação histológica por meio de biópsia de septo nasal e pele compatível. Evoluiu com progressão dos nódulos para pústulas hemorrágicas de grande extensão em regiões distais de membros e dorso, úlceras extensas em regiões de pressão (dorso, calcâneo, face lateral de coxa), inclusive com necrose em posterior processo de mumificação em região distal de 2º quírodáctilo direito (figuras 3 e 4). Nesse interim evoluiu com choque séptico de foco cutâneo com insuficiência renal aguda com proteinúria, sendo realizado biópsia renal que evidenciou glomerulonefrite segmentar necrotizante pauciimune. Fez uso de ceftriaxone, cefepime, clindamicina, imipenem, vancomici-

na. Posteriormente evoluiu com poliúria (diurese 8l/24h), sendo aventada hipótese diagnóstica pela equipe da nefrologia de diabetes insípido nefrogênico por uso prolongado de antibióticos nefrotóxicos. Apresentava também polineuropatia do paciente crítico, desnutrição calórico-proteica, quadro de incontinência urinária e nutrição enteral. Para doença de base (GPA), durante internação foi feito pulsoterapia com metilprednisolona 1g EV por 3 dias e manutenção com prednisona 1mg/kg/dia além de ciclofosfamida. Paciente recebeu alta dia 30/05/19, em bom estado, mantendo-se afebril, estável hemodinamicamente, melhora expressiva da função renal, além de resolução lenta das úlceras por pressão. Após alta hospitalar mantém acompanhamento ambulatorial multiprofissional com as equipes de reumatologia, nutrologia, fisioterapia e enfermagem.

Discussão

Sinais e sintomas nasais, sinusais, orais, laringofaríngeos, traqueais e do ouvido são observados em mais de 90% dos casos de GPA. Os sintomas sinusais incluem dor, congestão, rinorréia persistente sanguinolenta ou purulenta, epistaxe recorrente e crostas nasais. A inflamação pode levar à erosão da mucosa, bem como à destruição do osso e da cartilagem subjacentes, resultando em perfuração do septo e, em muitos casos, colapso do septo nasal ou deformidade “em sela” do nariz, favorecendo processos infecciosos. Perda auditiva de condução, neurossensorial ou mista pode se desenvolver na GPA. Quase 80% dos pacientes com GPA apresentam doença renal, sendo a glomerulonefrite rapidamente progressiva a complicação mais grave. Aproximadamente metade (50%) dos pacientes apresentam lesões cutâneas como púrpuras palpáveis, gangrenas digitais, nódulos eritematosos, úlceras de pele, hemorragia subungueais entre outras.



Figuras / Foto 1: nódulos cutâneos eritematosos;
2: Lesão crostosa em aleta nasal e septo nasal Manifestações cutâneas iniciais



Figuras / Foto 3 e 4: evolução dos nódulos cutâneos, com posterior necrose e mumificação em região distal de 2º quirodáctilo direito

¹Médico (a) Residente em Reumatologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, Minas Gerais

²Médico preceptor da disciplina de Reumatologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, Minas Gerais

³Professor (a) da disciplina de Reumatologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, Minas Gerais

Referências

1. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. M. Yates, R. A. Watts, I. M. Bajema, M. C. Cid, B. Crestani, T. Hauser, B. Hellmich, J. U. Holle, M. Laudien, M. A. Little, et al. Ann Rheum Dis. 2016 Sep; 75(9): 1583–1594. Published online 2016 Jun 23. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
2. National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline summary: KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. In: National Guideline Clearinghouse (NGC) [Web site]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2012 Jun 01. Holle JU, Voigt C, Both M, et al.
3. Berden A, Göçeroglu A, Jayne D, et al. Diagnosis and management of ANCA associated vasculitis. BMJ. 2012 Jan 16;344:e26.
4. Weeda LW Jr, Coffey SA. Wegener's granulomatosis. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2008 Nov;20(4):643-9.



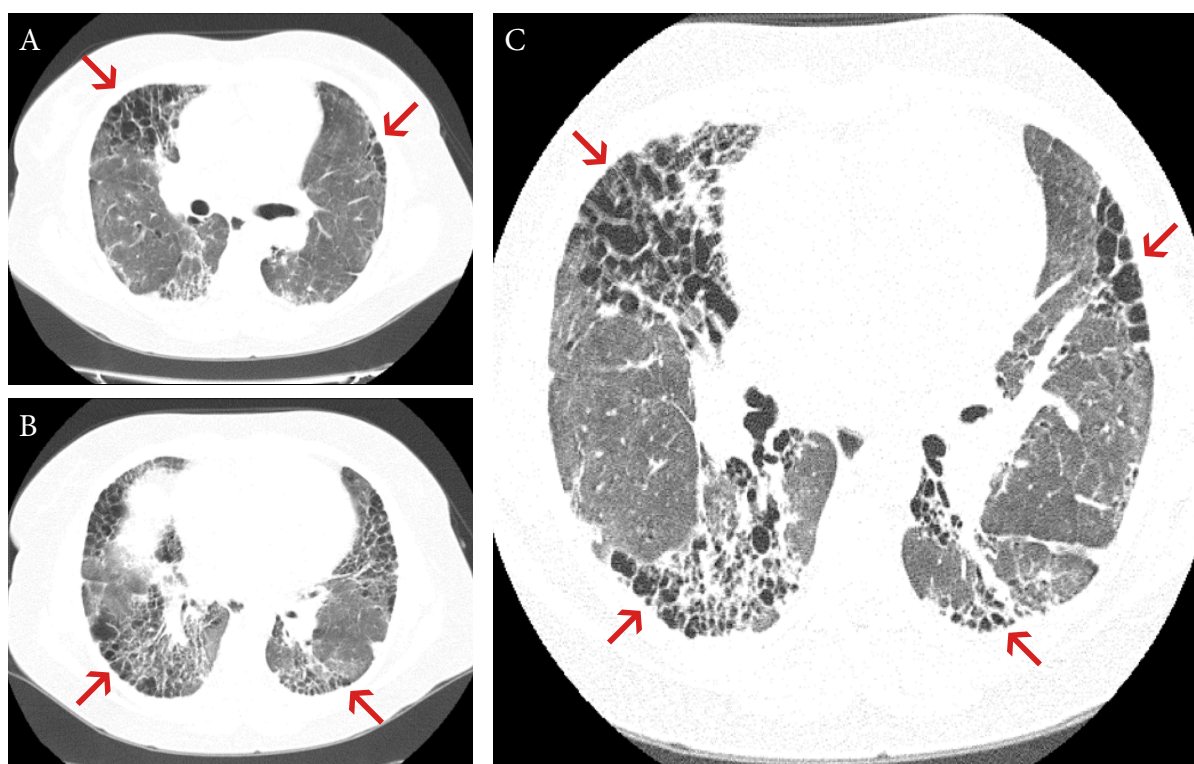
Four corners sign: sinal radiológico específico do envolvimento pulmonar na Esclerose Sistêmica

IZABELA GUIMARÃES VIEIRA COELHO; LUIZA FERREIRA RIBEIRO TADEU; MARCELLA MARIA SOARES MELLO; MARIANA PEIXOTO GUIMARÃES UBIRAJARA E SILVA, SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE BELO HORIZONTE

Paciente do gênero feminino, 45 anos de idade, encaminhada para avaliação no Serviço de Reumatologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, com hipótese diagnóstica de doença intersticial pulmonar com achados autoimunes, devido quadro de fibrose pulmonar com 9 anos de evolução já em oxigenioterapia domiciliar, FAN positivo 1:320 padrão citoplasmático fino denso, anti-Ro positivo 174U/ml. Negava qualquer outra sintomatologia sugestiva de doença difusa do tecido conjuntivo (DDTC), como lesões de pele, mucosas, artralgia, sintomas secos, fraqueza muscular ou alopecia. Demais testes sorológicos para DDTC foram negativos. Avaliação oftalmológica e biópsia salivar normais. Descrevia fenômeno Raynaud (subjetivo). Esofagograma com dilatação leve, hipotonia e hipocinesia. Ecocardiograma apresentava PSAP de 80 mmHg e dilatação importante do ventrículo

direito. Tomografia de tórax demonstrou padrão de pneumonia intersticial usual (PIU) com sinal de “four corners”. A capilaroscopia periungueal foi normal. Com base nas características do envolvimento visceral, o diagnóstico de esclerose sistêmica na forma de sine escleroderma do tipo III foi estabelecido.

O sinal “four corners” descreve um padrão de fibrose que acomete de forma desproporcional as regiões anterolaterais dos lobos superiores e áreas do segmento posterosuperior dos lobos inferiores. Apresenta sensibilidade de 28.6% e especificidade de 97.6% para PIU relacionada a esclerose sistêmica. A identificação deste sinal a tomografia de tórax, apesar da baixa sensibilidade é de grande utilidade, especialmente nos pacientes inicialmente classificados como portadores de doença intersticial pulmonar associada a achados autoimunes.



Na figura A as setas indicam presença de fibrose nas faces anteriores dos lobos superiores. Figura B as setas representam fibrose nas faces póstero-mediais dos lobos inferiores. Na figura C as setas demonstram presença de fibrose nas regiões antero-superiores e póstero-mediais dos lobos superiores e inferiores respectivamente, caracterizando o achado “Four Corners sign”.

