

# Revista Paulista de Reumatologia

Volume 9  
Número 2  
Abr./jun. 2010  
ISSN 1809-4635

[www.reumatologiasp.com.br](http://www.reumatologiasp.com.br)



Uma publicação trimestral da  
Sociedade Paulista de Reumatologia

## **PALAVRA DO PRESIDENTE**

- 3 Em alta velocidade LUIZ CARLOS LATORRE

## **EDITORIAL**

- 4 Participação  
ANDREA B. V. LOMONTE, CRISTIANO A. F. ZERBINI, JOSÉ ALEXANDRE MENDONÇA,  
MARIA JOSÉ NUNES, RENATA FERREIRA ROSA, SANDRA H. WATANABE

## **ARTIGOS ORIGINAIS/REVISÕES**

- 5 Síndromes hereditárias de febre periódica: um desafio para o reumatologista  
*Syndromes of hereditary periodic fever: a challenge for the rheumatologist*  
ADRIANA ALMEIDA DE JESUS, JOÃO BOSCO OLIVEIRA, MARIA ODETE ESTEVES HILÁRIO,  
MARIA TERESA R. A. TERRERI, MAGDA CARNEIRO-SAMPAIO, CLOVIS ARTUR ALMEIDA DA SILVA

## **VISÃO DO EXPERT**

- 12 A capilaroscopia na prática clínica CRISTIANE KAYSER

## **RHEUMA**

- 15 Determinação quantitativa da MCP-1 urinária e sua inter-relação com a atividade da nefropatia lúpica  
RENATA FERREIRA ROSA

- 16 Por que algumas mulheres apresentam densidade mineral óssea alta, mesmo após a instalação da menopausa?  
MARIA GUADALUPE BARBOSA PIPPA

## **PUBLICAÇÕES**

- 17 Top 10 RENATA FERREIRA ROSA, MARIA JOSÉ NUNES

## **ARTRÓFILO**

- 22 Infecções associadas ao uso de antagonistas do TNF-alfa  
ARTUR TIMERMAN

## **ÉTICA**

- 24 "Errar é humano" MARCO TADEU MOREIRA DE MORAES

## **RAIO X**

- 26 Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Marília  
JOSÉ ALEXANDRE DE MENDONÇA

## **PERSPECTIVAS**

- 28 A realização do ultrassom pelo reumatologista dentro de seu consultório  
SANDRA H. WATANABE, JOSÉ ALEXANDRE DE MENDONÇA

- 34 **NOTICIÁRIO**

- 37 **AGENDA**

# • ACTEMRA® tocilizumabe

Proporciona de maneira consistente altas taxas de remissão na AR, em diferentes tipos de pacientes.<sup>1</sup>



- O perfil de **segurança do Actemra®** (tocilizumabe) está bem caracterizado pelo extenso programa de estudos clínicos fase III (+ 4.000 pacientes).<sup>2</sup>
- **Combina rápido início de ação** e eficácia que melhora com o passar do tempo.<sup>1</sup>
- **Apresenta superioridade** ao MTX em monoterapia.<sup>3</sup>

**Contraindicação:** Presença de infecção ativa; hipersensibilidade ao tocilizumabe. **Interações medicamentosas:** Ciclosporina; varfarina.

**Referências:** 1. Bula do produto. 2. Hennigan S & Kavanaugh A. Interleukin-6 inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(4):767-75. 3. Jones G et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *ARD Online First*, published on March 17, 2009 as 10.1136/ard.2008.105197.

**Actemra® (tocilizumabe) Forma farmacêutica, via de administração e apresentações:** Solução concentrada para infusão IV. Caixas com 1 frasco-ampola de 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL. **USO ADULTO - USO RESTRITO A HOSPITAIS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Composição:** Cada 1 mL contém 20 mg de tocilizumabe (TCZ). **Indicações:** Tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave quando tratamento anterior adequado com pelo menos um DMARD não tenha trazido benefícios esperados: Após falha de esquema combinado com DMARDs convencionais, incluindo, necessariamente, o metotrexato (MTX), utilizados nas doses e tempo indicado em bula de cada agente específico, ou; Após falha de agente anti-TNF, utilizado na dose e pelo tempo indicado em bula de cada agente específico. Indicado em AR ativa, moderada a grave em pacientes adultos, independentemente da duração da doença, de fator reumatoide positivo ou negativo e de tratamento pregresso ou uso combinado de outros medicamentos para AR (DMARDs não biológicos e biológicos). TCZ pode ser usado isoladamente ou em combinação com MTX e/ou outros DMARDs, em pacientes com resposta inadequada aos agentes terapêuticos disponíveis, incluindo DMARDs não biológicos e biológicos, como os antagonistas de TNF, bem como em pacientes com AR inicial ou que nunca fizeram uso de MTX ou outros DMARDs. Em pacientes com AR em atividade em diversas articulações, considerar o uso de pelo menos um medicamento anti-reumático antes de realizar o tratamento com Actemra®. **Contraindicações:** Hipersensibilidade ao TCZ/seus excipientes. Uso combinado com outros biológicos para AR. **Precauções e Advertências:** Diabéticos: contém açúcar. Não iniciar tratamento na vigência de infecções ativas. Interromper TCZ se infecção grave se desenvolver. Cautela se infecções recorrentes ou condições que predisponem a infecções. Vigilância para detecção de infecções em tempo (sinais e sintomas de inflamação reduzidos por supressão da reação de fase aguda). **Tuberculose (Tb):** não demonstrado aumento no risco de Tb; reativação não pode ser descartada. Realizar RX de tórax periódico se histórico de tuberculose. **Vacinas:** vivas ou vivas atenuadas não devem ser administradas. **Reações de hipersensibilidade:** 0,3% dos pacientes. **Doença hepática:** Cautela se doença hepática ativa ou insuficiência hepática; elevação de transaminases. **Doença cardiovascular:** realizar ECG, ecocardiograma e dosagens de colesterol e triglicérides. **Neutropenia:** Tratamento não recomendado se neutrófilos <0,5 x 10<sup>9</sup>/L. **Interações medicamentosas/alimentares:** MTX, cloroquina/derivados, azatioprina, leflunomida, corticosteroides, ácido fólico, anti-inflamatórios não hormonais, analgésicos não influenciam farmacocinética do TCZ. Não estudado em combinação com biológicos. Enzimas CYP450 suprimidas pela inflamação. Após drogas com efeito anti-inflamatório (TCZ), enzimas CYP450 se normalizam. Após introduzir drogas com janela terapêutica estreita (ex., varfarina, ciclosporina), ajustar a dose. **Categoria de risco na gravidez: C.** Não existem dados em gestantes. Risco desconhecido em humanos. Não se sabe se TCZ é excretado no leite materno. **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas:** Não foram realizados estudos específicos. TCZ não parece afetar capacidade de dirigir/operar máquinas. **Reações Adversas: Muito comuns:** IVAS. **Comuns:** celulite; herpes; úlceras orais; gastrite; erupções de pele; prurido; cefaleia; tonturas; aumento de enzimas hepáticas; hipertensão; leucopenia/neutropenia; hipercolesterolemia. **Incomuns:** diverticulite; estomatite; urticária; aumento de bilirrubinas; hipetrigliceridemia; hipersensibilidade. **Infecções graves:** pneumonia, celulite, herpes, gastroenterite, diverticulite, seps e artrite bacteriana. Infecções oportunistas isoladas: *P. jirovecii* e *M. avium*. **Reações de infusão:** Hipertensão; reação anafilática; reações graves de hipersensibilidade. **Alterações laboratoriais:** Neutropenia; elevações ALT/AST; colesterol total, LDL, HDL e triglicérides. **Posologia: Adultos:** 8 mg/kg, IV, cada 4 semanas. Diluir em 100 mL de SF 0,9%. **Crianças:** Segurança e eficácia não estabelecidas. **Dosos/insuficiência renal:** não requer ajuste de dose. **Insuficiência hepática:** segurança e eficácia não estudadas. **Via de administração:** IV. Iniciar de forma lenta, observar condições clínicas do paciente; constatada a ausência de anormalidades, aumentar a velocidade para completar a infusão em 1 hora. **Instruções para uso, manipulação e disposição:** Retirar a quantidade necessária (0,4 mL/kg); diluir em 100 mL de SF 0,9%. Inverter suavemente, sem agitar, para não formar espuma. **Conservação: Frasco-ampola:** Armazenar entre 2° e 8°C. Não congelar. Proteger da luz. **Solução pronta para infusão:** mantém-se estável em temperatura ambiente até 30°C por até 24 horas. **Atenção:** Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe ao seu médico. **Superdose:** dados limitados. Reações adversas graves não observadas em voluntários com dose única de até 28 mg/kg. Num único caso de superdose acidental, paciente com mieloma múltiplo recebeu dose única de 40 mg/kg, sem reações adversas à droga. MS-1.0100.0655. Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira - CRF-RJ nº 4288. Fabricado por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia, Suíça por Chugai Pharma Manufacturing Co. Ltd, Tóquio, Japão. Embalado por F Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça. Importado e distribuído no Brasil por: **Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.** Est. dos Bandeirantes, 2020 - CEP 22710-104 - Rio de Janeiro - RJ. CNPJ: 33.009.945/0023-39. **Informações detalhadas sobre o produto disponíveis mediante solicitação a Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Av. Engenheiro Billings, 1729 - Jaguaré - CEP 05321-900 - São Paulo, SP - Brasil. A persistirem os sintomas o médico deverá ser consultado.**

Material de uso exclusivo de profissionais habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.

## Conselho Editorial

Andrea B. V. Lomonte, Cristiano A. F. Zerbini, José Alexandre Mendonça, Maria José Nunes, Renata Ferreira Rosa, Sandra H. Watanabe

## Correspondência

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

## Sociedade Paulista de Reumatologia

### DIRETORIA EXECUTIVA 2010/2011

#### Presidente

Luiz Carlos Latorre

#### Vice-Presidente

Dawton Y. Torígoe

#### Diretor Científico

Cristiano A. F. Zerbini

#### 1ª Secretária

Maria Guadalupe B. Pippa

#### 2ª Secretária

Sandra H. Watanabe

#### 1ª Tesoureira

Andrea B. V. Lomonte

#### 2ª Tesoureira

Silvio Figueira Antonio

#### Presidente Eleito 2012/2013

Paulo Louzada Jr.

#### Conselho Fiscal e Consultivo

Ari Stiel Radu Halpern, Jamil Natour, José Carlos Mansur Szajubok, Manoel Barros Bértolo, Rina Dalva Neubarth Giorgi

#### Departamento de Reumatologia da Associação Paulista de Medicina

Presidente: Maurício Levy Neto; 1ª Secretário: José Carlos Mansur Szajubok; 2ª Secretária: Emília Inoue Sato; Coordenador Científico: Paulo Roberto Stocco Romanelli

#### Comissão Científica

Célio Roberto Gonçalves, Daniel Feldman Pollak, Eduardo Ferreira Borba Neto, Elaine de Azevedo, Jamil Natour, Jozélio Freire de Carvalho, Lenise Brandão Pieruccetti, Luís Eduardo Coelho Andrade, Rubens Bonfiglioli, Simone Appenzeller, Vera Lucia Szejnfeld, Virgínia Fernandes Moça Trevisani

#### Comissão de Ética Médica e Defesa Profissional

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

#### Comissão de Educação Médica

Alexandre Wagner Silva de Souza, Cristiano Barbosa Campanholo, Danieli Castro Oliveira de Andrade, Rita Nely Vilar Furtado, Wagner Felipe de Souza Weidebach

#### Comissão do Interior

Benedito do Espírito Santo Campos (Vale do Paraíba), César Emile Baaklini (Marília), Clóvis Strini Magon (São Carlos), Flávio Calil Petean (Ribeirão Preto), Jorge Eduardo Corrêa Clemente (Santos), José Eduardo Martinez (Sorocaba), Lúcia Angélica Buffulin de Faria (São José do Rio Preto), Marianna Nechar Marques (Catanduva), Oswaldo Melo da Rocha (Botucatu), Paulo de Tarso Nora Verdi (Araçatuba), Plínio José do Amaral (Campinas), Roberta de Almeida Pernambuco (Bauri)

#### Representantes da Reumatologia Pediátrica

Claudio A. Len, Clovis Artur Almeida da Silva, Maria Odete Esteves Hilário, Paulo Roberto Stocco Romanelli

#### Site

Daniel Brito de Araújo, Luiza Helena Coutinho Ribeiro, Nafice Costa Araújo, Romy Beatriz Christmann de Souza

#### Endereço

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

## Et Cetera Editora de Livros e Revistas

#### Direção

Kleber Kohn

#### Coordenação

Silvia Souza

#### Jornalista

Luciana C. N. Caetano (MTB 27.425)

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

Fone: (11) 3368-5095 – Fone/Fax (11) 3368-4545

[www.etceteraeditora.com.br](http://www.etceteraeditora.com.br)



## Em alta velocidade

Iniciamos a atual gestão em alta velocidade. A elaboração da primeira atividade científica, em fevereiro, com a necessidade de estar pronta ainda em novembro (antes de assumirmos), em tempo para acreditação pela AMB, deixou-nos, inicialmente, um pouco preocupados. Felizmente, o evento (IV Curso de Reciclagem para Reumatologistas) foi um sucesso: houve 262 inscritos e o retorno dos participantes foi muito favorável, com relação a seu conteúdo e didática. Dos 96 formulários de avaliação respondidos, 100% classificaram o curso como muito bom ou bom (avaliações máximas).