Referências

1. Narsullah Ayesha, Fadl Shaimaa, Ahuja Jitesh, Xu Haodong, Kicska Gregory. Radiographic Signs and Patterns in Interstitial Lung Disease. ROENTGENOLOGY. 2018 Dez. 09
2. Walkoff L, White DB, Chung JH, et al: The four corners sign: A specific imaging feature in differentiating systemic sclerosis-related interstitial lung disease from idiopathic pulmonary fibrosis. J Thorac Imaging 33:197-203, 2018
3. Carvalho Marco Antonio, Lanna Cristina Costa Duarte, Bertolo Manoel Barros, Ferreira Gilda Aparecida. REUMATOLOGIA DIAGNOSTICO E TRATAMENTO. Rio de Janeiro: Gen; 2019.

01

GRADUAL TAPERING TNF INHIBITORS VERSUS CONVENTIONAL SYNTHETIC DMARDS AFTER ACHIEVING CONTROLLED DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

ELISE VAN MULLIGEN¹, PASCAL HENDRIK PIETER DE JONG¹, TJALLINGIUS MARTIJN KUIJPER², MYRTHE VAN DER VEN¹, CATHELIJNE APPELS³, CASPER BIJKERK⁴, JOOP B HARBERS⁵, Yael DE MAN⁶, T H ESMERALDA MOLENAAR⁷, ILJA TCHETVERIKOV⁸, YVONNE P M GOEKOOP-UITERMAN⁹, JENDE VAN ZEBEN¹⁰, JOHANNA M W HAZES¹, ANGELIQUE E A M WEEL², JOLANDA J LUIJME¹

Estudo TARA avalia redução da dose de DMARDs comparando com anti-TNF, em casos de AR tratados e com controle da atividade inflamatória. Avaliados 94 casos de redução de DMARDs e 95 com redução do anti-TNF, por 1 ano. Ao fim de 9 meses, não houve diferença significativa entre os 2 grupos, quanto ao índice de flares. Ao final de 1 ano, evidenciou-se que número de flares no grupo de anti-TNF não foi superior àquele de DMARDs, embora tenham ocorrido 10% de flares a menos. Concluiu-se que número de flares, ao se reduzir dose de DMARDs ou anti-TNF não é estatisticamente significativo. Do ponto de vista sócio-econômico recomenda-se seja reduzido primeiro o anti-TNF pelo seu alto custo e pela possibilidade de efeitos colaterais a longo prazo.

Comentário Resultados deste estudo TARA faz sentido em recomendar que, nos casos controlados de AR, primeiro se reduza o anti-TNF. Em grande parte, é isso que nós já fazemos. Presente publicação dá, pois, mais respaldo a essa conduta. Um problema prático será comunicar ao dispensador, especialmente o SUS, que o biológico terá sua aplicação espaçada, uma vez que as normas não preveem essa alteração.

02

SYNOVIAL CELLULAR AND MOLECULAR SIGNATURES STRATIFY CLINICAL RESPONSE TO CSMDARD THERAPY AND PREDICT RADIOGRAPHIC PROGRESSION IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

FRANCES HUMBY¹, MYLES LEWIS¹, NANDHINI RAMAMOORTHY², JASON A HACKNEY³, MICHAEL R BARNES^{1,4}, MICHELE BOMBARDIERI¹, A. FRANCESCA SETIADI², STEPHEN KELLY¹, FABIOLA BENEI¹, MARIA DICICCO¹, SUDEH RIAHI¹, VIDALBA ROCHER¹, NORA NG¹, ILIAS LAZAROU¹, REBECCA HANDS¹, DÉSIREE VAN DER HEIJDE⁵, ROBERT B M LANDEWÉ^{6,7}, ANNETTE VAN DER HELM-VAN MIL⁵, ALBERTO CAULI⁸, IAIN MCINNES⁹, CHRISTOPHER DOMINIC BUCKLEY¹⁰, ERNEST H CHOY¹¹, PETER C TAYLOR¹², MICHAEL J TOWNSEND², COSTANTINO PITZALIS¹

Grande grupo de pesquisadores britânicos mostra que assinatura molecular e celular estratificam terapia com DMARDs e podem prever progressão em AR precoce. Estudados 144 casos de AR precoce (menos de 12 meses de evolução), que foram submetidos a biópsia sinovial guiada por US, antes e após 6 meses de terapia com DMARDs. Espécimens foram submetidos a análise imunohistológica celular e características moleculares, tendo resultados sido comparados com evolução clínica e de imagens. Foi possível relacionar as características celulares e moleculares com evolução clínica e radiológica. Tais exames permitiriam, assim, prever resposta do caso e a severidade/progressão da doença.

Comentários Informação essa das mais interessantes. Se tais exames sofisticados pudessem entrar na rotina clínica, poderíamos prever resposta do caso de AR precoce aos DMARDs e melhor definir estratégia de abordagem. De qualquer maneira, será bom sabermos que detalhes da histoquímica celular e características moleculares podem influenciar a resposta aos DMARDs.

03

MRI INFLAMMATION OF THE HAND INTEROSSEOUS TENDONS OCCURS IN ANTI-CCP-POSITIVE AT-RISK INDIVIDUALS AND MAY PRECEDE THE DEVELOPMENT OF CLINICAL SYNOVITIS

KULVEER MANKIA^{1,2}, MARIA-ANTONIETTA D'AGOSTINO^{1,3}, EMMA ROWBOTHAM^{2,4}, ELIZABETH MA HENSOR¹, LAURA HUNT^{1,2}, INGRID MÖLLER⁵, MISABEL MIGUEL⁶, JOSÉ RAMON MÉRIDA-VELASCO⁷, JORGE MURILLO-GONZÁLEZ⁷, ESPERANZA NAREDO⁸, JACQUELINE LEONG NAM², AI LYN TAN^{1,2}, JANE E FREESTON², ANDREW GRAINGER^{2,4}, PAUL EMERY^{1,2}

Grupo multicêntrico europeu avalia significado de inflamação de tendões interósseos da mão por RNM, diante do risco de desenvolverem AR em indivíduos de risco para a doença. Avaliados 93 casos de indivíduos com anti-CCP positivo, 47 com AR precoce, 28 com AR estabelecida e 20 controles saudáveis. Percentual de tendões inflamados foi de 19% no grupo de indivíduos com anti-CCP, 49% com AR precoce, 57% com AR estabelecida e menos de 1% em controles normais. Conclui estudo que inflamação de tendões interósseos da mão podem preceder o aparecimento de sinovite clínica e pode ser importante alvo não sinovial extracapsular no desenvolvimento e evolução da AR.

Comentário. Temos aí, na inflamação dos tendões interósseos da mão, identificada pela RNM, um recurso para avaliação de casos precoces de AR ou mesmo “pré-AR”, em pacientes com presença de anti-CCP. Uma informação que nos pode ser de valia em casos iniciais, de diagnóstico ainda não bem definido.

04

CHRONIC OPIOID USE IN RHEUMATOID ARTHRITIS: PREVALENCE AND PREDICTORS

YVONNE C. LEE MD, MMSC JOEL KREMER MD HONGSHU GUAN MS JEFFREY GREENBERG MD DANIEL H. SOLOMON MD, MPH

Estudo norte-americano, publicado na A&R de maio 2019, aborda crescente uso crônico de opióides em AR, considerando que em 2002 opióides eram usados em 7,4% dos casos de AR e em 2015 chegou a 16,9%, dados do estudo CORRONA. Índice de uso de opióides se relaciona, pelo estudo, com elevada atividade da doença, uso de antidepressivos e elevado índice de incapacidade. Preocupados com esse fato, autores recomendam estratégias para controle mais rigoroso da doença, onde o manejo da dor e da depressão devem ser enfatizados.

Comentário Crescente uso de opióides tem sido recorrente tema de estudos, tanto nos EUA, quanto em países europeus. Não me parece que no Brasil seja muito diferente. Muitas vezes a prescrição decorre de demanda do próprio paciente, que se sente aliviado com a droga. Não é estratégia fácil de ser abordada, mas o controle melhor possível da atividade da doença deve ser a prioridade.

05

PROFILING OF GENE EXPRESSION BIOMARKERS AS A CLASSIFIER OF METHOTREXATE NONRESPONSE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

DARREN PLANT PHD MATEUSZ MACIEJEWSKI PHD SAMANTHA SMITH PHD NISHA NAIR PHD THE MAXIMISING THERAPEUTIC UTILITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS CONSORTIUM, THE RAMS STUDY GROUP KIMME HYRICH MD, PHD, FRCPC DANIEL ZIEMEK PHD ANNE BARTON FRCP PHD SUZANNE VERSTAPPEN PHD

Estudo britânico avalia biomarcadores da expressão genética para classificar pacientes de AR não respondedores ao MTX, utilizando-se critérios do EULAR para resposta ao MTX. Estudados 42 pacientes considerados com boa resposta e 43 como não respondedores após 6 meses de tratamento. Com base nos valores de transcrição, estabeleceu-se um classificador de MTX altamente preditivo para a resposta ao MTX. Tal esquema indicaria que pacientes não responderiam em até 6 meses. Essa seria mais uma razão para se iniciar o tratamento com MTX precocemente.