O interesse dos associados pelo conteúdo clínico de nossos encontros continua muito grande. O próximo desafio será continuar mantendo o bom nível do Encontro de Reumatologia Avançada, em maio, dias 20 a 22, no Makzoud Plaza Hotel. A programação foi concluída no início do ano, pois, novamente, houve a necessidade de enviá-la à AMB em fevereiro. Para esse evento, além dos assuntos básicos estudados nas universidades e serviços (teses, trabalhos de ponta, pesquisas, etc.), mesclamos temas clínicos, atendendo ao apelo de um grande número de colegas. Procuramos manter o eixo na pesquisa, com a possibilidade de intercalar assuntos clínicos. Com grande satisfação tivemos a confirmação da presença de dois convidados internacionais de renome para esse evento, os professores David Isenberg e Maria Leandro, ambos do University College London. O primeiro, um "lupólogo" reconhecido mundialmente, e a segunda, uma "artróloga" com inúmeros trabalhos na área, que seguramente darão a nosso evento de maio um nível científico bastante elevado. Contamos com a presença de todos e temos certeza de um ótimo aproveitamento.

Em abril foram reiniciados os fóruns da Sociedade Paulista de Reumatologia, na primeira quarta-feira de cada mês, na sede da AMB, tradicional oportunidade de troca de experiência entre os centros de reumatologia do Estado. Um outro desafio será a aquisição da nova sede. Estamos à procura de uma nova sede para atender ao crescimento de nossa sociedade nos últimos anos. Em um "ano curto", de copa do mundo e eleições, muito trabalho nos espera. Continuamos ouvindo críticas e sugestões.

Forte abraço.

LUIZ CARLOS LATORRE

Presidente da Sociedade Paulista de Reumatologia

Gestão 2010/2011

# [www.reumatologiasp.com.br](http://www.reumatologiasp.com.br)

Serviço de atendimento ao leitor: (11) 3284-0507

e-mail: [reumatologiasp@reumatologiasp.com.br](mailto:reumatologiasp@reumatologiasp.com.br)

## Participação



Neste novo número da *RPR* temos boas notícias. O Encontro de Reumatologia Avançada, evento científico tradicional da SPR, foi organizado este ano com algumas novidades. Além da divulgação do que melhor se faz em ciência na reumatologia em nosso País, dois novos cursos pré-congresso foram elaborados: *Ultrassom nas doenças reumáticas* e *Densitometria óssea na prática reumatológica*. Este último curso foi organizado com a colaboração da Sociedade Brasileira de Osteoporose (Sobrao), da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens) e da Sociedade Brasileira para o Estudo do Metabolismo Ósseo e Mineral (Sobemom), especialmente para os reumatologistas.

O Dr. David Isenberg e a Dra. Maria Leandro, ambos do University College London, associaram-se aos pesquisadores paulistas na divulgação de novos conhecimentos, tanto na pesquisa básica como na prática clínica de nossa especialidade. Os fóruns de debates, que ocorrem sempre na primeira quarta-feira de cada mês, já estão organizados e queremos que nossos colegas compareçam nessa agradável noite de troca de experiências e discussão de casos didáticos.

Neste segundo número da *RPR* em novo formato, teremos artigos e seções muito interessantes. Você já conhece as síndromes autoinflamatórias? Que tal uma atualização em capilaroscopia ungueal? Convidamos um consagrado colega infectologista para abordar as possíveis infecções associadas ao uso dos agentes anti-TNF (você, às vezes, sente-se um pouco temeroso?). O ultrassom em reumatologia veio para ficar, veja na seção Perspectivas. Vamos também conhecer um pouco da história e organização da reumatologia em Marília.

Pretendemos, na próxima edição, acrescentar novas seções. Na seção Em Sendo Reumatologista, queremos relatos e histórias da relação médico-paciente descritas por nossos colegas. Nossa especialidade caracteriza-se pelo convívio diário com a dor e a perspectiva da incapacidade física. A relação do reumatologista com seus pacientes passa por um profundo entendimento do sofrimento e da esperança dos seres humanos. A descrição das experiências dessa relação por certo enriquecerá nossa revista e mostrará a dignidade de nossa profissão. A seção Artigos Originais/Revisões também incorporará a Descrição de Casos Clínicos. Queremos muito que você nos envie seus casos e participe de sua revista. Publique! A nova seção Cartas ao Editor também quer sua participação. Você está gostando do novo formato da revista? Quais são suas sugestões? A *RPR* pertence aos reumatologistas paulistas e quer ser a expressão de nossa sociedade. Só atingiremos esse objetivo com a contribuição de nossos colegas.

Um forte abraço.

ANDREA B. V. LOMONTE, CRISTIANO A. F. ZERBINI,  
JOSÉ ALEXANDRE MENDONÇA, MARIA JOSÉ NUNES,  
RENATA FERREIRA ROSA, SANDRA H. WATANABE

*Editores*



# Síndromes hereditárias de febre periódica: um desafio para o reumatologista

## *Syndromes of hereditary periodic fever: a challenge for the rheumatologist*

Adriana Almeida de Jesus<sup>(1)</sup>, João Bosco Oliveira<sup>(2)</sup>, Maria Odete Esteves Hilário<sup>(3)</sup>, Maria Teresa R. A. Terreri<sup>(3)</sup>, Magda Carneiro-Sampaio<sup>(4)</sup>, Clovis Artur Almeida da Silva<sup>(1,5)</sup>

1. Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HC-FMUSP)
2. Human Disorders of Lymphocyte Homeostasis Unit, Immunology Service, DLM, Clinical Center, National Institutes of Health, USA (CC, NIH)
3. Setor de Reumatologia Pediátrica da Disciplina de Alergia, Imunologia e Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)
4. Unidade de Alergia e Imunologia Pediátrica do ICr-HC-FMUSP, São Paulo, SP
5. Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP

Endereço para correspondência: Dra. Adriana Almeida de Jesus. Rua Oscar Freire, nº 2.040-2.124, Pinheiros, São Paulo, SP, Brasil, CEP 05409-011. Fax (11) 3569-8563. E-mail: adriana.jesus@icr.isp.br

### RESUMO

As síndromes hereditárias de febre periódica são clinicamente caracterizadas por febre recorrente associada a outros sintomas inflamatórios sistêmicos, principalmente manifestações cutâneas, oculares, articulares, neurológicas e serosite. Essas síndromes devem ser incluídas no diagnóstico diferencial reumatológico de febre de origem indeterminada e febre recorrente. Esta revisão descreverá sucintamente as síndromes hereditárias de febre periódica mais frequentes, tais como: febre familiar do Mediterrâneo; síndrome periódica associada ao receptor de TNF (Traps); síndromes periódicas associadas à criopirina; deficiência de mevalonato-quinase e sarcoidose de início precoce/síndrome Blau. Estas síndromes devem ser reconhecidas precocemente, permitindo instituição de tratamento específico com melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

**Unitermos:** síndrome autoinflamatória, criança, febre familiar do Mediterrâneo, criopirinopatias, Traps.

### SUMMARY

*Hereditary periodic fever syndromes are clinically characterized by recurrent fever associated to other inflammatory symptoms, such as cutaneous, ocular, articular, neurological and serosal manifestations. These syndromes should be included in rheumatological differential diagnosis of fever of unknown origin and recurrent fever. This review will briefly discuss the most prevalent hereditary periodic fever syndromes, such as familial Mediterranean fever; TNF receptor-associated periodic fever syndrome; cryopyrin-associated periodic syndromes; mevalonate kinase deficiency; and early-onset sarcoidosis/Blau syndrome. These syndromes should be early recognized, for specific therapeutic interventions and improvement of patients' quality of life.*

**Key words:** auto-inflammatory syndrome, children, familial Mediterranean fever, cryopyrinopathies, Traps.

### INTRODUÇÃO

As síndromes hereditárias de febre periódica (SHFP) ou síndromes autoinflamatórias são doenças raras, caracterizadas por episódios recorrentes de febre associados a sintomas inflamatórios sistêmicos<sup>(1)</sup>. A maioria das doenças desse grupo apresenta manifestações osteoarticulares, musculares, oculares, cutâneas, neurológicas e de serosas<sup>(2)</sup>. A presença de febre recorrente de longo período

de evolução, normalmente maior do que um ano, deve chamar a atenção para o diagnóstico dessas doenças<sup>(3)</sup>. À distinção das doenças autoimunes, as SHFP não demonstram altos títulos de autoanticorpos circulantes ou linfócitos T autorreativos, sendo causadas por defeitos monogênicos em proteínas da imunidade inata<sup>(1,2,4,5)</sup>.

As doenças autoimunes reumatológicas pediátricas devem ser sempre lembradas no diagnóstico diferencial

de febre de origem indeterminada (FOI) ou febre recorrente. Elas constituem a terceira causa de FOI, após as doenças infecciosas e neoplasias<sup>(3)</sup>. As colagenoses que mais frequentemente cursam com FOI ou febre recorrente são artrite idiopática juvenil forma sistêmica (AIJs), lúpus eritematoso sistêmico juvenil, dermatomiosite juvenil e vasculites sistêmicas, como doença de Kawasaki, arterite de Takayasu, poliarterite nodosa sistêmica e granulomatose de Wegener<sup>(3)</sup>.

Por sua vez, as SHFP cursam frequentemente com febre recorrente de curta duração, com exceção de Traps e Nomid, doenças caracterizadas por febre prolongada episódica e febre contínua, respectivamente<sup>(1,6)</sup>. Nas demais SHFP, a febre tem caráter recidivante, com duração que varia de 1 a 7 dias, ou mesmo está ausente, como é o caso das síndromes autoinflamatórias granulomatosas e piogênicas<sup>(2)</sup>.

A fisiopatologia das principais síndromes autoinflamatórias envolve a desregulação da síntese de citocinas pró-inflamatórias, especialmente de IL-1 $\beta$ <sup>(2)</sup>. A forma madura desta citocina é produzida por meio da ativação de um complexo molecular chamado inflamassomo, cujo objetivo final é a formação da forma ativa de caspase 1, enzima responsável pela geração de IL-1 $\beta$  a partir de sua forma inativa pró-IL-1 $\beta$ <sup>(7,8)</sup>. As principais SHFP são causadas por defeitos em proteínas implicadas direta ou indiretamente na ativação do inflamassomo, levando à produção excessiva de IL-1 $\beta$  e geração dos sintomas inflamatórios sistêmicos presentes nessas doenças<sup>(9,10)</sup>.

Em todas as SHFP, os exames laboratoriais podem evidenciar leucocitose e elevação de provas inflamatórias, como velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), fibrinogênio, haptoglobina, ferritina, C3, C4 e proteína sérica amiloide A (SAA)<sup>(2,5)</sup>.

Serão descritas sucintamente nesta revisão as SHFP mais prevalentes, incluindo a febre familiar do Mediterrâneo, a síndrome periódica associada ao receptor de TNF, as criopirinoopatias (doença inflamatória multissistêmica de início neonatal, síndrome de Muckle-Wells e síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio), a deficiência de mevalonatoquinase e a sarcoidose de início precoce.

## FEBRE FAMILIAR DO MEDITERRÂNEO

A febre familiar do Mediterrâneo (FFM) é a doença autoinflamatória hereditária de maior prevalência. Ela acomete

predominantemente indivíduos de origem mediterrânea, incluindo judeus sefárdicos, turcos, árabes e armênios, e sua prevalência atinge 1:135 a 1:500 em algumas populações<sup>(11-13)</sup>.

A FFM é uma doença causada por mutações no gene *MEFV* (*Mediterranean fever*), que codifica uma proteína denominada pirina ou marenostrina<sup>(11,12)</sup>, tendo sido descritas 188 mutações patogênicas relacionadas à doença<sup>(14,15)</sup>. A principal função da pirina parece ser modular a maturação e liberação da citocina pró-inflamatória IL-1 $\beta$ <sup>(13-15)</sup>.

O quadro clínico da FFM é caracterizado por episódios de febre recorrente associada à dor abdominal ou torácica causada por serosites e artrite<sup>(5)</sup>. A maior parte dos pacientes (90%) apresenta o primeiro episódio de febre antes dos 20 anos de idade<sup>(16)</sup>. Os pacientes habitualmente apresentam febre alta (38,5°C a 40°C) de aparecimento súbito, queda do estado geral e dor incapacitante durante os episódios agudos, e os períodos intercríticos são assintomáticos<sup>(1,16)</sup>. Dor abdominal é o sintoma mais frequente (95%) e seus achados clínicos e patológicos são compatíveis com uma peritonite aguda generalizada<sup>(17)</sup>. A dor abdominal frequentemente simula um abdome agudo, podendo levar à laparotomia exploradora e apendicectomia<sup>(16,17)</sup>.

A artrite é mais comumente monoarticular e aguda e envolve grandes articulações de membros inferiores, durando cerca de uma semana<sup>(2,13)</sup>. O comprometimento articular pode ser precedido de trauma ou esforço físico prolongado<sup>(16)</sup>. Cerca de 5% dos pacientes podem apresentar artrite crônica de quadril, joelho, tornozelo, ou, raramente, articulação temporomandibular, mimetizando um quadro de AIJs<sup>(16)</sup>. Mialgia pode ocorrer, acometendo principalmente panturrilhas e desencadeada por atividade física<sup>(18)</sup>. FFM pode se manifestar como “mialgia febril refratária”, caracterizada por dor intensa bilateral em membros inferiores, febre prolongada e dor abdominal<sup>(19)</sup>.

A manifestação cutânea mais comum e específica da FFM é o eritema erisipelóide<sup>(16)</sup>. As lesões são, em geral, localizadas em membros inferiores, principalmente em tornozelos e dorso de pés, e caracterizadas por sinais flogísticos intensos, sendo frequente o uso de antibióticos por um diagnóstico errôneo de celulite<sup>(16)</sup>.

Colchicina é a terapêutica inicial de escolha, induzindo remissão completa ou redução da frequência, dura-

ção e gravidade dos surtos na maioria dos pacientes com FFM<sup>(13)</sup>. A colchicina também é útil na prevenção e no retardo ou reversão da amiloidose renal<sup>(20)</sup>.

A principal complicação da FFM é o desenvolvimento de amiloidose secundária do tipo AA, envolvendo principalmente os rins, onde se manifesta por proteinúria de piora progressiva com evolução para síndrome nefrótica e, ocasionalmente, insuficiência renal crônica<sup>(13,21)</sup>.

### SÍNDROME PERIÓDICA ASSOCIADA AO RECEPTOR DO TNF (TRAPS)

A síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (*TNF-receptor associated periodic syndrome*) é a segunda SAI mais prevalente<sup>(22)</sup>. É uma doença de herança autossômica dominante cujo gene causador, *TNFRSF1A*, que codifica o receptor p55 do TNF (TNFR1), está localizado no braço curto do cromossomo 12<sup>(23,24)</sup>. Contudo, apenas cerca de 10% dos casos esporádicos e 30% a 50% dos pacientes com história familiar positiva para Traps apresentam mutação nesse gene, sugerindo que outros defeitos podem cursar com doença similar.

Traps tende a se apresentar mais comumente na infância ou adolescência e o paciente apresenta surtos de febre alta que duram em média 14 dias, variando de 2 a 56 dias<sup>(22,23)</sup>. A febre é frequentemente acompanhada de dor abdominal, podendo levar à laparotomia branca<sup>(24)</sup>. O segundo sintoma mais comum é mialgia, que é localizada e migratória, e cursa com dor à palpação e um *rash* sobre a área afetada. A causa subjacente é uma fasciíte monocítica e não uma miosite, como demonstrado por biópsia e ressonância nuclear magnética (RNM)<sup>(24)</sup>. Manifestações oculares são frequentes e características nos pacientes com Traps, que apresentam conjuntivite recorrente, uveíte e/ou edema periorbitário<sup>(23,24)</sup>. Outros sintomas comuns incluem artralgia, artrite, pleurite e cefaleia<sup>(24)</sup>.

O tratamento inicial de escolha para Traps é etanercepte (receptor recombinante solúvel de TNF, p75-TNFR-Fc), que reduz significativamente o número e gravidade dos surtos<sup>(23)</sup>. Entretanto, a maioria dos pacientes com Traps apresenta redução da eficácia desta medicação após o primeiro ano de uso<sup>(25)</sup>. O antagonista do receptor de IL-1 (anakinra) pode ser utilizado em pacientes não responsivos a etanercepte, com boa resposta, porém, não está disponível no Brasil<sup>(26)</sup>. Colchicina tem eficácia

limitada no tratamento dessa doença<sup>(23,24)</sup> e antiinflamatórios não hormonais (AINH) são úteis apenas na supressão momentânea da febre<sup>(24)</sup>. Corticoterapia pode ser usada nos surtos, mas não previne ou atenua a gravidade de surtos posteriores<sup>(24)</sup>.

A complicação mais temida de Traps é o desenvolvimento de amiloidose secundária com insuficiência renal, reduzindo a expectativa de vida<sup>(24)</sup>. Amiloidose é observada em até 64% dos indivíduos com mutações em resíduos de cisteína do TNFR1, mas em apenas 14% dos pacientes, de modo geral<sup>(24)</sup>.

### SÍNDROMES PERIÓDICAS ASSOCIADAS À CRIOPIRINA

As síndromes periódicas associadas à criopirina, ou criopirinas, são um grupo de doenças causadas por mutações no gene *CIAS1*, que codifica a proteína criopirina. As três patologias que formam esse grupo são: a doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (Nomid [*neonatal onset multisystem inflammatory disease*], também chamada de síndrome neurológica, cutânea e articular crônica infantil [Cinca, *chronic infantile neurologic, cutaneous and articular syndrome*]), a síndrome de Muckle-Wells (MWS) e a síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio (FCAS, *familial cold autoinflammatory syndrome*)<sup>(27,28)</sup>.

Já foram descritas mais de 118 diferentes mutações em *CIAS1*, sendo mais de 90% localizadas no exon 3<sup>(29)</sup>. Mutações em criopirina causam aumento da secreção de IL-1 $\beta$  por células da imunidade inata, o que ocasiona os sintomas inflamatórios sistêmicos presentes nesse grupo de doenças<sup>(8,30)</sup>.

### DOENÇA INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA DE INÍCIO NEONATAL/SÍNDROME NEUROLÓGICA, CUTÂNEA E ARTICULAR CRÔNICA INFANTIL (NOMID/CINCA)

Nomid/Cinca é a mais grave das criopirinas e suas manifestações clínicas surgem nas primeiras semanas de vida<sup>(31)</sup>. Ela é caracterizada pela tríade *rash* cutâneo, meningite asséptica crônica e artropatia, e os sintomas inflamatórios, como a febre, são praticamente contínuos, com períodos de exacerbação<sup>(32)</sup>.

O *rash* é urticariforme, não pruriginoso, e a biópsia da pele demonstra infiltrado mononuclear na derme, com epiderme normal<sup>(32)</sup>. O envolvimento de sistema nervoso central é caracterizado por meningite asséptica crônica, que causa uma grande variedade de sintomas,

como cefaleia, convulsões, hemiplegia transitória e espasticidade de membros inferiores<sup>(2,32)</sup>. Quando não tratados, cerca de 80% dos doentes desenvolvem perda auditiva neurossensorial e alterações oculares como conjuntivite, uveíte anterior e posterior, edema do disco óptico e atrofia óptica com perda visual<sup>(2,32)</sup>. Outros achados incluem retardo do desenvolvimento neuropsicomotor e mental. Estes pacientes apresentam fácies típica, caracterizada por embossamento frontal e nariz em sela<sup>(28,33)</sup>.

A manifestação musculoesquelética mais característica de Nomid/Cinca é a artropatia deformante<sup>(34,35)</sup>. A maioria dos doentes apresenta epifisite e metafisite de ossos longos, levando à calcificação epifiseal anormal e sobrecrecimento da cartilagem, com consequente encurtamento dos membros e deformidades articulares. Ossificação patelar prematura com hipercrecimento patelar simétrico é um achado característico da doença<sup>(34,35)</sup>.

Apenas 50% dos pacientes com quadro típico de Nomid/Cinca apresentam mutações em *CIAS1*, sugerindo que lesões em outros genes ainda não identificados podem cursar com o mesmo fenótipo<sup>(32)</sup>.

Além das lesões articulares deformantes e das sequelas neurológicas, há um risco elevado de desenvolvimento de amiloidose secundária nos raros pacientes que atingem a idade adulta<sup>(32)</sup>. Agentes inibidores de IL-1 têm sido utilizados com sucesso no tratamento da doença, especialmente anakinra, que não está disponível no Brasil<sup>(32)</sup>. Corticoterapia e AINH podem aliviar os sintomas gerais, mas não há dados que comprovem sua eficácia nas lesões articulares ou neurológicas<sup>(34)</sup>. Há relatos do uso de talidomida com resposta satisfatória<sup>(36)</sup>.

#### SÍNDROME DE MUCKLE-WELLS (MWS)

Os sintomas de MWS manifestam-se na infância, inicialmente como um *rash* urticariforme, febre baixa e artralgia recorrentes<sup>(37)</sup>. Conjuntivite recorrente também pode ocorrer, assim como inflamação crônica do órgão de Corti, com atrofia do nervo coclear e perda auditiva neurossensorial que pode passar despercebida até a adolescência, levando à surdez<sup>(38)</sup>. Outros achados clínicos incluem aftose genital e bucal, cistinúria e ictiose, dor abdominal recorrente e hematúria microscópica<sup>(37,38)</sup>. O risco de amiloidose é elevado nessa doença, variando de 25% a 33%<sup>(39)</sup>. Antagonistas de IL-1 como anakinra

estabilizam e revertem os achados clínicos, inclusive a perda auditiva<sup>(32)</sup>.

#### SÍNDROME AUTOINFLAMATÓRIA FAMILIAR ASSOCIADA AO FRIO (FCAS)

FCAS é a doença mais benigna do espectro das criopirinopatias, sendo caracterizada por surtos de febre, poliartralgia e *rash* urticariforme, que surgem de 1 a 2 horas após exposição ao frio, e duram cerca de 12 horas<sup>(40)</sup>. Amiloidose secundária é a principal causa de morte e pode ocorrer em 2% dos pacientes<sup>(41)</sup>. O tratamento inclui a prevenção da exposição ao frio e drogas anti-IL-1 nos casos mais graves<sup>(42)</sup>. Aines e esteroides têm efeito variável, e os anti-histamínicos são ineficazes<sup>(40)</sup>.

#### DEFICIÊNCIA DE MEVALONATO-QUINASE (MKD)

MKD é uma síndrome febril periódica de herança autossômica recessiva causada por mutações no gene *MVK*, que codifica a mevalonatoquinase (MK), uma enzima essencial no funcionamento das vias de síntese dos isoprenoides e do colesterol<sup>(43,44)</sup>. Foi recentemente demonstrado aumento da produção ex-vivo de IL-1 $\beta$  em células destes pacientes.

Mutações associadas à MKD ocasionam redução importante da atividade da MK (1%-10% da atividade normal), enquanto mutações que eliminam totalmente sua atividade enzimática causam uma condição conhecida como acidúria mevalônica (AM)<sup>(29,44)</sup>. AM é uma entidade rara, caracterizada por febre periódica associada a grave comprometimento do sistema nervoso central, com retardo mental, ataxia, miopatia, baixo ganho ponderoestatural e óbito precoce<sup>(44)</sup>.

Os sintomas da doença iniciam-se, habitualmente, no primeiro ano de vida, com episódios de febre que duram de 3 a 7 dias<sup>(44)</sup>. As crises podem ser desencadeadas por vacinação, traumas, cirurgias ou estresse<sup>(5)</sup>. As manifestações clínicas mais características de MKD são: linfadenopatia cervical, bilateral e dolorosa; dor abdominal; vômitos; diarreia; cefaleia; hepatoesplenomegalia; artralgia; artrite; exantema purpúrico ou urticariforme; mialgia, serosites; e úlceras orais ou genitais<sup>(2,5,44)</sup>.

Os níveis de IgD são persistentemente elevados ( $\geq 100$  U/ml) na maioria dos pacientes, e mais de 80% destes apresentam, simultaneamente, níveis aumentados de IgA ( $\geq 260$  mg/dL). Contudo, a hiperimunoglobulinemia



IgD não é específica para MKD, com elevações moderadas observadas em outras doenças inflamatórias como FFM e Traps<sup>(44,45)</sup>. Outro exame de utilidade diagnóstica é a dosagem de mevalonato urinário durante as crises, especialmente em pacientes com níveis normais de IgD<sup>(45)</sup>, mas este exame não está disponível no Brasil.

A maioria das terapias utilizadas até o momento é ineficaz no controle da MKD, como corticosteroides, imunoglobulina endovenosa, AINH, colchicina e talidomida. Eficácia do inibidor de HMG-CoA-redutase (sinvastatina) e do anti-TNF-alfa etanercepte tem sido demonstrada em alguns pacientes<sup>(46,47)</sup>. Há relatos do uso com sucesso de terapias anti-IL-1 em alguns pacientes.

### SÍNDROME BLAU/SARCOIDOSE DE INÍCIO PRECOCE

A síndrome Blau é uma doença de herança autossômica dominante com manifestações clínicas causadas pela inflamação granulomatosa de articulações, olhos e pele. O fenótipo clínico dessa síndrome é idêntico ao da sarcoidose de início precoce (SIP) e ambas são causadas por mutações no gene que codifica a proteína NOD2/Card15. As manifestações clínicas mais comuns são: poliartrite crônica hipertrófica; uveíte grave podendo levar à perda visual e exantema ictiosiforme<sup>(48)</sup>.

### CONCLUSÕES

As síndromes autoinflamatórias hereditárias têm sido mais bem compreendidas na última década. É importante que o reumatologista reconheça as principais manifestações clínicas dessas síndromes, permitindo o diagnóstico precoce e a rápida instituição de terapêutica. O entendimento da fisiopatologia das SHFP tem permitido o uso de terapias específicas, que podem modificar dramaticamente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos por essas doenças.

Atualmente, constituímos um grupo brasileiro para o estudo dessas síndromes, com participação internacional, para diagnóstico clínico e genético das principais SHFP na faixa etária pediátrica<sup>(49)</sup>. Essas doenças são possivelmente subdiagnosticadas em nosso País, sendo necessário o seu pronto reconhecimento para a instituição de tratamento individualizado.

### AGRADECIMENTOS

Este estudo teve o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (*Grant* 0568/09 para CAAS). Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPQ (*Grant* 300248/2008-3 para CAAS) e Federico Foundation para CAAS.

### REFERÊNCIAS

1. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005;74-81.
2. Glaser RL, Goldbach-Mansky R. The spectrum of monogenic autoinflammatory syndromes: understanding disease mechanisms and use of targeted therapies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8:288-98.
3. Long SS. Distinguishing among prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes: approach of a pediatric infectious diseases subspecialist. *Pediatr Clin North Am* 2005;52: 811-35.
4. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Hereditary autoinflammatory diseases: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (\*). *Annu Rev Immunol* 2009;27: 621-68.
5. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:577-609, vii.
6. Long SS. Periodic fever. *Adv Exp Med Biol* 2005;568:101-15.
7. Mariathasan S, Monack DM. Inflammasome adaptors and sensors: intracellular regulators of infection and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2007;7:31-40.
8. Mariathasan S, Weiss DS, Newton K, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature* 2006;440:228-32.
9. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 2002;10:417-26.
10. Simon A, Van der Meer JW. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292:R86-98.
11. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17:25-31.
12. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell* 1997;90:797-807.

13. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 2003 Sep;18(9):853-9.
14. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998 F;351:659-64.
15. Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:9982-7.
16. Fonnesu C, Cerquaglia C, Gioviale M, et al. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine* 2009;76:227-33.
17. Simon A, Van der Meer JW, Drenth JP. Familial Mediterranean fever – a not so unusual cause of abdominal pain. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:199-213.
18. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1-11.
19. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994;21:1708-9.
20. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:48-59.
21. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006;26:489-96.
22. Haas SL, Lohse P, Schmitt WH, et al. Severe TNF receptor-associated periodic syndrome due to 2 TNFRSF1A mutations including a new F60V substitution. *Gastroenterology* 2006;130:172-8.
23. Jesus AA, Oliveira JB, Aksentjevich I, et al. TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): description of a novel TNFRSF1A mutation and response to etanercept. *Eur J Pediatr* 2008;167:1421-5.
24. Stojanov S, McDermott MF. The tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: current concepts. *Expert Rev Mol Med* 2005;7:1-18.
25. Jacobelli S, Andre M, Alexandra JF, Dode C, Papo T. Failure of anti-TNF therapy in TNF Receptor 1-Associated Periodic Syndrome (TRAPS). *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1211-2.
26. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;58:1516-20.
27. Aksentjevich I, Putnam CD, Remmers EF, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum* 2007;56:1273-85.
28. Arostegui JJ, Aldea A, Modesto C, et al. Clinical and genetic heterogeneity among Spanish patients with recurrent autoinflammatory syndromes associated with the CIAS1/PYPAF1/NALP3 gene. *Arthritis Rheum* 2004;50:4045-50.
29. Touitou I. Infevers: an online database for autoinflammatory mutations. 2010 [updated 2010; cited 2010 January 2010]. Disponível em: <<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers>>.
30. Masters SL, Lobito AA, Chae J, Kastner DL. Recent advances in the molecular pathogenesis of hereditary recurrent fevers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:428-33.
31. Aksentjevich I, Nowak M, Mallah M, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2002;46:3340-8.
32. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 2006;355:581-92.
33. Prieur AM. A recently recognised chronic inflammatory disease of early onset characterised by the triad of rash, central nervous system involvement and arthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:103-6.
34. Jesus AA, Silva CA, Segundo GR, et al. Phenotype-genotype analysis of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): description of a rare non-exon 3 and a novel CIAS1 missense mutation. *J Clin Immunol* 2008;28:134-8.
35. Matos TC, Terreri MT, Petry DG, Barbosa CM, Len CA, Hilario MO. Autoinflammatory syndromes: report on three cases. *Sao Paulo Med J* 2009;127:314-6.
36. Kallinich T, Hoffman HM, Roth J, Keitzer R. The clinical course of a child with Cinca/Nomid syndrome improved during and after treatment with thalidomide. *Scand J Rheumatol* 2005;34:246-9.
37. Dode C, Le Du N, Cuisset L, et al. New mutations of CIAS1 that are responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndromes. *Am J Hum Genet* 2002;70:1498-506.
38. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004;50:607-12.
39. Neven B, Prieur AM, Quartier dit Maire P. Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:481-9.

40. Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:615-20.
41. Rigante D. Autoinflammatory syndromes behind the scenes of recurrent fevers in children. *Med Sci Monit* 2009;15:RA179-87.
42. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2008;58:2443-52.
43. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet* 1999 Jun;22(2):178-81.
44. Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:13.
45. Ammouri W, Cuisset L, Rouaghe S, et al. Diagnostic value of serum immunoglobulinaemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1597-600.
46. Simon A, Drewe E, Van der Meer JW, et al. Simvastatin treatment for inflammatory attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:476-83.
47. Simon A, Kremer HP, Wevers RA, et al. Mevalonate kinase deficiency: Evidence for a phenotypic continuum. *Neurology* 2004 ;62:994-7.
48. Rose CD, Wouters CH, Meiorin S, et al. Pediatric granulomatous arthritis: an international registry. *Arthritis Rheum* 2006;54:3337-44.
49. Jesus AA, Oliveira JB, Terreri MT, et al. Síndromes autoinflamatórias hereditárias na faixa etária pediátrica. *J Ped* 2010. In press.

## A CAPILAROSCOPIA NA PRÁTICA CLÍNICA



CRISTIANE KAYSER

Médica assistente e responsável pelo Serviço de Capilaroscopia Periungueal e Microcirculação da Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Médica responsável pelo Serviço de Capilaroscopia Periungueal do Fleury Medicina e Saúde.

### RESUMO

A capilaroscopia periungueal (CPU) é um método não invasivo, é extensamente aceita para avaliação morfológica da microvasculatura e investigação diagnóstica do fenômeno de Raynaud (FRy), sendo considerada uma das melhores ferramentas para o diagnóstico precoce da esclerose sistêmica (ES) e síndromes correlatas.

As principais indicações, métodos e padrões capilaroscópicos, assim como a relevância clínica e diagnóstica dos achados à CPU em pacientes com FRy, serão discutidas em seguida.

### INTRODUÇÃO

A CPU consiste na visualização direta da fileira distal de capilares da região periungueal dos dedos das mãos com um instrumento óptico de aumento. A presença de alterações capilaroscópicas pode ter valor prognóstico e diagnóstico, sendo um método capaz de diferenciar indivíduos com FRy primário, que terão capilaroscopia normal, daqueles com FRy secundário às doenças do espectro da ES, que apresentarão alterações típicas.

O fenômeno de Raynaud, descrito pela primeira vez por Maurice Raynaud em 1862, caracteriza-se por episódios reversíveis de vasoespasmo associados a alterações de coloração típicas das mãos e/ou pés, usualmente após contato com o frio ou estresse emocional. A alteração de coloração ocorre classicamente em três fases sucessivas: palidez, cianose, e rubor, mas os ataques de FRy podem ser também monofásicos ou bifásicos<sup>(1)</sup>.

O FRy é relativamente comum na população em geral, acometendo 4% a 13% dos indivíduos estudados. Deve-se lembrar que em mais de 80% dos casos essa condição

é simplesmente uma resposta exagerada a baixas temperaturas, não havendo nenhuma enfermidade associada. Esses casos, denominados de FRy primário, são benignos e usualmente não acarretam repercussões sistêmicas ou locais. O FRy primário ocorre principalmente em mulheres jovens e frequentemente há outros membros da família com os mesmos sintomas<sup>(1,2)</sup>.

O FRy é dito secundário quando está associado a alguma condição ou doença subjacente. Uma causa secundária para o FRy deve ser suspeitada na presença de episódios muito intensos de FRy, se o início dos sintomas se dá após a adolescência e na presença de alterações tróficas nas extremidades, tais como endurecimento, microcicatrices ou úlceras digitais. Dentre as causas de FRy secundário, destacam-se as doenças reumáticas autoimunes e especialmente a ES, a doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), o lúpus eritematoso sistêmico (LES), e a dermatomiosite ou polimiosite<sup>(3)</sup>.

Na prática clínica, o diagnóstico precoce e a diferenciação entre FRy primário e secundário é de suma importância. Sabe-se também que aproximadamente 10% dos pacientes com diagnóstico inicial de FRy primário desenvolvem subsequentemente uma doença reumática autoimune, sendo fundamental a identificação dos pacientes com risco significativo para o desenvolvimento dessas condições<sup>(4)</sup>.

Sendo assim, todos os pacientes com FRy devem ser submetidos a uma história clínica e exame físico minuciosos. Além disso, atualmente sugere-se que a capilaroscopia deva fazer parte da investigação de todos os pacientes com FRy, mesmo naqueles em que a suspeita clínica seja de FRy primário. Pacientes com presença de alterações

morfológicas nas alças capilares, mesmo sendo mínimas ou inespecíficas, devem ser acompanhados regularmente, ainda que não apresentem nenhum indício de alguma patologia associada. Uma série de estudos com indivíduos com FRy demonstra que achados anormais à CPU e/ou a presença de determinados autoanticorpos em altos títulos conferem um alto risco para o desenvolvimento de ES e doenças correlatas<sup>(4,5)</sup>. Neste sentido, alguns autores têm sugerido a inclusão de presença de anormalidades à CPU e/ou de autoanticorpos considerados específicos para a ES (anticentrômero, anti-Scl-70, antifibrilarina, anti-PM-Scl, anti-RNA polimerase I ou III) para o diagnóstico de subtipos “precoces” de ES<sup>(5)</sup>.

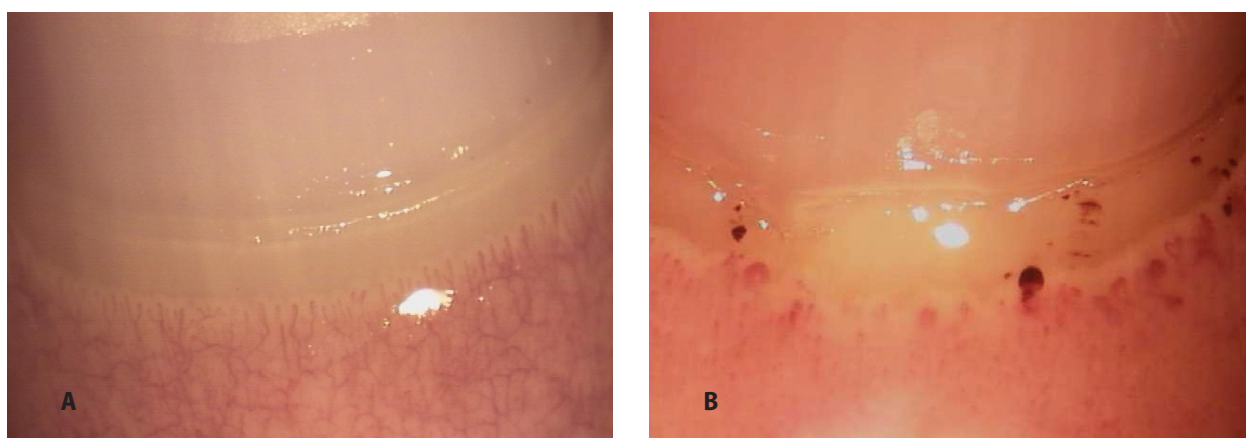
### CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL

Para a realização da CPU, diferentes métodos e equipamentos – incluindo o estereomicroscópio (o mais utilizado em nosso meio) e o videocapilaroscópio – são utilizados. O estereomicroscópio é o equipamento mais utilizado para a realização da CPU panorâmica, método que utiliza ampliações de 10-25 vezes para a visualização das alças capilares. Deve-se associar uma fonte de epi-iluminação que deve incidir a 45° sobre a superfície da pele. Aplica-se um meio oleoso sobre a região da pele a ser examinada, que torna a superfície regular e permite a entrada e saída de raios luminosos. A videocapilaroscopia é um método mais recente, que utiliza ampliações maiores para a visualização das alças capilares.

Para a obtenção de resultados mais acurados, o paciente deve ser orientado a não retirar a cutícula por, no mínimo, três semanas antes do exame.

A microcirculação cutânea é composta por um conjunto de plexos arteriais, arteríolas e alças capilares. Na CPU são visualizados o plexo venoso subpapilar e os capilares das papilas dérmicas da região periungueal, que se dispõem de forma paralela à superfície cutânea nessa região. As alças capilares podem ser visualizadas em todas as suas três porções, sendo geralmente em forma de “U”. Alguma variabilidade é encontrada em indivíduos normais, mas usualmente são de tamanhos homogêneos, dispostas transversalmente ao longo da cutícula (**Figura 1A**)<sup>(6)</sup>. No FRy primário, o padrão capilaroscópico não difere de controles normais; eventualmente podem ser observados alguns capilares discretamente dilatados (ectasiados), mas há ausência de megacapilares e de áreas de desvascularização.

A microangiopatia periférica encontrada na ES, caracterizada por alterações estruturais progressivas das alças capilares, é bem documentada pela CPU<sup>(7,8)</sup>. Os pacientes com FRy associado a doenças do espectro da esclerodermia apresentam um quadro microangiopático denominado padrão SD (*scleroderma pattern*), caracterizado pela presença de capilares dilatados (ectasiados ou megacapilares), micro-hemorragias, associadas a áreas de completa desvascularização capilar (áreas de deleção), além de diminuição difusa da quantidade de alças (**Figura 1B**)<sup>(7)</sup>. Completa desorganização da estrutura capilar é encontrada em fases mais tardias. Esse padrão é considerado altamente específico e sensível para o diagnóstico de ES, mas pode ser observado também na dermatomiosite e na DMTC, principalmente se existe expressão de manifestações esclerodérmicas. Os principais parâmetros analisados



**Figura 1** – Capilaroscopia periungueal com padrão capilaroscópico normal (A), e com microangiopatia padrão SD, caracterizada por capilares dilatados, micro-hemorragias e áreas de desvascularização (B).



na CPU relacionados à microangiopatia padrão SD estão listados na **Tabela 1**.

Além de sua aplicação diagnóstica, vários trabalhos já demonstraram também a presença de correlação dos achados capilaroscópicos com a gravidade e o grau de acometimento visceral na ES e com o tempo de duração da doença<sup>9,10</sup>. Capilares ectasiados e micro-hemorragias parecem ocorrer nos estágios mais precoces da ES e um gradual aumento na extensão das áreas avasculares costuma ser observado com a progressão da doença<sup>10</sup>.

No LES as alterações encontradas são pouco específicas. Em aproximadamente um terço dos pacientes, não se observa nenhuma alteração à CPU. Alças alongadas, tortuosas e enoveladas podem ser encontradas, mas não são específicas. Dilatação capilar é mais encontrada em pacientes que apresentam FRy associado. O padrão SD genuíno é raro. Em um estudo realizado em nosso meio, o padrão SD foi encontrado em uma proporção um pouco maior (5% a 10%), estando associado à presença de

anticorpos anti-U1-RNP, FRy e à disfagia. É possível que essa fração de pacientes represente um grau discreto de superposição entre LES e ES.

## CONCLUSÕES

Pode-se concluir que a capilaroscopia periungueal é um instrumento valioso para investigação do FRy na prática clínica, permitindo o diagnóstico diferencial entre FRy primário e secundário às doenças do espectro da ES. A presença de microangiopatia na CPU tem se mostrado de tal relevância para o diagnóstico precoce de doenças do espectro da ES, que diversos autores têm sugerido a inclusão da CPU nos critérios para diagnóstico da ES. É também considerada útil para a avaliação da gravidade e prognóstico da doença. Devido a sua relevância diagnóstica, é extremamente desejável que médicos clínicos e reumatologistas estejam familiarizados com a CPU para poderem indicar a realização do exame quando necessário e para interpretar e apreciar seus resultados.