Comentário Conclusões do estudo mostram que alguns pacientes de AR, com determinados marcadores genéticos, não responderão ao MTX. Resultados se confundem com o trabalho britânico acima, que mostra características de expressão genética e não respondedores aos DMARDs. Lição que fica: iniciar logo o MTX e aguardar até 6 meses. Se não responder, considerar outras opções de tratamento. A não resposta não é culpa do paciente (se ele foi disciplinado) nem do médico e sim de sua genética.

06

PROGRESSION OF STRUCTURAL DAMAGE IN THE SACROILIAC JOINTS IN PATIENTS WITH EARLY AXIAL SPONDYLOARTHRITIS DURING LONG-TERM ANTI-TUMOR NECROSIS FACTOR TREATMENT

VALERIA RIOS RODRIGUEZ MD KAY-GEERT HERMANN MD ANJA WEISS MSC JOACHIM LISTING PHD HILDRUN HAIBEL MD CHRISTIAN ALTHOFF MD FABIAN PROFT MD OLAF BEHMER JOACHIM SIEPER MD DENIS PODDUBNY MD

Trabalho alemão, publicado no A&R de junho, em pacientes com EA precoce em uso de anti-TNF, avalia progressão do dano estrutural em sacroilíacas, após 6 anos de tratamento. Estudados 76 casos de EA precoce, que tinham usado ETN ou ETN+SSZ (estudo ESTHER). Constatou-se que o anti-TNF desacelerou a progressão do dano estrutural em SIs. Fatores associados com maior progressão foram: PCR elevada e presença de osteíte à RNM das SIs.

Comentário Já foi aventada hipótese de AINH retardar evolução da EA, o que hoje se questiona muito. Presente estudo confirma retardo de lesões em SIs (não estuda progressão na coluna) nos casos que usaram anti-TNF prolongadamente, um dado que devemos ter em mente na abordagem da EA.

07

SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF AUTOANTIBODIES AGAINST CD74 IN NONRADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

ELKE RIECHERS MD NIKLAS BAERLECKEN MD XENOFON BARALIAKOS MD KATRIN ACHILLES-MEHR BAKHSH MD PEER AR-IES MD BETTINA BANNERT MD KLAUS BECKER MD JAN BRANDT-JÜRGENS MD JÜRGEN BRAUN MD BORIS EHRENSTEIN MD HANS-HARTWIG EULER MD MARTIN FLECK MD REINHARD HEIN MD KIRSTEN KARBERG MD LARS KÖHLER MD TORSTEN MATTHIAS PHD REGINA MAX MD ADELHEID MELZER MD DIRK MEYER-OLSON MD JÜRGEN RECH MD KARIN ROCKWITZ MD MARTIN RUDWALEIT MD REINHOLD E. SCHMIDT MD EVA SCHWEIKHARD PHD JOACHIM SIEPER MD CARSTEN STILLE MD ULRICH VON HINÜBER MD PETER WAGENER MD HEIKE-FRANZISKA WEIDEMANN MD SILKE ZINKE MD TORSTEN WITTE MD

Grupo alemão avalia sensibilidade e especificidade de anticorpos contra CD74 na espondilartrite axial não radiológica. Esse grupo alemão de Berlim continua a publicar bastante sobre espondilartrite. Baseado da relação entre espondilartrite e o anti-CD74, pesquisa-se a severidade e especificidade da doença, em identificar axSpa e axSpa não radiológica. Avaliados 100 pacientes com diagnóstico de axSpa não radiológica. A especificidade de anti-CD74 IgA ou IgG foi de 95.3% e do HLA-B27 foi de 81%. Combinação de anti-CD74 IgA e HLA-B27 resultou em probabilidade de 80.2%. Autores concluem que o anti-CD74 IgA pode ser um teste útil para diagnóstico de axSpa não radiológica na prática diária.

Comentário Este novo teste anti-CD74 IgA vai nos trazer mais facilidades para diagnosticar axSpa não radiológica, uma vez que a imagem não ajuda. Temos que aguardar inclusão desse exame na rotina clínica.

08

EFFECT OF DISEASE ACTIVITY AT THREE AND SIX MONTHS AFTER DIAGNOSIS ON LONG-TERM OUTCOMES IN ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODY-ASSOCIATED VASCULITIS

SEERAPANI GOPALUNI MBBS, MRCP OLIVER FLOSSMANN MD (RES), FRCP MARK A. LITTLE MBBCH, PHD PAUL O'HARA BM, BS, MRCP PIROW BEKKER MB, CHB, PHD DAVID JAYNE FMEDSCI ON BEHALF OF THE EUROPEAN VASCULITIS SOCIETY

Grupo multicêntrico europeu estuda efeito da atividade da doença a longo prazo, baseado na evolução em 3 e 6 meses, da vasculite associada ao ANCA. Estudados 354 casos (que casuística!), dos quais 46 desenvolveram doença renal terminal (ESRD), 66 faleceram e 89 tinham morrido ou desenvolvido doença renal terminal. Em 6 meses, preditores de ESRD ou morte foram: idade, índice de filtração glomerular e estágio da doença. Autores concluem que estágio da doença em 3 e 6 meses, na Vasculite associada ao ANCA, pode ser preditivo do risco a longo prazo de ESRD ou morte.

09

CORRELATION OF ENTHESITIS INDICES WITH DISEASE ACTIVITY AND FUNCTION IN AXIAL AND PERIPHERAL SPONDYLOARTHRITIS: A CROSS-SECTIONAL STUDY COMPARING MASES, SPARCC AND LEI

PALOMINOS PE, DE CAMPOS APB, RIBEIRO SLE, XAVIER RM, XAVIER JW, DE OLIVEIRA FB, GUERRA B, SALDANHA C, MANCUSO ACB, KOHEM CL, GASPARIN AA, SAMPAIO-BARROS PD

Estudo brasileiro, publicado na *Advances in Rheumatology* (ex-*Rev.Bras.Reumat.*) avalia correlação entre índices de entesite com atividade da doença e função, em espondilartrite axial e periférica. Estudados 104 casos, dos quais 71.1% preenchem critérios do ASAS para axSpa e 28.9% para Spa periférica. Estudados 3 índices de entesite: MASES, SPARCC e LEI, que foram correlacionados com BASDAI e BASFI. Concluiu-se que o índice MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score) foi o que melhor se correlacionou com medidas de atividade da doença e a função.

Comentário Entesite pode ser um fator limitante em casos de espondilartrite, muitas vezes refratária aos tratamentos, daí sua importância. Trabalho acima, basicamente gaúcho, evidencia clara relação entre índice de entesite, atividade da doença e função.

10

FREQUENCY AND CLINICAL RELEVANCE OF ANTI-MI-2 AUTOANTIBODY IN ADULT BRAZILIAN PATIENTS WITH DERMATOMYOSITIS

MARIA ISABEL CARDOSO DOS PASSOS CARVALHO & SAMUEL KATSUYUKI SHINJO (FM-USP) *ADVANCES IN RHEUMATOLOGY* VOLUME 59, ARTICLE NUMBER: 27 (2019)

Esses dois autores paulistas estudaram 87 casos definidos de Dermatomiosite (DM) e pesquisaram ocorrência de anti-MI-2, o qual foi encontrado em 17 casos (19,5%). Verificaram que não houve diferença entre casos com e sem anti-MI-2 com sintomas constitucionais, disfagia, comprometimento pulmonar ou articular, morte ou ocorrência de neoplasia. Mas nos pacientes que apresentaram esse anticorpo mostravam enzimas musculares mais elevadas, maior frequência de comprometimento no início da doença, usavam mais corticoide e maior índice de remissão. Concluem os autores que o anti-MI-2, presente em 20% dos casos de DM, se relaciona com maior comprometimento pulmonar no início da doença, maior índice de remissão e mais alto nível de enzimas musculares.

Comentário Estudo mostra que, em casos de DM, presença do anti-MI-2 se relaciona com algumas características, entre elas maior índice de remissão da doença. Do ponto de vista prático, então, presença desse anticorpo nos autoriza a aceitar um melhor prognóstico para o caso, mesmo que paciente necessite de dores maiores de corticoide.

Manifestações Musculoesqueléticas Crônicas da Febre Chikungunya

ALINE RANZOLIN, CLÁUDIA DINIZ LOPES MARQUES, NARA GUALBERTO CAVALCANTI
SERVIÇO DE REUMATOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS – UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Considerações gerais e epidemiologia

A Febre Chikungunya (FC), arbovirose caracterizada por quadro agudo de febre e artralgia intensa e incapacitante, foi notificada pela primeira vez no Brasil em setembro de 2014. Apesar de quatro linhagens virais já terem sido identificadas, o Brasil é um dos poucos países onde houve identificação de dois subtipos do vírus Chikungunya (CHIKV) – o asiático e o africano (1). O CHIKV é um alfavírus com RNA fita simples, da família togaviridae, transmitido pelos mosquitos *Aedes Aegypti* e *Aedes albopictus*, com ciclo de transmissão semelhante ao da dengue e zika (2). Embora o primeiro relato de surto de FC tenha sido em 1952 na Tanzânia, foi a partir de 2005 que a doença passou a ter distribuição global, após a primeira grande epidemia nas Ilhas Reunião (3).

A FC apresenta taxa de ataque alta (35%-75% de uma população em uma única epidemia) e, diferente de outras arboviroses, 75%-95% das pessoas infectadas apresentam os sintomas da doença (3). No Brasil, após os primeiros casos, houve rápida expansão da FC pelos estados do Nordeste, que, ao final de 2016, compreendia 86,5% dos casos relatados no país (4). Em 2019, até a semana epidemiológica 12, as regiões Norte e Sudeste apresentavam as maiores taxas de incidência (13,4 e 11,6/100.000 habitantes, respectivamente).

Abordagem clínica da Febre Chikungunya

Tipicamente, a FC manifesta-se com febre de início súbito ($>38,5^{\circ}\text{C}$), astenia, mialgia, cefaleia, exantema e artralgia/artrite (2). Os sintomas dolorosos são graves e, na maioria das vezes, incapacitantes, levando os pacientes a ficarem acamados nos primeiros dias. O período médio de incubação do CHIKV é de 3 a 7 dias (podendo chegar a 12) e os sintomas de FC podem evoluir em 3 fases: AGUDA (até 14 dias), SUBAGUDA (15 dias a 3 meses) e CRÔNICA (mais de 3 meses) (5).

FASE AGUDA/SUBAGUDA

Na fase aguda, em 90% dos casos, a dor articular é simétrica e localizada em membros superiores e inferiores, com padrão poliarticular, podendo, também, afetar a coluna vertebral (figura 1)(2). A artralgia acomete sobretudo as mãos, punhos, tornozelos e pés (5) e edema periarticular e artrite aguda também ocorrem em um número significativo de pacientes (2). Exantema difuso, frequentemente pruriginoso, ocorre em até 80% dos casos, sendo um rash tipicamente maculopapular e localizado no tronco, mas também podendo envolver face, membros superiores e inferiores, palmas das mãos e plantas dos pés (2). Outros sinais e sintomas comuns na fase aguda da doença são descritos no quadro 1.

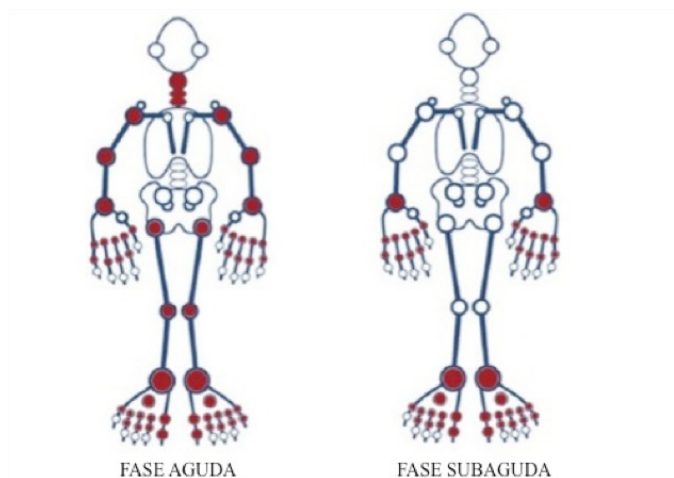


Figura 1. Acometimento articular da Febre Chikungunya nas fases aguda e subaguda

Quadro 1. Sinais e sintomas de Febre Chikungunya na fase aguda (2, 5, 6)

GERAIS linfadenopatia, astenia, mialgia, cefaleia, edema extremidades

CUTÂNEOS exantema macular/maculopapular, prurido, hiperpigmentação, hiper-melanose, fotossensibilidade, dermatite esfoliativa, eritema nodoso-like, vasculite

DIGESTIVOS náuseas, vômitos, diarreia

NEUROLÓGICOS encefalite, paralisia facial, surdez neurossensorial, Guillain-Barré, neuropatia compressiva

OFTALMOLÓGICOS conjuntivite, uveíte, iridociclite, retinite, fotofobia, neurite óptica

OUTROS confusão, déficit de atenção, miocardite, arritmia cardíaca.

Em 0,3% dos casos, complicações graves da infecção aguda podem ocorrer, levando a internações. Durante epidemias de FC, aumento da mortalidade tem sido relatado em diversas localidades, principalmente em recém-nascidos e idosos (6). Manifestações como encefalopatia, encefalite, miocardite, hepatite e falência múltipla de órgãos tendem a ocorrer com mais frequência em pacientes com comorbidades cardiovasculares, neurológicas e respiratórias, bem como com diabetes; todos sendo considerados fatores de risco independentes para doença grave e, potencialmente, fatal (2). As alterações laboratoriais ocorrem principalmente na fase aguda e se manifestam com: leucopenia, linfopenia, trombocitopenia leve, elevação das provas de atividade inflamatória e alteração das provas de função hepática (6).

Na fase subaguda da FC predominam os sintomas de dor articular, que persistem por mais de 15 dias em cerca de 50% dos pacientes infectados pelo CHIKV (figura 1), podendo ter evolução contínua ou intermitente (5). Esta fase caracteriza-se pela persistência de artralgia/artrite, além de bursite, tenossinovite e rigidez matinal (5).

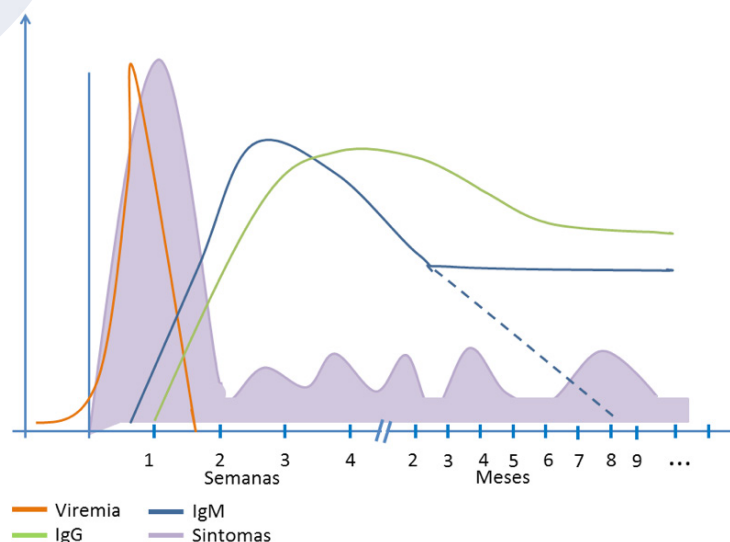
O diagnóstico de FC pode ser feito da seguinte forma (5):

1. Em situações de epidemia, diante de quadro febril agudo (> 38,5°C), associado a artralgia/artrite intensa, com ou sem exantema, mesmo sem exames laboratoriais confirmatórios

2. Em casos atípicos, formas graves, crianças com menos de 2 anos, gestantes ou suspeição de novos focos ou de casos pós-epidêmicos, recomenda-se a detecção do CHIKV por exames laboratoriais para realizar o diagnóstico

Os exames laboratoriais confirmatórios são os de detecção viral (PCR em tempo real) na fase de viremia e a sorologia. A PCR é positiva em cerca de 60% dos casos, apenas durante a fase de viremia, com duração média de quatro a 10 dias após o início dos sintomas (7). A sorologia para CHIKV pode ser solicitada a partir do quinto dia do início dos sintomas da doença. No entanto, para obter o melhor desempenho operacional do teste, deve ser solicitada após sete a 10 dias para os anticorpos IgM e 10 a 14 dias para os IgG, considerando a técnica Elisa (5). A sorologia (ELISA ou Imunofluorescência Indireta) tem elevadas sensibilidade (82% - 88%) e especificidade (82% - 97%) (8). Os títulos de IgM geralmente caem com a resolução dos sintomas, mas podem persistir por meses e até anos nos pacientes que se mantêm sintomáticos, contudo, recomenda-se sua utilização como triagem epidemiológica especialmente nas 12 primeiras semanas de doença (9). Após este período, utiliza-se a medida dos níveis de IgG, que positivam em torno do 6º ao 10º dia do início dos sintomas e persistem elevados por anos (Figura 2).

Figura 2. Curva de viremia, sintomas e resposta humoral ao longo do tempo na Febre de Chikungunya. Adaptado de Schwartz & Albert (2010) (10).



FASE CRÔNICA

A fase crônica é definida pela duração dos sintomas por mais de três meses e é caracterizada por dor musculoesquelética e/ou limitação articular, com potencial de evoluir com doença articular inflamatória (11, 12). A taxa de cronificação de sintomas articulares é variável, mas estima-se que de 30 a 40% dos casos possam persistir com queixas musculoesqueléticas, como artralgias, rigidez articular e mialgias (13). Uma metanálise que avaliou a prevalência de Doença Articular Inflamatória Crônica (DAIC) pós-Chikungunya em 5702 pacientes demonstrou que o percentual variou de 25,3% a 40,2% (14). O padrão de comprometimento articular crônico pode ser persistente (20-40%) ou recidivante (60-80%) e inclui oligo ou poliartralgia, de intensidade variável, geralmente simétrica, predominando em punhos, mãos, tornozelos e joelhos. Alguns fatores estão associados à cronificação dos sintomas articulares da FC, como sexo feminino, idade acima de 40 anos, sintomas articulares intensos na fase aguda, osteoartrite, diabetes e tabagismo (5). Também são considerados preditores de cronicidade níveis elevados de proteína C reativa e de sorologia para CHIKV IgG, além da persistência de IgM para CHIKV para além da fase aguda (5).