**Tabela 1** – Elementos analíticos de microangiopatia avaliados na CPU.

Fenômeno	Parâmetro medido
Micro-hemorragia	Número de petéquias e padrão de distribuição (focal/difuso)
Desvascularização focal	Grau de deleção (quantificado em uma escala de 0 a 3)
Desvascularização difusa	Número de capilares por milímetro
Dilatação capilar	Número de capilares ectasiados Número de megacapilares

## REFERÊNCIAS

- Wigley FM. Clinical practice. Raynaud's Phenomenon. N Engl J Med 2002; 347(13):1001-8.
- Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, LeRoy EC. Prevalence of Raynaud phenomenon in the general population. A preliminary study by questionnaire. J Chronic Dis 1986;39(6):423-7.
- Weinrich MC, Maricq HR, Keil JE, McGregor AR, Diat F. Prevalence of Raynaud phenomenon in the adult population of South Carolina. J Clin Epidemiol 1990; 43(12):1343-9.
- Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon. A meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. Arch Intern Med 1998;158: 595-600.
- LeRoy EC, Medsger Jr. TA. Criteria for the Classification of Early Systemic Sclerosis. J Rheumatol 2001; 28:1573-6.
- Andrade LEC, Gabriel A, Assad RL, Ferrari AJL, Atrá E. Panoramic nailfold capillaroscopy: a new reading method and normal range. Semin Arthritis Rheum 1990;20:21-31.
- Maricq HR. Wide field capillary microscopy – technique and rating scale of abnormalities seen in scleroderma and related disorders. Arthritis Rheum 1981;24:159-65.
- Sato LT, Kayser C, Andrade LEC. Nailfold capillaroscopy abnormalities correlate with cutaneous and visceral involvement in systemic sclerosis patients. Acta Reumatol Portuguesa 2009;34:219-227.
- De Angelis R, Grassi W. Capillaroscopy: questions and answers. Clin Rheumatol 2007;26:2009-16.
- Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. Arthritis Rheum 2003;48:3023-30.

# DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA DA MCP-1 URINÁRIA

## E SUA INTER-RELAÇÃO COM A ATIVIDADE DA NEFROPATIA LÚPICA

Aluna: Renata Ferreira Rosa

Orientador: Prof. Dr. William Habib Chahade

Tese apresentada à Comissão de Pós-Graduação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo para a obtenção de título de mestre em Ciências Médicas.

A nefrite lúpica (NL), que acomete mais de 60% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), é a manifestação clínica de pior prognóstico, tanto de morbidade quanto de mortalidade. Apesar da diversidade de biomarcadores promissores para NL, nenhum deles foi validado até o momento. Recentemente, uma quimiocina, a MCP-1, proteína quimiotática de monócitos, tem sido apontada como um novo biomarcador de atividade renal no LES por estar envolvida na patogênese da NL. A MCP-1 é produzida nos rins por células mesangiais, endoteliais e monócitos em resposta à presença de imunocomplexos e mediadores inflamatórios, tais com a IL-1, TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$ . Esta quimiocina encontra-se, em grande quantidade, na urina de pacientes com NL em atividade, sendo esta considerada um biomarcador útil no monitoramento da atividade da doença e da resposta terapêutica. *Objetivos:* avaliar a MCP-1 sérica e urinária, por meio do teste de Elisa, como biomarcador de atividade na nefrite lúpica, e compará-la aos demais marcadores de atividade da doença atualmente utilizados na prática. *Metodologia:* foram selecionados 60 pacientes do sexo feminino com diagnóstico de LES e acometimento renal de acordo com os critérios propostos pelo American College of Rheumatology (ACR), em seguimento no Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE-FMO) e na Escola Paulista de Medicina (EPM), além de pacientes sem acometimento renal e o grupo-controle. Estes foram classificados de acordo com a atividade da doença, baseando-se em parâmetros clínicos e laboratoriais, tais como: alterações no sedimento urinário, proteinúria, função renal, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, anti-DNA nativo, Sledai e Sledai renal. Os pacientes foram distribuídos em quatro grupos distintos, sendo: grupo 1 (30 pacientes lúpicos com acometimento renal em atividade da doença); grupo 2 (30 pacientes lúpicos em remissão do quadro renal); grupo 3 (15 pacientes lúpicos sem acometimento renal) e o grupo 4 como controle (17 indivíduos aparentemente saudáveis). Os níveis de MCP-1 sérica e urinária foram determinados em todos os grupos por meio do *kit* Elisa,

por "técnica de sanduíche". Os resultados obtidos nos quatro grupos foram comparados pelo teste de Anova e o teste de Tukey, como pós-Anova. Quando os dados obtidos não foram considerados normais, utilizou-se dos testes de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney ponderado. A comparação estatística entre dois grupos foi analisada por meio do teste t-Student, quando os dados apresentavam distribuição normal, e o teste de Mann-Whitney, caso contrário. Para as variáveis categóricas, as diferenças foram calculadas pelos testes de qui-quadrado e exato de Fisher. As correlações foram feitas utilizando-se o coeficiente de Spearman. *Resultados:* as concentrações de MCP-1 sérica entre os diferentes grupos não mostraram diferença, não sendo seu estudo prosseguido. Entretanto, para o grupo 1, a concentração de MCP-1 urinária foi significativamente mais alta quando comparada aos demais grupos ( $p < 0,001$ ). As concentrações urinárias de MCP-1 correlacionaram-se com a creatinina sérica, assim como os índices de atividade Sledai e Sledai renal. Com o objetivo de aplicar este teste na detecção de nefrite lúpica, estabeleceu-se um *cut-off* (596,2) a partir dos resultados do grupo-controle. O grupo 1 apresentou a frequência de resultados positivos para MCP-1 urinária significativamente maior que nos demais grupos, mostrando-se esta quimiocina promissora na triagem de pacientes lúpicos em atividade renal. Visando à detecção dos pacientes com NL em atividade de doença, foi determinado um novo *cut-off* (870,38), baseando-se nos resultados de pacientes lúpicos com envolvimento renal. Fixando-se a especificidade em 90%, a sensibilidade do teste obtida foi de 50%. *Conclusões:* nas condições estudadas, a alta especificidade torna este teste útil como preditor de atividade renal. A dosagem desta quimiocina, utilizando-se de imunoensaio acessível e de fácil realização, contribui no diagnóstico de atividade de nefrite lúpica. Este novo biomarcador, associado a outros parâmetros empregados na prática clínica, constitui um avanço no diagnóstico e pode contribuir para a instituição terapêutica mais precoce e adequada nesses pacientes.

## POR QUE ALGUMAS MULHERES APRESENTAM DENSIDADE MINERAL ÓSSEA ALTA, MESMO APÓS A INSTALAÇÃO DA MENOPAUSA?

Aluna: Maria Guadalupe Barbosa Pippa

Orientador: Prof. Dr. Cristiano A. F. Zerbini

Tese apresentada à Universidade de São Paulo, para obtenção de título de doutor em Reumatologia.

O conceito de densidade mineral óssea alta (DMOAL) é controverso, e valores diferentes de DMO têm sido considerados como "limite" para essa classificação. *Objetivos:* analisar os fatores clínicos e laboratoriais associados à DMOA em mulheres pós-menopausa com 45 anos ou mais. *Metodologia:* foram estudadas 337 mulheres pós-menopausa (180 com DMOAL e 157 grupo-controle). A tecnologia DXA foi usada para medir a DMO e os compartimentos da composição corpórea. O grupo DMOAL tinha que apresentar DMO com valores absolutos  $\geq 1,228 \text{ g/cm}^2$  (L1-L4) e  $\geq 1,006 \text{ g/cm}^2$  (colo do fêmur). Além disso, o T-score deveria ser  $\geq 0,1$  DP (OMS) e o percentil do índice T  $> 100\%$  em todos os sítios (L1, L2, L3, L4, L1-L4), colo do fêmur (CF) *wards*, trocanter e fêmur total (FT). As pacientes que não apresentavam esses critérios foram incluídas no grupo-controle (GC). Utilizando esse mesmo banco de dados, foram estudadas as mesmas variáveis em mulheres com DMOAL, porém, com valor de corte  $>1$  desvio padrão ( $n = 86$ ), e com valor de corte  $>1,5$  desvio padrão ( $n = 53$ ). Todas as voluntárias realizaram testes laboratoriais e responderam ao questionário de Baecke para avaliar atividade física. Modelos de regressão múltipla foram usados para identificar os preditores independentes determinantes de DMOAL. *Resultados:* a média de idade no grupo DMOAL foi de 60 anos (DP = 8,3); peso

77,0 kg (DP = 11,7); altura 1,57 cm (DP = 0,05) e IMC 31,1  $\text{kg/m}^2$  (DP = 4,9). A idade foi estatisticamente menor nas mulheres com DMOAL ( $p < 0,001$ ). O IMC foi maior neste grupo, assim como o peso e altura ( $p < 0,001$ ). Resultado semelhante ocorreu na avaliação da massa magra e massa gorda ( $p < 0,05$ ). A análise das variáveis categóricas mostrou que mulheres não fumantes, que amamentaram, com IMC elevado, menores valores de FSH, maiores valores de estradiol, portadoras de diabetes, e baixos valores de CTX, apresentam percentualmente mais chance de terem DMOAL ( $p < 0,05$ ). A análise de regressão logística múltipla para avaliar os fatores preditores de DMOAL, mostrou os seguintes resultados: as variáveis que influenciaram de forma positiva a DMOAL (DMOCF e DMOLT  $> 1$  desvio padrão) foram idade, fumo e massa magra. Para cada aumento de 1 kg de massa magra, a chance de apresentar DMOAL aumentou em 15%. Ainda, o hábito de não fumar aumentou em 4,21 vezes a chance de ter DMOAL. A massa magra total manteve sua influência positiva na DMO, mesmo quando foi usado um valor de corte (*cut off*)  $\geq 1,5$  DP no colo do fêmur e fêmur proximal, como critério de seleção dessas pacientes com DMOAL. *Conclusões:* a abolição do fumo e a prática de atividades físicas devem ser estimuladas com o objetivo de aumentar e manter a massa óssea.

## TOP 10

### 1. PANCREATITE NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: FREQUÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS – UMA REVISÃO DA COORTE DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO DA HOPKINS

*Pancreatitis in systemic lupus erythematosus: frequency and associated factors- a review of the Hopkins lupus cohort.* Makol A, Petri M. J Rheumatol 2010;37:341-5

A pancreatite é conhecida como uma rara complicação no lúpus eritematoso sistêmico (LES). Seu diagnóstico pode ser feito somente após a exclusão de todas as outras etiologias, mecânicas e tóxicas, de pancreatite, tais como: coledoclitase, álcool, medicamentos, hipertrigliceridemia, hipercalcemia e infecções. Sua etiopatogênese no LES ainda não está totalmente esclarecida, sendo sugeridos diversos mecanismos. A vasculite do trato gastrointestinal é o mecanismo mais frequentemente proposto, resultando na necrose isquêmica do pâncreas. O *Hopkins Lupus Cohort Study*, um estudo prospectivo iniciado em 1987 até 2008, teve como objetivo determinar a frequência de pancreatites relacionadas ao LES. Participaram desse estudo 1.811 pacientes com LES, sendo as manifestações clínicas e laboratoriais encontradas nos pacientes com pancreatite (n=71) comparadas às observadas nos pacientes que não apresentaram o quadro (n= 1.740). A etiologia da pancreatite foi considerada idiopática, e, assim, relacionada ao LES, em 63 pacientes (3,5% dos casos), enquanto os outros 7 casos foram atribuídos às demais causas (2 abuso de álcool, 1 pós-traumático, 1 sepse, 1 coledoclitase, 1 toxicidade por Depakote, e 1 devido à anormalidade anatômica). Segundo o modelo de regressão múltipla adotado, a presença de anemia, psicose, pleurite, gastrite ou hipertrigliceridemia foi associada aos casos de pancreatite atribuídos ao LES. Entretanto, não foi encontrada correlação significativa entre a presença de anticorpos antifosfolípidos e os casos de LES com pancreatite. Conclui-se que, embora rara, a pancreatite atribuída ao LES identifica um subgrupo de pacientes com maior dano de órgão alvo e, consequentemente, alta taxa de mortalidade.

### 2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS INCOMUNS NA GOTA

*Unusual clinical presentations of gout.* Ning TC, Keenan RT. Curr Opin Rheumatol 2010;22:181-7.

A gota é dogmaticamente definida como uma artropatia induzida por cristal que acomete múltiplas articulações. Clinicamente, as crises iniciais caracterizam-se por quadro monoarticular e tipicamente acometem a primeira metatarsofalangeana (MTF) em aproximadamente 50% dos casos. Embora a descrição clássica de artrite gotosa inclua o primeiro MTP, joelhos e tornozelos, este achado não é sempre encontrado na prática diária. Diversos casos, recentemente publicados na literatura, demonstram que a gota pode verdadeiramente acometer qualquer parte do corpo. Esse artigo de revisão tem como objetivo descrever casos atuais de gota, representados por manifestações clínicas raramente observadas nessa artropatia microcristalina. Diversas mutações genéticas, como a deficiência da hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase (HGFRT) e a hiperatividade da fosforribosilpirofosfato (FRPF), podem predispor os pacientes a desenvolverem precocemente a artropatia gotosa. A exposição a metais pesados, como o chumbo, pode resultar na gota saturnina. Pacientes intoxicados por chumbo apresentam alguns sinais antes do acometimento articular, tais como: dor abdominal, neuropatia e insuficiência renal. Outras manifestações atípicas de artropatia gotosa podem ser encontradas quando ocorre o envolvimento axial, cutâneo ou ocular. Sugere-se que o depósito de cristais de monourato não tem limites, sendo este observado no pâncreas, valvas cardíacas e, como nódulo único, na mama. Conclui-se que estas manifestações incomuns da gota devam ser sempre consideradas como diagnóstico diferencial, com a finalidade de instituir rapidamente o tratamento mais adequado.