Pacientes na fase crônica da FC podem ter duas evoluções distintas: um padrão inflamatório crônico, semelhante à artrite reumatoide, e um padrão não inflamatório, caracterizado por dor musculoesquelética difusa ou localizada, rigidez e limitação da mobilidade, podendo ser incapacitante em alguns casos e presente na maioria dos pacientes (15).

Embora os sintomas musculoesqueléticos não inflamatórios sejam considerados menos graves que os in-

flamatórios do ponto de vista de potencial evolução para destruição articular, o impacto na qualidade de vida é igualmente importante, pois podem levar à incapacidade funcional devido à dor e rigidez articular. Além disso, o tratamento instituído para a maioria destes casos, utilizando analgésicos e anti-inflamatórios é pouco eficaz (16).

O diagnóstico na fase crônica deve ser realizado tendo como objetivos a confirmação sorológica da infecção pelo CHIKV (IgG) e o diagnóstico diferencial com outras doenças reumatológicas, como artrite reumatoide, espondiloartrites e lúpus eritematoso sistêmico, tendo em vista que a infecção pelo CHIKV pode ser gatilho para autoimunidade.

Fator reumatoide e anti-CCP devem ser solicitados para o paciente que mantenha, apesar de tratamento adequado, sinovite persistente em uma ou mais articulações na fase crônica. O FAN só deve ser solicitado para realizar o diagnóstico diferencial nos casos que apresentem duração superior a 12 semanas e ainda não tenham diagnóstico definido. Além destes autoanticorpos, é ressaltada a importância da avaliação do HLA-B27 nos casos com quadro clínico sugestivo de espondiloartrite (5).

Exames de imagem podem ser solicitados na fase crônica, a depender da manifestação clínica. A radiografia simples deve ser solicitada na primeira consulta com o reumatologista, como avaliação estrutural inicial ou de dano pré-existente. A ultrassonografia musculoesquelética pode auxiliar na avaliação de alterações articulares e periarticulares, além de atividade inflamatória, sendo especialmente útil no diagnóstico diferencial do edema de membros inferiores (5).

Tratamento

São escassos os dados de literatura referentes ao tratamento dos pacientes portadores de Febre Chikungunya em todas as suas fases e não há drogas específicas aprovadas pelas agências de regulamentação. Também não há terapia antiviral aprovada para o combate ao CHIKV (6).

FASE AGUDA/SUBAGUDA.

O principal objetivo na fase aguda é o controle da dor musculoesquelética. A primeira abordagem pode ser feita com analgésicos simples. No Brasil, não há preferência ao paracetamol e a dipirona pode, igualmente, ser usada. Estes analgésicos podem ser usados isoladamente ou em associação, de acordo com a intensidade dos sintomas e a resposta clínica (17). Em caso de resposta clínica inadequada ou eventos adversos, opioides fracos podem ser prescritos, como a codeína e o tramadol. Devido à eventual dificuldade diagnóstica no início do quadro, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) devem ser evitados nos primeiros sete dias de sintomas, pois, em caso de dengue, aumentam o risco de sangramento (17). A dor neuropática pode estar associada à dor musculoesquelética, podendo ser tratada com antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina) ou anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina, carbamazepina). Na fase aguda, não está indicado o uso de corticosteroides, uma vez que não existem evidências de benefícios a longo prazo e existe o risco de rebote.

Na fase subaguda, além dos analgésicos simples (dipirona e paracetamol), os AINEs podem ser usados com mais segurança, podendo ser mantidos por várias semanas, tentando-se a redução lenta e gradual, conforme a resposta clínica (17). A maior parte dos estudos demonstra significativa efetividade dos corticosteroides (CE) no tratamento da dor na FC. Não existe consenso em relação à dose e ao tempo de tratamento ideais, mas grande parte dos estudos (incluindo o consenso francês) preconiza curtos períodos de tratamento (10 a 21 dias). No Brasil, uma coorte multicêntrica de pacientes com sintomas articulares crônicos relacionados à FC está sendo estudada desde 2016 por reumatologistas (Coorte ChikBrasil). Resultados preliminares deste estudo demonstram que o uso de CE na fase subaguda levou a uma melhora clínica considerável, mais significativa com doses acima de 10mg/d de prednisona ou prednisolona. No entanto, não houve benefício adicional com o uso de mais de 20mg/d. As Recomendações da SBR orientam o uso de doses variáveis (de 05 a 20mg/d de prednisolona ou prednisona), com redução lenta e progressiva de acordo com a resolução dos sintomas dolorosos, considerando, sempre, os potenciais riscos do uso de CE por tempo prolongado.

Outras abordagens podem ser empregadas nesta fase: infiltrações articulares ou periarticulares com CE, hidroxicloroquina (como poupador de corticoide, em pacientes onde a retirada não é possível) e medicamentos para a dor neuropática (17).

FASE CRÔNICA

Se os pacientes evoluírem para a fase crônica, recomenda-se a avaliação de um reumatologista, ainda que o acompanhamento possa ser continuado por clínico geral nos casos mais simples (17).

Manifestações clínicas não inflamatórias (localizadas ou generalizadas)

São mantidas as indicações de uso de analgésicos simples (dipirona e/ou paracetamol) ou opioides fracos (codeína e/ou tramadol) nos pacientes que persistem com dor musculoesquelética, sem sinais inflamatórios além de 3 meses do quadro agudo de FC. Os AINEs podem ser combinados aos analgésicos a fim de otimizar a analgesia. Nos pacientes com dor difusa ou dor neuropática estão indicados os antidepressivos tricíclicos ou anticonvulsivantes, nas doses habituais. Tratamento fisioterapêutico e atividade física estão indicados para todos os casos (17).

Manifestações clínicas inflamatórias

O tratamento inicial deve ser com prednisona ou equivalente, na dose de 10 a 20mg/dia, por seis a oito semanas, com retirada lenta e gradual, visto que é alto o número de recidivas dos sintomas articulares nos pacientes que retiram o CE rapidamente após a melhora clínica. Em pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensão de difícil controle, passado de fratura por osteoporose, transtorno de humor bipolar, insuficiência renal crônica em diálise, síndrome de Cushing, obesidade grau III, arritmias e coronariopatias deve ser levada em consideração a relação risco/benefício do uso do CE, optando-se pelo seu uso na menor dose e pelo menor tempo possível. Nos casos em que não seja possível a retirada do CE, pode-se passar à segunda etapa do tratamento, com a introdução de hidroxicloroquina e/ou metotrexato em doses habituais (17). Ainda não há consenso sobre o tempo de uso de metotrexato, que deve ser mantido até a resolução dos sintomas e, então, retirado lentamente.

Pacientes com tempo de doença de mais de seis semanas, com quadro de artrite/tenossinovite persistente ou aparecimento de erosões ósseas, que necessitam de tratamento imunossupressor, devem ser acompanhados pelo reumatologista. Neste caso, algumas medicações podem ser usadas, como sulfassalazina e agentes biológicos, como o anti-TNF (17). Há limitadas informações a respeito do uso de terapia biológica em pacientes com sintomas crônicos de FC, contando-se apenas com relatos e séries de casos com o uso de anti-TNF e bons resultados.

As principais consequências da Febre Chikungunya não são apenas a alta taxa de ataque e a gravidade da infecção aguda. Os sintomas articulares crônicos da FC, que podem atingir até 50% das pessoas infectadas, podem fazer com que a FC torne-se uma doença global, afetando milhões de pessoas. O controle dos vetores (mosquitos *Aedes*) ainda é a melhor maneira, até o momento, de combater os surtos de FC.