### 3. LINFOMA NOS PACIENTES TRATADOS COM ANTI-TNF: RESULTADOS DO 3º ANO DO REGISTRO FRANCÊS PROSPECTIVO RATIO

*Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry.* Mariette X, Tubach F, Bagheri H, et al. *Ann Rheum Dis* 2010;69:400-8.

O risco de linfoma é maior em diversas doenças autoimunes sistêmicas, principalmente na síndrome de Sjögren (SS), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatoide (AR). Na AR, o risco de linfoma não Hodgkin (LNH) é duas vezes maior, e, no linfoma de Hodgkin (LH), três vezes. Até o momento, a atividade inflamatória presente na AR é considerada o principal fator de risco para linfoma devido ao estímulo contínuo das células B. Recentemente, o efeito imunorregulador dos anti-TNFs tornou-se alvo de preocupação quanto ao aumento do risco de linfoma nos pacientes com AR. A finalidade desse estudo foi descrever os casos de linfoma associados com a terapia anti-TNF, identificar os fatores de risco, estimar a incidência e comparar os riscos entre os diferentes anti-TNFs. O registro francês prospectivo Ratio (Research Axiated on Tolerance of biOtherapies) compilou todos os casos de linfoma entre os pacientes em uso de anti-TNF, durante o período de 2004 a 2006, independente de sua indicação. A análise de caso-controle foi realizada, incluindo-se dois grupos controles tratados com anti-TNF e um estudo como referência da incidência de linfoma na população francesa. Foram incluídos 38 casos de linfoma, sendo 31 casos de LNH, cinco de LH e dois de linfoma de Hodgkin-like. O vírus Epstein-Barr foi detectado nos casos de linfoma de Hodgkin-like, três casos de LH e um de LNH. Pacientes em uso de adalimumabe ou infliximabe tiveram maior risco que os pacientes tratados com etanercepte: a razão de incidência foi de 4,7 (1,3-17,7) e 4,1 (1,4-12,5) *versus* 0,9 (0,4-1,8), respectivamente. A exposição ao adalimumabe ou infliximabe *versus* etanercepte foi um fator de risco independente para linfoma no estudo caso-controle: risco relativo de 4,7 (1,3-17,7) e 4,1 (1,4-12,5), respectivamente. A incidência de linfoma, pareada por sexo e idade, foi de 42,1 para cada 100 mil pacientes/ano. Observou-se o aumento do risco de linfoma em duas a três vezes nos pacientes em tratamento com anti-TNF, sendo este semelhante ao encontrado em pacientes com doença inflamatória grave. Os autores

concluem que alguns linfomas associados ao uso de imunossupressores podem ocorrer e seu risco é superior no caso da terapia com anticorpo monoclonal.

#### 4. O ANTICORPO ANTIVIMENTINA CITRULINADA MUTADA TEM VALOR ADICIONAL COMO MARCADOR SOROLÓGICO NA INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA E NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE? UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

*Does anti-mutated citrullinated vimentin have additional value as a serological marker in the diagnostic and prognostic investigation of patients with rheumatoid arthritis? A systematic review.* Luime JJ, Colin EM, Hazes JMW, Lubberts E. *Ann Rheum Dis* 2010;69:337-44.

A rápida intervenção na artrite reumatoide (AR) melhora substancialmente seu prognóstico, incitando a necessidade de seu diagnóstico precoce. Neste caso, os marcadores sorológicos desempenham um importante papel na detecção da AR. O fator reumatoide (FR) e o anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) são geralmente marcadores fundamentais na investigação diagnóstica de pacientes com artrite. O teste para anticorpo antivimentina citrulinada mutada (anti-MCV) foi recentemente desenvolvido por Bang et al. Estudos prévios sugerem que a vimentina citrulinada (VC) seja um dos primeiros anticorpos a surgir no início da doença, sendo este mais sensível que os anticorpos anti-CCP sintéticos. Esse artigo de revisão, baseado nos princípios da revisão sistemática Cochrane, teve como objetivo avaliar o valor diagnóstico e prognóstico do anti-MCV na AR, considerando-se a sorologia até então disponível. Estudos foram identificados no banco de dados Medline por meio do Pubmed, no período entre 1966 a 2008, utilizando-se como termo principal anti-MCV, anti-Sa, anti-CCP e artrite/artropatias. Dos 14 estudos elegíveis, 11 incluíram dados relacionados ao diagnóstico e três referentes ao prognóstico. Nenhum estudo avaliou o anti-MCV como teste adicional aos testes sorológicos já disponíveis, FR e anti-CCP. Dez estudos caso-controle, que avaliaram o diagnóstico de AR utilizando o mesmo *kit* anti-MCV, demonstraram a sensibilidade de 0,64-0,84 e a especificidade de 0,79-0,96. Neste caso, igualou-se ao desempenho do



anti-CCP. A análise do anti-MCV em relação ao prognóstico foi limitada devido às diversas metodologias e análises estatísticas empregadas. Trabalhos individuais demonstraram moderada associação entre anti-MCV e a progressão radiológica observada na AR. Os autores concluem que a heterogeneidade do estudo, escolha da população estudada e limitações metodológicas limitaram as conclusões sobre o verdadeiro valor do teste anti-MCV, tanto diagnóstico como prognóstico. Evidência observada em estudos caso-controle, que avaliaram o diagnóstico sugerem que o anti-MCV pode ser uma alternativa do anti-CCP.

## 5. HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO DO PAPILOMA VÍRUS CERVICAL NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO – ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO

*Natural history of cervical papilloma virus infection in systemic lupus erythematosus- a prospective cohort study.* Tam L, Chan PKS, Ho SC, et al. J Rheumatol 2010;37:330-40

O objetivo do estudo foi determinar a incidência, prevalência acumulada, persistência e eliminação da infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), e analisar os fatores de risco para aquisição e persistência da infecção pelo HPV. Foram incluídos 144 pacientes com LES, avaliados a cada seis meses até completarem três anos de seguimento. Em cada visita, a avaliação clínica e os testes de DNA-HPV e Papanicolaou foram realizados. Após três anos de estudo, a prevalência acumulada da infecção pelo HPV aumentou significativamente (12,5% no início do estudo para 25% após três anos;  $p=0,006$ ). Considerando-se a infecção específica por HPV, 18,8% pacientes sofreram 68 infecções incidentes. A prevalência acumulada de infecção pelo HPV de alto risco aumentou significativamente (11,1% no início do estudo para 20,8% após três anos;  $p=0,02$ ), assim como a infecção múltipla por HPV (6,9% no início do estudo para 16,7% após três anos;  $p=0,009$ ). Cerca da metade (33/68 casos, 48,5%) das infecções incidentes persistiram por mais de seis meses. Aproximadamente 90,6% dos casos de infecção preexistente e 14,7% das infecções incidentes desapareceram. Fatores de risco independente associados à infecção incidente de

HPV incluíram a idade no primeiro intercuro sexual ( $p=0,025$ ) e o escore inicial do SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*)  $\geq 1$  ( $p=0,038$ ). Os autores sugerem que a elevada frequência de infecção persistente por HPV, especialmente a infecção múltipla e de alto risco, pode explicar o porquê das lesões escamosas intraepiteliais ocorrerem frequentemente nos pacientes com LES. Por final, os pacientes em processo inflamatório intenso possuem maior risco de adquirir a infecção por HPV.

## 6. MONITORIZAÇÃO DA ENTESITE DO AQUILEU NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE DURANTE A TERAPIA COM ANTI-TNF: UM ESTUDO DE ULTRASSOM

*Monitoring Achilles enthesitis in ankylosing spondylitis during TNF- $\alpha$  antagonist therapy: an ultrasound study.* Aydin SZ, Karadag O, Filippucci E, et al. Rheumatology 2010;49: 578-82

As entesites são consideradas lesões primárias na espondilite anquilosante (EA), e a avaliação dos efeitos terapêuticos, por meio de exames de imagens, é ainda bastante limitada. A proposta desse estudo, então, foi investigar o papel potencial do ultrassom (US) na detecção de lesões precoces do tendão de Aquiles e na resposta aos anti-TNFs em pacientes com EA. Dessa forma, 43 pacientes com doença ativa (axial e/ou periférica) e com indicação de terapia anti-TNF foram submetidos a exames ultrassonográficos do tendão de Aquiles e da bursa retrocalcânea antes do início do tratamento e com dois meses. Além disso, o exame físico, o Basdai e as provas inflamatórias foram, também, procedidos. Em relação ao US, três escores foram usados para cada paciente: (1) vascularização (tendão, bursa e êntese); (2) espessamento (tendão e êntese) e efusão da bursa; (3) soma dos escores anteriores. No *baseline* somente 26,2% dos pacientes tinham entesite e bursite ao exame físico, ao passo que 83% apresentaram os escores ultrassonográficos (2) elevados e esses últimos foram reduzidos de forma significativa com dois meses de tratamento. Apesar de várias limitações, o trabalho sugere que o US pode ser um instrumento adicional e potencialmente útil na detecção de entesite do Aquileu e na monitorização da resposta terapêutica em pacientes com EA.

## 7. O TRATAMENTO COM ANTIMALÁRICOS PODE TER UM EFEITO TEMPO-DEPENDENTE NA SOBREVIVÊNCIA DO LÚPUS. DADOS DE UMA COORTE DE INSERÇÃO LATINO-AMERICANA MULTINACIONAL

*Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival. Data from a multinational latin american inception cohort.* Shinjo SK, Bonfá E, Wojdyla D, et al. *Arthritis Rheum* 2010;62:855-62

O aumento da expectativa de vida dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) tem sido atribuído, principalmente, ao diagnóstico mais precoce e a melhores opções de tratamento de suporte. Os antimaláricos, também, parecem contribuir para a melhora da sobrevivência, de acordo com trabalhos prévios. O Gladel (Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus), um estudo de coorte multiétnico iniciado em 1997, investigou o benefício dos antimaláricos na sobrevivência de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). Assim, os 1.480 pacientes analisados foram divididos em dois grupos: com antimaláricos (cloro ou hidroxiquina  $\geq 6$  meses) e sem essa classe de drogas (cloro ou hidroxiquina  $< 6$  meses ou nenhuma exposição prévia). Além disso, as causas de morte foram classificadas, de forma isolada ou em combinação, em doença ativa, infecção, complicações cardiovasculares, trombose, malignidades, desconhecida e outras. A maioria dos pacientes estava tomando antimaláricos (77%) havia pelo menos dois anos (81,1%). O uso dessas drogas foi associado a uma redução de 38% na taxa de mortalidade (*hazard ratio* 0,62, 95% CI 0,39-0,99). Vale ressaltar que poucas mortes ocorreram nas várias categorias examinadas, e, portanto, um claro efeito protetor dessas drogas no risco de complicações cardiovasculares, de eventos trombóticos e de malignidades não foi observado. Entretanto, os achados desse estudo, juntamente com os de publicações prévias, sugerem que o tratamento com os antimaláricos deveria ser recomendado para todos os pacientes com LES, independentemente das manifestações clínicas ou da duração da doença.

## 8. CONFIABILIDADE DA DERMATOSCOPIA NA AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM FENÔMENO DE RAYNAUD

*Reliability of dermoscopy in the assessment of patients with Raynaud's phenomenon.* Moore TL, Roberts C, Murray AK, et al. *Rheumatology* 2010;49:542-7

A capilaroscopia periungueal (CPU) é uma técnica bem estabelecida para avaliar pacientes com fenômeno de Raynaud. As anormalidades observadas, particularmente alargamento capilar e desvascularização, são altamente preditivas de esclerose sistêmica ou de distúrbios do espectro da esclerodermia. Poucos reumatologistas, porém, têm acesso ao estereomicroscópio, em parte, devido ao custo elevado e ao fato de não ser um equipamento portátil. O dermatoscópio, relativamente barato e de fácil transporte, poderia ser um instrumento útil. Assim, a proposta desse estudo foi estimar a variabilidade intra e interobservador da dermatoscopia entre reumatologistas com pouca ou nenhuma experiência com essa técnica. O exame com o dermatoscópio foi realizado em todos os leitos ungueais de 16 pacientes (saudáveis e com anormalidades variáveis à capilaroscopia). As 160 imagens obtidas foram parcialmente duplicadas e colocadas na forma de apresentação em PowerPoint. Cada um dos 28 reumatologistas graduaram os slides numa escala de 0 a 3 (normal, suspeito/anormal leve, definitivamente anormal, capilares grosseiramente anormais e não classificável). A confiabilidade intra e interobservador foi considerada relativamente boa, sugerindo que, com pouco treinamento, a dermatoscopia pode ser uma técnica útil na identificação de distorções de capilares ou de doenças do tecido conectivo, embora pesquisas adicionais sejam necessárias para avaliar a sensibilidade e especificidade comparativamente à capilaroscopia.

## 9. SEGURANÇA A LONGO PRAZO DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE RECEBENDO RITUXIMABE EM ENSAIOS CLÍNICOS

*Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials.* Vollenhoven RF Van, Emery P, Bingham CO, et al. *J Rheum* 2010;37:558-66

O objetivo desse estudo foi avaliar o perfil de segurança a longo prazo do rituximabe no tratamento da

artrite reumatoide (AR) de um programa internacional de ensaios clínicos. Assim, 2.578 pacientes (refratários previamente ao metotrexato e/ou anti-TNFs) que receberam pelo menos um curso de rituximabe (e no máximo cinco) foram analisados, considerando, particularmente, eventos adversos associados à depleção de células B e de interesse especial para pacientes com AR. As reações infusionais foram os eventos adversos mais frequentes, principalmente no primeiro curso, mas houve uma diminuição significativa com as sucessivas administrações dessa droga. Em relação à infecção, a reativação viral é uma preocupação em imunodeprimidos, e um caso de encefalopatia multifocal progressiva foi relatado em um paciente que desenvolveu um tumor maligno de orofaringe e que tinha sido submetido a quimio e radioterapia previamente. A taxa de infecções por herpes-zóster foi similar a outras populações com AR. Além disso, não houve nenhum caso de tuberculose. A idade mais avançada e o uso de corticoide foram considerados preditores de baixos níveis sustentados de Ig G, mas não houve um acréscimo, estatisticamente significativo, na taxa de infecções sérias nesse subgrupo de pacientes. Com relação às manifestações cardiovasculares, o infarto do miocárdio foi o evento mais comum, embora seja uma observação consistente com estudos epidemiológicos de pacientes com AR. Por outro lado, nenhum padrão identificável de malignidades foi observado, sendo relatado um caso de linfoma não Hodgkin. Entretanto, pacientes com AR têm uma maior incidência de linfomas quando comparados com a população geral. Assim, apesar de algumas limitações, essa análise mostrou uma boa tolerância com os múltiplos cursos de rituximabe, mas, como a AR, como qualquer outra doença crônica, requer tratamento por tempo indeterminado, e vigilância continuada é necessária para manter a segurança desses pacientes.

## 10. CAUSAS E FATORES PREDITORES DE MORTALIDADE NUMA COORTE DE PACIENTES COM CRIOGLOBULINEMIA ASSOCIADA À HEPATITE C E TRATADA COM TERAPIA ANTIVIRAL

*Causes and predictive factors of mortality in a cohort of patients with hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis treated with antiviral therapy.* Landau D, Scerra S, Sene D, et al. J Rheumatol 2010;37:615-21

A crioglobulinemia mista (CM) associada à hepatite C apresenta mortalidade elevada e, tradicionalmente, o envolvimento renal e a idade mais avançada são os fatores considerados mais implicados. Atualmente, além dos imunossupressores, terapias antivirais efetivas estão disponíveis, como, mais recentemente, a combinação de PEG-interferon e ribavirina. Então, a proposta desse trabalho foi reavaliar as causas de morte bem como os fatores prognósticos na era dessas novas opções terapêuticas. Os prontuários de 85 pacientes com CM associada à hepatite C foram revisados (1990-2006) e analisou-se, comparativamente, os 23 pacientes que tinham falecido e os 62 que estavam vivos. A principal causa de morte foi infecção (34,7%), principalmente pneumonia, peritonite (relacionada ao catéter de diálise) e abscesso cutâneo. Em seguida, hepatopatia (30,4%), particularmente cirrose e carcinoma hepatocelular, e doença cardiovascular (17,4%). Ao contrário dos estudos anteriores, a doença renal contribuiu menos com o número de óbitos, embora continue sendo um importante fator prognóstico negativo, mas menos agora, do que as drogas imunossupressoras. Já a redução na carga viral foi associada à diminuição da mortalidade. Portanto, apesar das inúmeras limitações, esse trabalho chama a atenção para a mudança do padrão das causas de morte e fatores prognósticos dessa grave vasculite, recomendando especial atenção para as infecções e o uso de imunossupressores.

# INFECÇÕES ASSOCIADAS AO USO DE ANTAGONISTAS DO TNF-ALFA

ARTUR TIMERMAN

Mestre em Infectologia pela USP; chefe do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Complexo Hospitalar Prof. Edmundo Vasconcelos; médico do Instituto Dante Pazzanese de São Paulo. E-mail: artur.timerman@globo.com

Os antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) constituem-se indubitavelmente um dos maiores avanços na abordagem terapêutica das afecções inflamatórias evidenciadas no campo da reumatologia, gastroenterologia e dermatologia. Essas drogas, aprovadas para uso humano em 1998 pelo FDA americano, mudaram o transcurso evolutivo de doenças tais como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn e retocolite ulcerativa) e psoríase; o benefício aos pacientes é notório, sendo disponível extensa consubstanciação bibliográfica denotando a expressiva melhoria na qualidade de vida e no prognóstico de pacientes com essas patologias.

Estão disponíveis para uso clínico atualmente três inibidores dessa citocina: etanercepte, infliximabe e adalimumabe. Cada um deles possui mecanismo de ação característico, assim como propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas peculiares e, por conseguinte, apresentam diferentes indicações, e se associam a perfis de segurança próprios. O conhecimento desses perfis de segurança é essencial para o correto emprego dessas drogas, que vêm sendo empregadas cada vez mais extensivamente, representando, segundo dados recentes, os fármacos cujas vendas mais vêm se incrementando na indústria farmacêutica.

Destarte, torna-se essencial termos conhecimento das complicações infecciosas associadas a seu emprego, para que possamos aprimorar o manuseio diagnóstico e terapêutico.

Em meta-análise recém-publicada (Bongartz et al., *Jama* 2006;295:2275-85) evidenciou-se elevação na ocorrência de infecções graves em pacientes com ar-

trite reumatoide submetidos a tratamento com o uso de anticorpos monoclonais anti-TNF-alfa (OR: 2,0; IC 95% de 1,3-3,1).

Deve-se ressaltar que a avaliação do risco infeccioso em pacientes portadores das patologias acima mencionadas é muitas vezes dificultada pelo elevado número de complicações infecciosas advindas da própria doença de base, assim como de outros tratamentos empregados em seu manuseio; devemos lembrar que o uso de corticosteroides e metotrexato é muito frequente nesses pacientes. Publicações recentes demonstraram que a taxa de infecção nesses pacientes se situa entre 50 e 62 casos para cada mil pessoas-ano de exposição. Essas mesmas publicações evidenciam que as principais ocorrências infecciosas são do trato respiratório (superior e inferior), urinário, cutâneas e de partes moles, assim como as infecções pós-cirúrgicas.

Observações mais recentes têm demonstrado que é discutível o incremento no risco de complicações infecciosas associadas ao emprego de inibidores de TNF-alfa quando se leva a efeito análise comparativa em relação às drogas denominadas modificadoras da evolução das doenças reumatológicas; assim, enquanto com o emprego dessas últimas a taxa de infecção observada é de 41,4 para mil pessoas-ano de exposição, em relação aos inibidores de TNF-alfa esses números são respectivamente de 51,3 – 51,9 e 55,2 para o etanercepte, adalimumabe e infliximabe.

Por outro lado, quando se leva em consideração somente as infecções causadas por microorganismos parasitas intracelulares obrigatórios, onde a resposta inflamatória induzida gera formação de granulomas (em

cuja gênese é fundamental a participação do TNF-alfa), como o são as doenças causadas por micobactérias, *Listeria* e *Salmonella*, evidencia-se ocorrência exclusivamente nos pacientes submetidos a tratamento com inibidores do TNF-alfa.

A tuberculose é a complicação infecciosa mais temida e frequente em pacientes tratados com inibidores do TNF-alfa; sabe-se que, além de frequente, a tuberculose apresenta manifestações clínicas peculiares nesses pacientes, sendo que 50% dos casos de tuberculose são extrapulmonares. Nos Estados Unidos, a incidência de tuberculose em pacientes submetidos a tratamento com antagonistas do TNF-alfa é de 24,4 casos para 100 mil pacientes tratados. Sabendo-se da grande diferença da prevalência de infecção tubercu-

losa assintomática entre os Estados Unidos e o Brasil, supõe-se que aqui essa incidência seja maior; os dados, porém, ainda não estão disponíveis.

Esses dados devem levar em consideração que a maior parte dos casos de tuberculose nesses pacientes representa reativação de infecção latente. Por conseguinte, é obrigatória a pesquisa de infecção tuberculosa latente em qualquer paciente no qual se planeje iniciar terapêutica com antagonistas do TNF-alfa.

Como conclusão, ressaltamos ser essencial o conhecimento das complicações infecciosas associadas ao emprego dos inibidores do TNF-alfa, para que os pacientes possam se beneficiar ainda mais do emprego de agentes que vêm apresentando crescente e fundamental importância na prática clínica.



## “ERRAR É HUMANO”

Analisando do ponto de vista estritamente técnico, e levando em consideração uma “superética” à qual estamos submetidos, nós, médicos, não deveríamos errar nunca. Entretanto, na prática, sabemos que somos frágeis e sujeitos a erro, por nossa própria natureza humana.

Rabbi Moshe Ben Maimon, também conhecido como Maimônides, filósofo, pensador, médico e rabino que viveu entre os anos de 1135 a 1204, acreditava que, para a obtenção da perfeição humana, seria necessária a eliminação do erro. Até o presente momento, não temos evidências de que tal condição tenha sido atingida, ou seja, todos cometemos erros em maior ou menor escala. O importante é estarmos alertas à detecção de suas causas visando a minimizá-las.

Nós, médicos, estamos sujeitos a errar por diversos motivos, em alguns casos por insuficiência de conhecimento, em outros, por agir afoitamente, ou, ainda, por não valorizar dados objetivos e subjetivos que nossos pacientes possam apresentar.

Estudos demonstram que cerca de 15% dos pacientes atendidos em serviços de pronto-socorro têm no momento de seu primeiro atendimento um diagnóstico incorreto. A Fundação Oswaldo Cruz, em estudo realizado nos três maiores hospitais do Rio de Janeiro, chegou à conclusão que cerca de 66% dos pacientes apresentavam, durante seu seguimento, ao menos um erro em diagnóstico ou em terapia. Muitas vezes, vemo-nos apegados ao primeiro diagnóstico; situação essa que pode levar à perpetuação do erro durante longos períodos e até durante anos. Esse engano, em alguns casos, somente é descoberto por ocasião do óbito do paciente e a eventual realização da autópsia.

Para Osler, a medicina é “a ciência do incerto e a arte da probabilidade”. A história revela que, principalmente a partir da segunda metade do século passado, com os avanços ocorridos, houve uma grande transformação dos procedimentos médicos, que se tornaram mais eficazes. O aumento da eficácia, porém, foi proporcionalmente

acompanhado de procedimentos cada vez mais invasivos, que tornaram a medicina mais agressiva e, consequentemente, menos inócua.

No momento atual, o cenário é extremamente complexo. É evidente a deterioração da relação médico-paciente, sendo os médicos pressionados por diversos fatores. A necessidade constante de se atualizar é incompatível com a sobrecarga extrema de trabalho e há uma enorme pressão por parte daqueles que fazem a intermediação da medicina visando apenas ao lucro. Esses fatores aumentam nossa possibilidade de errar.

Algumas atitudes podem minimizar a ocorrência do erro. A primeira delas é dar a máxima atenção às queixas dos pacientes, ouvindo-os com calma e explicando de forma clara e compreensível as hipóteses diagnósticas, a confirmação do diagnóstico, os exames necessários para tanto, bem como a terapêutica a ser instituída. Além disso, a elaboração do prontuário de maneira clara e completa, que possibilite o seu entendimento por outros colegas e membros da equipe multidisciplinar, é um fator que diminui consideravelmente a possibilidade de erro.

Faz-se necessário ainda assumirmos nossas limitações, não só aceitando opiniões de outros colegas, mas também, quando necessário, encaminhando o paciente para uma avaliação por outro profissional ou, até, para tratamento em um centro com maior capacidade de resolução.

A pretensão de não errar talvez seja o maior erro que se possa cometer.

Para finalizar, seria maravilhoso se pudéssemos seguir as sábias palavras de Maimônides: “O médico, para bem avaliar o paciente, deve dedicar uma hora de seu tempo, dez minutos para auscultar o corpo e cinquenta para ouvir a alma”.

MARCO TADEU MOREIRA DE MORAES

*Conselheiro do Cremesp e membro da  
Comissão de Ética Médica e Defesa Profissional da SPR*

## Actonel® 150mg: a terapia mensal de ação rápida e eficácia multi-sítio no tratamento da osteoporose<sup>(1-3,5,6)</sup>

**Contraindicação:** ACTONEL® 150 mg está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.

**Interações Medicamentosas:** A ingestão concomitante de medicamentos contendo cátions polivalentes irá interferir na absorção de ACTONEL® 150 mg.

**ACTONEL 150 mg Uma Vez Ao Mês** (risedronato sódico). **Indicações:** tratamento da osteoporose em mulheres no período pós-menopausa com aumento no risco de fraturas. **Contraindicações:** hipersensibilidade ao risedronato sódico ou a qualquer componente da fórmula, hipocalcemia, gravidez e lactação e insuficiência renal severa ("clearance" de creatinina < 30 mL/min), pacientes com incapacidade de sentar ou ficar em pé por pelo menos 30 minutos. **Reações Adversas:** dor de cabeça, constipação, dispepsia, náusea, dor abdominal, diarreia, gastrite, esofagite, disfagia, duodenite, úlcera esofágica, glossite, estenose esofágica, dor musculoesquelética. Em alguns pacientes, diminuições precoces, transitórias, assintomáticas e leves dos níveis de fosfato e cálcio séricos. Raramente observou-se anormalidade nos testes de função hepática. Muito raramente foram observadas desordens cutâneas e subcutâneas, como angioedema, rachaduras generalizadas, reações bolhosas, Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidermal tóxica, irite, uveíte, osteonecrose de mandíbula, reações anafiláticas. **Interações Medicamentosas:** A ingestão concomitante de medicamentos contendo cátions polivalentes irá interferir na absorção do risedronato. Pode ser usado concomitantemente com terapia de reposição hormonal. O uso concomitante com antiácidos pode reduzir a absorção do risedronato sódico. **Posologia e Modo de Usar:** A dose recomendada nos adultos é de 1 comprimido de ACTONEL® 150 mg, por via oral, uma vez ao mês. O comprimido deve ser tomado no mesmo dia de cada mês. Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve a moderada. O uso do risedronato sódico é contra-indicado em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina menor que 30 mL/min.) Não devem ser tomados dois comprimidos na mesma semana. **USO ADULTO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** MS nº: 1. 1300.0269. Farm. Resp. Antonia A. Oliveira CRF-SP nº 5854. Data de Revisão: 10/06/2009. **Para maiores informações antes de sua prescrição, favor leia a bula completa do produto.**

BR RIS 09.11.02

### SE PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:** 1) Harris ST, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA. 1999 Oct;282(14):1344-52. 2) Roux C, et al. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. Curr Med Res Opin. 2004 Apr;20(4):433-9. 3) Harrington JT, et al. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2004 Feb;74(2):129-35. 4) Bula do produto. 5) Delmas PD, et al. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Bone. 2008 Jan;42(1):36-42. 6) McClung MR, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med. 2001 Feb;344(5):333-40.