Referências

1. Charlys da Costa A, Theze J, Komninakis SCV, Sanz-Duro RL, Felinto MRL, Moura LCC, et al. Spread of Chikungunya Virus East/Central/South African Genotype in Northeast Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(10):1742-4.
2. Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N Engl J Med.* 2015;372(13):1231-9.
3. Brito CAA. Alert: Severe cases and deaths associated with Chikungunya in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017;50(5):585-9.
4. Saúde Md. Monitoramento dos casos de dengue, febre de Chikungunya e febre pelo vírus Zika até a SE 52 - 2016. *Boletim Epidemiológico.* 2017;48(3):01-11.
5. Marques CDL, Duarte A, Ranzolin A, Dantas AT, Cavalcanti NG, Goncalves RSG, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and treatment of Chikungunya fever. Part 1 - Diagnosis and special situations. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57 Suppl 2:421-37.
6. Sutaria RB, Amaral JK, Schoen RT. Emergence and treatment of chikungunya arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2018.
7. Reddy V, Ravi V, Desai A, Parida M, Powers AM, Johnson BW. Utility of IgM ELISA, TaqMan real-time PCR, reverse transcription PCR, and RT-LAMP assay for the diagnosis of Chikungunya fever. *J Med Virol.* 2012;84(11):1771-8.
8. Yap G, Pok KY, Lai YL, Hapuarachchi HC, Chow A, Leo YS, et al. Evaluation of Chikungunya diagnostic assays: differences in sensitivity of serology assays in two independent outbreaks. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(7):e753.
9. Malvy D, Ezzedine K, Mamani-Matsuda M, Autran B, Tolou H, Receveur MC, et al. Destructive arthritis in a patient with chikungunya virus infection with persistent specific IgM antibodies. *BMC Infect Dis.* 2009;9:200.
10. chwartz O, Albert ML. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(7):491-500.
11. Javelle E, Gautret P, Simon F. Chikungunya, the emerging migratory rheumatism. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(5):509-10.
12. Nunes MR, Faria NR, de Vasconcelos JM, Golding N, Kraemer MU, de Oliveira LF, et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. *BMC Med.* 2015;13:102.
13. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Villamil-Gomez W, Paniz-Mondolfi AE. How many patients with post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism can we expect in the new endemic areas of Latin America? *Rheumatol Int.* 2015;35(12):2091-4.
14. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Urbano-Garzon SE, Hurtado-Zapata JS. Prevalence of post-Chikungunya Chronic Inflammatory Rheumatism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016.
15. Javelle E, Ribera A, Degasne I, Gauzere BA, Marimoutou C, Simon F. Specific management of post-chikungunya rheumatic disorders: a retrospective study of 159 cases in Reunion Island from 2006-2012. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(3):e0003603.
16. de Andrade DC, Jean S, Clavelou P, Dallel R, Bouhasira D. Chronic pain associated with the Chikungunya Fever: long lasting burden of an acute illness. *BMC Infect Dis.* 2010;10:31.
17. Marques CDL, Duarte A, Ranzolin A, Dantas AT, Cavalcanti NG, Goncalves RSG, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis and treatment of chikungunya fever. Part 2 - Treatment. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57 Suppl 2:438-51.

Metotrexato

GILBERTO ANTÔNIO XAVIER JÚNIOR
MÉDICO REUMATOLOGISTA DO HOSPITAL FELÍCIO ROCHO/BH

Enquanto a reumatologia avança no entendimento etiopatogênico das doenças e das terapêuticas imunobiológicas, após mais de meio século do primeiro relato de sua efetividade em artrites, ainda é marcante o papel do metotrexato (MTX) no tratamento da artrite reumatoide (AR) e de várias patologias inflamatórias (espondiloartrites, artrite idiopática juvenil, lúpus eritematoso sistêmico, vasculites, dentre outras).

O MTX pertence ao grupo dos “medicamentos modificadores do curso das doenças” (MMCDs), sintético-convençãoais. Destaca-se no manuseio da artrite reumatoide, seja em monoterapia ou combinado com outros MMCDs sintéticos, assim como associado a MMCDs biológicos. Atua na supressão da dor, da atividade inflamatória e possivelmente na diminuição da progressão radiográfica; objetiva-se a remissão da doença e manutenção das funções articulares e de outros órgãos.

É droga de ação lenta e requer 4-6 semanas para demonstrar efeitos terapêuticos.

MECANISMO DE AÇÃO (Fig. 1) - Os mecanismos de ação do MTX são complexos, com efeitos biológicos importantes como imunomodulador e imunossupressor.

1. Ação antiproliferativa - análogo do ácido fólico, o MTX bloqueia a síntese de novo de purinas e pirimidinas (síntese de DNA); diminui o turnover de células inflamatórias, como linfócitos T antígeno-dependentes, nos tecidos-alvo; mas também pode produzir efeitos colaterais, como supressão de medula óssea, hepatotoxicidade e estomatite. O uso de ácido fólico ou ácido folínico reduzem tais efeitos, porém sem redução de eficácia anti-inflamatória.
2. Supressão de reações de transmetilação e acúmulo de poliaminas - O MTX pode exercer alguns dos seus efeitos anti-inflamatórios por inibir a geração de produtos linfotóxicos, derivados de poliaminas.
3. Liberação de adenosina no meio extracelular, com supressão da inflamação: poliglutamatos de MTX (MTX-Glu), formados dentro das células, permanecem nos tecidos (fígado, eritrócitos, tecido adiposo) por semanas a meses. Isso explica o início lento da ação anti-inflamatória, possibilidade de doses pouco frequentes (semanal) e duração prolongada de ação do MTX,

apesar de sua curta meia-vida (8 horas). A inibição da amino-imidazol-carboxamida ribonucleotídeo (AICAR)-transformilase por MTX-Glu leva a acúmulo de AICAR intracelular e liberação de adenosina e adenina para o meio extracelular. A adenosina age sobre receptores celulares induzindo uma variedade de efeitos anti-inflamatórios.



FARMACOLOGIA - Pode ser administrado pelas vias oral (VO), subcutânea (SC) ou intramuscular (IM), sendo a via parenteral indicada a pacientes com intolerância gastrointestinal ou naqueles que não respondem à VO. Os alimentos não afetam a absorção. A biodisponibilidade do MTX oral em baixas doses é de aproximadamente 70%, mas existe variabilidade individual; na dose de 7,5 mg/semana, a absorção oral e parenteral é a mesma, mas com ≥ 15 mg /semana a absorção oral pode ser diminuída em até 30% em comparação com a via parenteral. Portanto, níveis séricos mais elevados de MTX são alcançados, em doses ≥ 15 mg/ semana, com administração subcutânea em comparação com terapia oral. O início de ação efetiva do MTX é em torno de 6 semanas e parece ser sustentada durante os anos de uso. Eliminação renal, 80-90% inalterado na urina; corrigir a dose de acordo com a função renal. Insuficiência renal pode levar à toxicidade causada pelo comprometimento da depuração do MTX e não é eliminado na diálise de rotina. Portanto, a diálise é uma contraindicação absoluta ao uso do MTX. Há mínima interação com outras drogas, mas há risco aumentado quando combinado com outras drogas depletoras de folato (exs.: trimetoprim e probenecida).



Evitar MTX quando sulfametoxazol-trimetoprim é administrado em doses plenas para tratamento de infecção ativa (maior risco de supressão de medula óssea). A sulfassalazina (SSZ) bloqueia a ação da proteína carreadora de folato (mesma para o MTX) para o interior celular; a coadministração de SSZ poderia atenuar a efetividade do MTX e exacerbar a deficiência intracelular de folato. No entanto, SSZ + MTX + Hidroxicloroquina é uma estratégia efetiva no tratamento de muitos pacientes com AR.

APRESENTAÇÕES DE MTX – comprimidos de 2,5mg e solução injetável 50mg/2ml.

DOSAGEM, ADMINISTRAÇÃO E MONITORAMENTO - a dose inicial de MTX recomendada na AR e outras enfermidades reumáticas é de 7,5 a 15mg/semana, VO ou parenteral. Dependendo da resposta terapêutica e da tolerabilidade, pode ser aumentada de 2,5 a 5mg a cada 2-4 semanas, até o máximo de 25mg/semana, em adultos. Se clearance de creatinina < 60 ml/min, iniciar com < 15 mg/sem. (contraindicado se Cl. Cr.< 30). A dose oral semanal pode ser dividida em 12/12 horas no mesmo dia. Não deve ser administrada em “dose diária” devido à toxicidade aumentada para medula óssea e mucosas. Exames laboratoriais, como hemograma, transaminases, albumina, creatinina, devem ser solicitados a cada 4 semanas nos primeiros 3 meses; a cada 8-12 sem., após aumentar dose, por 3-6 meses; então, a cada 12 sem. A duração do tratamento, geralmente, é indefinida, mas em pacientes em remissão há pelo menos 6 meses, tentar diminuir 2,5mg a cada 2 meses; outros preferem reduzir a dose de 5mg a cada 3 meses. Outra opção é espaçar as doses a cada 15 dias. No entanto, dificilmente consegue-se retirar completamente o MTX, sendo comum a reativação da doença após 3-6 meses.

Importante durante o uso de MTX é a suplementação regular de ácido fólico para neutralizar efeitos colaterais diretamente relacionados com sua atividade antifolato e efeitos citotóxicos. Reduz a ocorrência de náuseas, vômitos, dor abdominal, estomatite, elevação de enzimas hepáticas e de homocisteína sérica (fator de risco para doenças cardiovasculares). Indica-se 5-10mg/semana de ácido fólico, 12 a 24 horas após o uso do MTX, podendo, também, ser administrado diariamente. Ácido folínico também é eficaz, porém mais caro.

EFEITOS COLATERAIS – geralmente o MTX é bem tolerado, todavia efeitos colaterais podem ocorrer: gastrointestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia e estomatite), elevação de enzimas hepáticas, dermatológicos (rashes, fotossensibilidade, prurido e alopecia), neurológicos (cefaléia, vertigens, letargia, disfunção cognitiva), citopenias e pneumonite.

Risco de toxicidade aumenta com disfunção renal. A fadiga é uma das razões mais comuns para os pacientes interromperem o uso e a suplementação de folato pode reduzi-la.

Elevação de enzimas hepáticas é frequente (20% dos pacientes) e importante razão para suspensão do MTX (4%). Apesar de comumente autolimitadas e assintomáticas, podem potencialmente levar à cirrose hepática. Fatores de risco para lesão hepática com MTX – uso de álcool, história de hepatite B ou C, diabetes, obesidade, hiperlipidemia, exposição a medicamentos hepatotóxicos, falta de suplementação de folato, história familiar de doença hepática hereditária.

Fatores de risco para toxicidade hematológica ao MTX incluem superdosagem (ex.: dosagem incorreta diária), insuficiência renal, diálise, hipoalbuminemia e drogas concomitantes, como sulfametoxazol-trimetoprim.

Raramente, ocorre pneumonite intersticial aguda, sendo preditores de lesão pulmonar: idade avançada, diabetes, envolvimento pleuro-pulmonar reumatoide, e hipoalbuminemia.

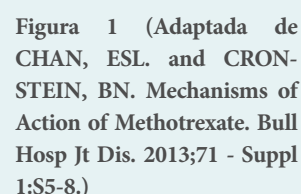
Outros efeitos adversos: febre, infecções oportunistas (*Pneumocystis pneumoniae*, Herpes Zoster), nodulose acelerada paradoxal (superfície extensora de MCFs e IFPs), ginecomastia, risco aumentado de melanoma em doentes com AR e uso de MTX em comparação com a população normal.

CUIDADOS IMPORTANTES

Evitar o uso durante concepção e gravidez – MTX, mesmo em baixas doses, é teratogênico, podendo levar a múltiplas anormalidades congênitas, especialmente do SNC, e doses mais altas de MTX são abortivas. Deve-se assegurar que a mulher esteja em uso de contracepção antes e durante o uso de MTX; recomenda-se que MTX seja interrompido 3 meses antes de tentar engravidar e não deve ser usado durante a lactação. Nos homens, recomenda-se interrompê-lo 3 meses antes de tentativa de concepção, porém não há dados definitivos para apoiar tal recomendação.

Imunizações prévias ao MTX - difteria, pertussis, tétano (DPT), pólio (vírus morto), pneumocócica, influenza, hepatite B. A princípio não devem ser feitas vacinas com agentes vivos atenuados. – sarampo, caxumba, rubéola (MMR), pólio oral (vírus vivo), febre amarela. No entanto, de acordo com a situação epidemiológica, deve-se seguir as orientações locais e, em alguns casos, essas vacinas são recomendadas. Pacientes não imunizados, evitar contato domiciliar com pessoas vacinadas para pólio(vírus vivo).

Suplementação de ácido fólico, limitar ingestão de bebida alcoólica, avaliar função renal (diminuir dose ou evitar se RFG < 30mL/min), doença pulmonar (evitar MTX na maioria dos pacientes com doença pulmonar).



1. Firestein, GS, Budd, RC, Gabriel, SE, McInnes, IB, O'Dell, JR. Kelley & Firestein's Textbook of Rheumatology, 10 th ed. Philadelphia, PA : Elsevier, 2017. p. 958-82.
2. Chan, ESL and Cronstein, BN. Mechanisms of action methotrexate. Bull Hosp Jt Dis. 2013;71 -Suppl 1:S5-8.
3. Hellmann, DB, Imboden Jr, JB. Rheumatologic, Immunologic & Allergic Disorders, Chapter 20. In: Papadakis, MA, McPhee, SJ. Current Medical Diagnosis and Treatment, 57th ed. EUA, McGraw-Hill Education eBook, 2018. p. 844-45.
4. Johnsen, AK, Weinblatt, ME. Methotrexate, Chapter 66. In: Hochberg, MC, Gravallese, EM, Silman, AJ, Smolen, JS, Weinblatt, ME, Weisman, MH. Rheumatology, 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc., 2019. p.510-17.
5. Kemer, JM. Use of Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. In: UpToDate (www.uptodate.com), 2019.
6. Mota, LMH, Kakehasi, AM at al. Artrite Reumatóide. Cap. 21. In: Vasconcelos, JTS. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia (AMB). 1ª ed. Barueri/SP. Editora Manole, 2019, p.134-49.
7. Telles, RW, Bértolo MB. Drogas Modificadoras do Curso da Doença e Imunossupressores. Cap.44. In: Carvalho, MP, Lanna, CCD, Bértolo, MB, Ferreira, GA. Reumatologia - Diagnóstico e Tratamento, 4ª ed. São Paulo. AC Farmacêutica, 2014, p.654-67.
8. Tian, H, Cronstein, BN. Understanding the mechanisms of action of methotrexate. Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases 2007;65(3):168-73.



Síndromes Paraneoplásicas em Reumatologia

GUSTAVO LAMEGO DE BARROS COSTA

As síndromes paraneoplásicas são manifestações clínicas causadas por efeitos sistêmicos de neoplasias malignas. Elas se apresentam de forma variada e à distância do local primário do câncer ou de suas metástases. Os mecanismos principais envolvidos são produção ectópica de fatores humorais (hormônios, peptídeos ou citocinas) e resposta imune cruzada entre tecidos tumorais e normais.(1)

As síndromes paraneoplásicas frequentemente são a primeira manifestação da neoplasia e, como mimetizam doenças não oncológicas, seu diagnóstico muitas vezes é desafiador. Por outro lado, sua detecção precoce pode permitir o diagnóstico de tumores em um estágio inicial e assim oferecer maiores taxas de remissão oncológica. As manifestações paraneoplásicas mais comuns são neurológicas, endócrinas, hematológicas, dermatológicas e reumatológicas.

A resposta das manifestações inflamatórias paraneoplásicas aos corticosteroides, aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou aos imunossupressores é, frequentemente, insuficiente. A remoção curativa da doença maligna é crucial para a resolução da síndrome paraneoplásica.(2)

Neste artigo, revisaremos as principais síndromes paraneoplásicas reumatológicas.

Poliartrite Paraneoplásica

O quadro clínico mais comum é de uma oligo/poliartrite assimétrica, não-erosiva e não deformante, de início súbito, acometendo mais comumente grandes articulações, geralmente em idosos, acompanhada de sintomas sistêmicos e elevação de marcadores de inflamação.(3-4) Poliartrite de pequenas articulações também já foi descrita.(5) A soropositividade do fator reumatóide não descarta a natureza paraneoplásica da artrite. Em uma revisão de séries de casos, que incluiu pacientes com média de idade 60 anos, a média de tempo entre o surgimento da artrite e diagnóstico da neoplasia foi de 3 a 6 meses. (2)

Devemos observar que coexistência não implica necessariamente em relação causal. Como artrite e câncer são comuns na população, muitas vezes uma artrite em um paciente

com doença oncológica não é paraneoplásica. Além da relação temporal, uma das características que distingue essa forma de artrite é a falta de resposta aos corticosteroides e outros medicamentos antirreumáticos modificadores da doença. Além disso, a artrite paraneoplásica, tipicamente, resolve-se com o tratamento adequado da malignidade subjacente.(2)

RS3PE

A Sinovite Simétrica Soronegativa Recidivante com Edema Depressível é mais conhecida pela sigla RS3PE do termo na língua inglesa “Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema”. Caracteriza-se pelo acometimento simétrico de pequenas articulações e acentuado edema no dorso das mãos e dos pés, de início súbito e negatividade do fator reumatóide, sendo mais comum em homens na faixa dos 70 anos.(2,4) Em cinco pequenas séries de casos de um total de 89 pacientes com RS3PE, uma neoplasia maligna foi encontrada em 22 (24,7%). Essa síndrome é descrita em associação com diferentes tumores sólidos (estômago, cólon, próstata, ovário e endométrio), bem como com neoplasias hematológicas (leucemia, linfomas não-Hodgkin, mielodisplasia).(6)

Em sua patogênese, já foram identificados dois marcadores séricos, o Fator de crescimento de endotélio vascular (VEGF) e a metaloproteínase (3) (MMP 3). Como o VEGF é uma potente molécula angiogênica e vasoativa, pode facilitar tanto a hipervascularidade sinovial (sinovite) quanto o aumento da permeabilidade vascular (edema subcutâneo) na RS3PE. Ele é encontrado tanto na RS3PE idiopática quanto na paraneoplásica, enquanto a MMP-3 apresenta expressão aumentada apenas na paraneoplásica.

O tratamento descrito é com glicocorticoides e a forma idiopática, geralmente, responde dramaticamente. As formas paraneoplásicas também podem responder, mas usualmente, de forma menos intensa e mais demorada. A resposta ruim ou tardia aos glicocorticoides deve ser entendida como um sinal de alerta para uma malignidade subjacente.(3-6)

Osteoartropatia Hipertrófica

A Osteoartropatia Hipertrófica (OAH) caracteriza-se pela periostite de ossos tubulares com dor óssea, artralgia/artrite de articulações adjacentes e baqueteamento digital.(2) A acantose palmar é mais rara, apresentando-se com hiperqueratose das palmas das mãos, com proeminência das linhas palmares e uma aparência mais aveludada da pele.

O exame radiológico mostra proliferação subperiosteal difusa, principalmente da tíbia, fíbula, ulna e ossos do metacarpo e metatarso. A cintilografia óssea fornece imagens diagnósticas precoces, mostrando captação linear periosteal nos ossos longos.(6)

Na sua forma secundária, a OAH geralmente está associada ao câncer de pulmão/pleura. Pode também ser relacionada a outras doenças intratorácicas não malignas (sarcoidose, tuberculose, shunt cardíaco, fibrose cística) ou, embora mais raro, a doenças malignas extratorácicas (esôfago, ovário).

A maioria dos pacientes apresenta expressiva melhora com o tratamento curativo da doença de base. A periostite e a dor óssea, geralmente, respondem bem aos AINEs e, nos casos em que estes não conseguem controlar bem os sintomas, o ácido zoledrônico pode ser usado.(2)

Osteomalácia induzida por tumor

A osteomalácia induzida por tumor (OIT) ou osteomalácia oncogênica é uma condição clínica onde há hiperfosfatúria significativa, cursando com hipofosfatemia, níveis baixos de calcitriol e osteomalácia e assim podendo resultar em fraturas patológicas, fraqueza muscular, perda de altura.(3,5)

Geralmente, temos um tumor mesenquimal associado que secreta o Fator de Crescimento de Fibroblasto 23 (FGF-23), responsável pelo aumento da excreção renal em fosfato. Outros tumores, como hemangiopericitoma, osteossarcoma, e tumor de grandes células, também têm sido associados à OIT.(3,5)

A dosagem sérica do FGF-23 ajuda a identificar a presença da OIT. Muitas vezes, no entanto, é difícil saber a localização do tumor e, nestes casos, o PET-CT pode ajudar.(5)

O tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica completa do tumor. Quando não for possível, devemos instituir a suplementação de fosfato e calcitriol.(3)

Miosite associada ao câncer

A associação entre câncer e miopatias inflamatórias tem sido amplamente relatada, sobretudo com dermatomiosite. As neoplasias malignas comumente associadas à dermatomiosite incluem cânceres de ovário, pulmão, pâncreas, estômago e colorretal. A polimiosite tem associação com linfo-

ma não-Hodgkin, câncer de pulmão e de bexiga. O adenocarcinoma foi o tipo tumoral mais comumente associado à miosite, sendo responsável por 70% das neoplasias malignas. O câncer é, usualmente, reconhecido dentro de 2 anos após o diagnóstico de dermatomiosite ou polimiosite. Os fatores de risco para malignidade subjacente na miosite incluem idade de início mais avançada, resistência ao tratamento, envolvimento cutâneo grave, vasculite cutânea, baixos níveis de C4 e doença muscular grave com disfagia e insuficiência respiratória. Características associadas a um risco menor de malignidade incluem a presença de fenômeno de Raynaud, doença pulmonar intersticial, artrite, febre, FAN, anti-ENA e anti-sintetase. O rastreamento de malignidade subjacente em pacientes com primodiagnóstico de miosite inflamatória é obrigatório, embora não haja consenso sobre a extensão desta avaliação. Recentemente tem-se associado alguns auto-anticorpos da miosite com neoplasias: Anti-TIF1-γ, anti-NXP-2 e anti-HMGCR.(7)

A miosite associada ao câncer, geralmente, apresenta melhora com corticoterapia, embora as manifestações cutâneas possam ser refratárias. A maioria dos pacientes entra em remissão com o tratamento oncológico. No entanto em alguns casos descritos na literatura, os sintomas da miosite retornaram mesmo sem uma recidiva do câncer, apoiando a hipótese de que uma resposta imune desencadeada pelo tumor contra os antígenos musculares poderia se perpetuar.(2)

Vasculite Paraneoplásica

Estima-se que as vasculites paraneoplásicas representem 2% a 5% de todas as vasculites.(8) A Vasculite Leucocitoclástica Cutânea representa 50% a 60% das vasculites paraneoplásicas, estando associada a malignidades hematológicas e sólidas.(8) A Poliarterite Nodosa paraneoplásica é a segunda mais comum, sendo responsável por 15% de todas as vasculites paraneoplásicas e também associada a diversas neoplasias sólidas e hematológicas. Outras vasculites paraneoplásicas descritas incluem Vasculite Crioglobulinêmica, Púrpura de Henoch-Schönlein e Vasculites Associadas ao ANCA.

Fasciíte Palmar com Poliartrite

A característica principal da Fasciíte Palmar com Poliartrite (PFP) é a inflamação da fáscia palmar, acarretando contraturas em flexão com espessamentos nodulares. O processo é semelhante à contratura de Dupuytren, embora bem mais intenso. A poliartrite envolve geralmente punhos, metacarpofalângicas e interfalângicas proximais e a síndrome do túnel do carpo pode estar presente. A PFP foi descrita em associação com câncer de ovário; entretanto, outras neoplasias também têm sido associadas (mama, útero, próstata, pulmão, pâncreas e estômago).(4)

Revisão

Fasciíte Eosinofílica

A fasciíte eosinofílica é caracterizada por eritema de membro ou tronco simétrico e edema, seguido da aparência da pele em casca de laranja (peau d'orange) e subsequente espessamento colagenoso da fáscia subcutânea. A doença poupa a pele das mãos e pés e a eosinofilia está presente no início do curso da doença. Geralmente, associa-se a neoplasias hematológicas.

Síndrome Lupus-like e Esclerose Sistêmica

Existem alguns relatos de Síndrome Lupus-like paraneoplásica, incluindo manifestações cutâneas, FAN positivo e anti-Ro positivo.

Também existem relatos de casos de ES associada a malignidade. Os relatos sugerem que negatividade dos auto-anticorpos (anti-SCL70, anti-centrômero, anti-RNA polimerase III), curso atípico da doença e capilaroscopia normal possam sugerir neoplasia.(9)

Quando pensar em paraneoplasia?

Elementos que possam sugerir a presença de uma síndrome paraneoplásica incluem: (4,5)

- início de Fenômeno de Raynaud ou Vasculite Leucocitoclástica após os 50 anos;
- poliartrite de início súbito no idoso;
- constelação atípica dos sintomas;
- Algumas síndromes específicas: Fasciíte Palmar com Poliartrite, Osteoartropatia Hipertrófica e RS3PE.
- Na miosite: idade de início mais avançada, resistência ao tratamento, envolvimento cutâneo grave, vasculite cutânea, baixos níveis de C4, doença muscular grave com disfagia e insuficiência respiratória, ausência de anticorpos miosite-específicos e presença de Anti-TIF1- γ , anti-NXP-2 e anti-HMGCR.

Conclusões

Uma ampla gama de fenômenos autoimunes pode ocorrer no contexto de neoplasias malignas, mas a patogênese ainda não foi elucidada na maioria dos casos. Portanto, essa associação tem sido baseada em concordância temporal plausível, curso clínico e resposta à terapia do câncer.

Devemos estar cientes de que as síndromes reumatológicas paraneoplásicas podem ser o primeiro sinal de uma malignidade oculta ou sua recorrência e seu reconhecimento é fundamental para o diagnóstico e tratamento precoces do câncer. Além disso, o tratamento efetivo do câncer geralmente é o que nos ajuda na melhora dos sintomas auto-imunes.

Referências

1. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 11th edition. 2019.
2. Manger B, Schett G. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. Nat Rev Rheumatol. 2014 Nov;10(11):662-70.
3. Azar L, Khasnis A. Paraneoplastic rheumatologic syndromes. Curr Opin Rheumatol. 2013 Jan;25(1):44-9.
4. Schmalzing M. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. Z Rheumatol. 2018 May;77(4):309-321.
5. Hashefi M. Rheumatologic Manifestations of Malignancy. Clin Geriatr Med. 2017 Feb;33(1):73-86.
6. Manzini CU, Colaci M, Ferri C, Manzini E. Paraneoplastic rheumatic disorders: a narrative review. Reumatismo. 2018 Dec 20;70(4):199-211.
7. Lu X, Peng Q, Wang G. The role of cancer-associated autoantibodies as biomarkers in paraneoplastic myositis syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2019 Jul 31.
8. Park HJ, Ranganathan P. Neoplastic and paraneoplastic vasculitis, vasculopathy, and hypercoagulability. Rheum Dis Clin North Am. 2011 Nov;37(4):593-606.
9. Monfort JB, Lazareth I, Priollet P. Paraneoplastic systemic sclerosis: About 3 cases and review of literature. J Mal Vasc. 2016 Dec;41(6):365-370



Fasciíte Palmar com Poliartrite em paciente com carcinoma de ovário (ref 4)

Curso de Ética Médica da Sociedade Brasileira de Reumatologia



DIA 31/08/2019, NA AMMG

XI Jornada Mineira de Reumatologia



ASSOCIAÇÃO MÉDICA DE MINAS GERAIS NOS DIAS 02 E 03/08/2019

XXII Jornada de Reumatologia de Juiz de Fora

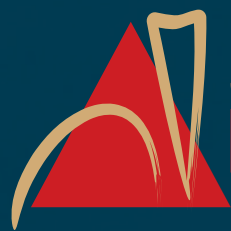


EVENTO INTERDISCIPLINAR COM ORTOPEDIA.
CENTRO DE ESTUDOS DO HOSPITAL MONTE
SINAI NOS DIAS 15 E 16 DE AGOSTO

Congresso Brasileiro de Reumatologia



O SERVIÇO DE REUMATOLOGIA DA SANTA
CASA DE MINAS GERAIS CONQUISTOU O
TERCEIRO LUGAR NO CONCURSO DE FOTO-
GRAFIA. DIAS 04 A 07/09/2019 EM FORTALEZA



Sociedade Mineira de
Reumatologia