Av. Major Sylvio de Magalhães Padilha, 5.200 - Ed. Atlanta  
São Paulo - SP - CEP 05693-000

**sanofi aventis**  
O essencial é a saúde

## SERVIÇO DE REUMATOLOGIA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE MARÍLIA



Vista parcial da Faculdade de Medicina de Marília, SP.

A Faculdade de Medicina de Marília foi criada por uma lei estadual em 1966. Para que pudesse ser instalada, foi necessária uma lei municipal criando uma fundação mantenedora que possibilitou o início de suas atividades em 1967. Em 1970, já no quarto ano, foi desenvolvido o Curso de Reumatologia, sob a responsabilidade do professor Wilson Cossermeli, titular da disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da USP, que se repetiu também em 1971.

A partir de 1972, o Dr. César Emile Baaklini assumiu a disciplina de Reumatologia com o apoio e respaldo do Professor Wilson Cossemeli e de seu serviço. Nesse ano, iniciou-se também o ambulatório de Reumatologia, que funcionava uma vez por semana. Nos anos seguintes, houve um aumento significativo na demanda de pacientes reumatológicos com a abertura de novos ambulatórios. Nesse período, tivemos o apoio do serviço do Professor William Chahade, chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual, bem como do serviço do professor Adil Samara, titular da Reumatologia da Unicamp, os quais muito contribuíram para o desenvolvimento da disciplina.

Em 1984, o Dr. César Emile Baaklini iniciou mestrado em Reumatologia no serviço do saudoso Professor Edgar

Atra, titular da Unifesp, que muito ajudou na consolidação de uma relação muito profícua com essa instituição.

Nesse mesmo ano tivemos a incorporação à disciplina do Dr. Tarcísio Adilson Ribeiro Machado, tornando o serviço mais efetivo e organizado.

Em 1994, a faculdade foi estadualizada, estando hoje ligada à Secretaria de Ensino Superior.

Em 1997, houve a implantação do novo currículo – Ensino Baseado em Problemas, com ênfase nas atividades práticas (rede básica, ambulatório e hospital), centrada no estudante, voltado para as necessidades de saúde da comunidade. Essa nova abordagem levou ao crescimento e melhoria dos serviços.

Em 2005, foi aprovada a residência de Reumatologia com uma vaga, que se iniciou em 2006. Em 2008-2009, houve um descredenciamento da residência, que voltou, agora em 2010, com duas vagas.

Em meados de 2007, veio para o nosso serviço o Dr. Marcos Renato de Assis, fisiatra e reumatologista completando o nosso grupo.

Atualmente contamos também com a participação, como voluntários, da Dra. Franciany Cunha Peregrino Rodrigues, nossa ex-residente, e do Dr. Igor Thiago Xavier Interliche, ex-residente do Serviço de Reumatologia da PUC de Campinas.

Atualmente, o serviço está organizado da seguinte maneira:

1) *Atividade na graduação*

Participação dos docentes na construção das Unidades Sistematizadas do primeiro ao quarto anos, e como tutores.

2) *Atividades práticas*

a) Hospitais: HCI, HCII, HCIII e Hospital Regional de Assis

b) Atividades ambulatoriais

Segunda-feira	Manhã	Fibromialgia
		Osteoartrite
		Osteoporose
	Tarde	Lúpus Eritematoso Sistêmico
Terça-feira	Manhã	Reunião de discussão de casos
	Tarde	Geral – Didático
Quarta-feira	Manhã	Artrite Reumatoide
	Tarde	Geral – Hospital Regional de Assis
Quinta-feira	Manhã	Geral – Hospital Regional de Assis
	Tarde	Espondiloartropatias
		Microcristalinas
Sexta-feira	Manhã	Reumatologia Infantil
	Tarde	Geral – Didático

Os residentes do segundo ano de Clínica Médica fazem estágio de 60 dias na disciplina.



Dr. Tarcisio Machado.



Dr. Cesar Baakline.

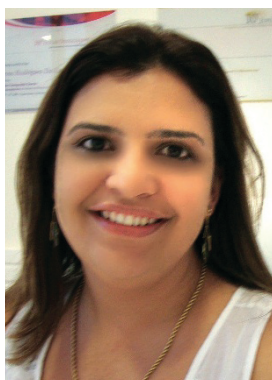


## A REALIZAÇÃO DO ULTRASSOM PELO REUMATOLOGISTA DENTRO DE SEU CONSULTÓRIO

Com a desvalorização do médico clínico e sua baixíssima e por vezes aviltante remuneração, os reumatologistas buscam novas formas de agregar valor a seu consultório.

A *RPR* trará uma série de entrevistas com colegas que buscam a otimização de seu trabalho, por meio da realização de procedimentos auxiliares ou complementares a sua atuação clínica.

Neste número, discutiremos sobre a realização do ultrassom pelo próprio reumatologista, dentro de seu consultório. Entrevistamos duas das mais experientes reumatologistas, com excelente formação em ultrassom, para abrir novos horizontes em nossa prática do dia a dia.



DRA. KARINE RODRIGUES DA LUZ

- Graduação: Universidade Católica de Pelotas, RS.
- Especialização: Reumatologia pela Universidade Federal de São Paulo, SP.
- Títulos de especialista: Clínica Médica e Reumatologia.
- Mestrado em Reumatologia pela Universidade Federal de São Paulo.
- Doutorado em andamento em Reumatologia na Universidade Federal de São Paulo.
- Estágio em Ultrassom Musculoesquelético na Leeds Metropolitan University, Leeds, Inglaterra.
- Estágio em Ultrassom Musculoesquelético na Università Politecnica delle Marche, Ancona, Itália.



DRA. RITA FURTADO

- Graduação: Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), RN.
- Residência médica: Clínica Médica e Reumatologia pela Universidade Federal de São Paulo, SP.
- Especialização: Medicina Física e Reabilitação (Fisiatria) pela Universidade Federal de São Paulo.
- Títulos de especialista: Reumatologia e Medicina Física e Reabilitação (Fisiatria).
- Mestrado em Reumatologia pela Universidade Federal de São Paulo.
- Doutorado em Reabilitação em Reumatologia pela Universidade Federal de São Paulo.
- Estágio em Reumatologia Intervencionista e Ultrassonografia em Reumatologia no Hospital Cochin, Paris, França.
- Estágio em Ultrassonografia Musculoesquelética no Instituto Dexeus, Barcelona, Espanha.
- Assistente doutora da Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo.



**Revista Paulista de Reumatologia:** Qual é a aplicabilidade do ultrassom (USG) dentro do consultório do reumatologista?

**Dra. Karine Luz:** Nos últimos anos, ocorreram muitos avanços na reumatologia, como o surgimento da terapia biológica, e uma diversidade de exames laboratoriais e de imagem. O USG tornou-se relevante, sendo atualmente um exame que faz parte da prática clínica em diversos países da Europa.

Sabemos que a detecção de sinovite é essencial para o tratamento da artrite reumatoide. O USG permite a detecção de sinovites subclínicas, não somente em articulações de difícil acesso ao exame físico, como glenoumerais e coxofemorais, mas também em pequenas articulações das mãos e dos pés, sendo possivelmente considerado um dos critérios para o diagnóstico da artrite reumatoide inicial.

O USG também apresenta vantagem em relação ao exame clínico na diferenciação entre sinovites, derrames articulares e comprometimentos periarticulares como tenossinovites/paratendinites, o que acredito ser de muita utilidade na prática clínica para a tomada diagnóstica e decisão terapêutica.

Outra importante aplicação do USG é na avaliação do dano articular com a identificação de erosões ósseas, sendo essa indicação já bem estabelecida na literatura como uma vantagem em relação à radiografia convencional. Além de alterações ósseas, a avaliação do dano da cartilagem articular em pequenas articulações também é uma área interessante de avaliação durante o exame de USG em mãos reumatoides. Dessa forma, o USG torna-se um exame importante na consulta de pacientes acometidos com a doença, pois, além do diagnóstico preciso e precoce de alterações inflamatórias e do dano articular, o monitoramento da doença e do tratamento torna-se mais eficiente.

Além das utilizações do USG para a avaliação do paciente reumatoide, é recente a importância do USG no diagnóstico de entesites periféricas.

O USG também pode ser utilizado para guiar procedimentos, demonstrando efetividade na intervenção de articulações profundas de difícil acesso, como articulação coxofemoral e glenoumeral. Além disso, é importante em procedimentos periarticulares como tendinites, tenossinovites e bursites.

Por minha experiência, as intervenções guiadas por USG no consultório promovem uma melhor aceitação

por parte do paciente, logo que ele consegue visualizar o procedimento.

Outras aplicações do USG já estão sendo realizadas na Europa, em particular na Itália, Alemanha e Inglaterra, onde a avaliação da osteoartrite de joelhos, da pele na esclerodermia e das vasculites de grandes vasos são práticas diferenciadas. Portanto, além dos já conhecidos benefícios, outras aplicações do USG podem ser futuramente inseridas na prática reumatológica do consultório.

**Dra. Rita Furtado:** Como em várias especialidades clínicas, e mesmo em algumas cirúrgicas, o USG tem sido utilizado como propedêutica armada no auxílio da prática diária. Especialidades como a ginecologia-obstetrícia e a mastologia, apenas para citar exemplos, utilizam essa ferramenta no seu dia a dia como método diagnóstico e terapêutico.

Na reumatologia, o USG tem múltiplas utilidades. Como extensão do exame físico, auxilia o diagnóstico de sinovites subclínicas; o exame de articulações profundas como, por exemplo, o quadril (coxofemoral e região peritrocantérica) e o ombro (glenoumeral e região subacromial); a diferenciação entre sinovite e tenossinovite; e a confirmação (e grau de inflamação) das periartrites. Provavelmente será um instrumento cada vez mais importante na otimização do diagnóstico da artrite reumatoide inicial, inclusive quanto aos novos critérios diagnósticos para artrite reumatoide. Já é evidência científica a precocidade do USG em relação ao exame físico na detecção de sinovite, assim como em relação à radiografia convencional na detecção de erosões ósseas.

Como auxílio terapêutico o USG pode guiar procedimentos como punções diagnósticas e infiltrações de articulações de difícil acesso (glenoumeral, coxofemoral, sacroilíaca, interapofisárias, articulações do médio-pé e retro-pé, por exemplo), infiltrações periarticulares e biópsias sinoviais. Existe evidência científica de que o USG aumenta a acurácia de punções intra-articulares. No entanto, ainda há controvérsia na literatura quando o assunto é o aumento da efetividade terapêutica das infiltrações intra e periarticulares guiadas por USG (*versus* às cegas).

Como monitorização terapêutica em época de tratamento precoce e agressivo de enfermidades reumáticas, o USG pode auxiliar como exame de realização prática à beira do leito, seja após terapia imunobiológica ou inter-

venção local. Nesse contexto, o uso do USG pode vir a otimizar, por exemplo, o tempo de decisão de mudança terapêutica.

**RPR:** Qual é o equipamento necessário? Qual é o valor necessário para este investimento? Em quanto tempo a senhora calcula que haja o retorno do valor gasto?

**Dra. Karine:** Antes da aquisição de um aparelho, devem-se levar em consideração algumas peculiaridades: o uso de diferentes transdutores, a necessidade de alguns recursos como o Power Doppler e o local em que se pretende realizar os exames (consultório ou nas universidades).

A escolha do transdutor é um elemento fundamental, para a avaliação musculoesquelética são necessários transdutores lineares. Opta-se por transdutores com frequências que variam entre 6-12 MHz para guiar procedimentos e para detecção de sinovites em grandes e médias articulações.

No entanto, se houver necessidade de um exame mais detalhado, como a quantificação de sinovite em pequenas articulações ou na detecção de erosões ósseas e avaliação do dano da cartilagem, devem-se utilizar transdutores com frequência acima de 15 MHz.

O Power Doppler é um recurso muito útil nas doenças reumáticas, especialmente para a identificação de um processo inflamatório ativo, sendo já estabelecido que a sua presença pode prever a presença de erosões ósseas a longo prazo. Para o uso do PD, porém, é indispensável equipamentos de USG com melhor resolução.

Para guiar procedimentos e detectar sinovites em médias e grandes articulações, aparelhos portáteis com transdutores com frequência que variam de 6-12 MHz são suficientes na prática em consultórios.

No entanto, como já mencionado anteriormente, para uma avaliação e monitorização mais precisa da sinovite, do dano articular e para o uso do Power Doppler devem-se considerar equipamentos de melhor resolução e transdutores com frequência acima de 15 MHz.

Nas universidades, para o ensino e particularmente para a pesquisa, o uso de aparelhos e alta resolução com transdutores de alta frequência são imprescindíveis.

Atualmente, o mercado apresenta alguns aparelhos portáteis com uma ótima qualidade da imagem no modo B e uma sensibilidade razoável do Power Doppler com um custo que varia de 50 a 80 mil reais. Existe a opção do

uso de outros transdutores, no entanto, isso aumenta o custo do aparelho.

O tempo necessário para o retorno do empreendimento ainda é incerto. A atual realidade do uso do USG pelo reumatologista brasileiro é diferente do radiologista ou ultrassonografista, os quais exercem suas funções apenas na execução de exames e na realização de laudos. O USG para o reumatologista é um diferencial durante a consulta como uma extensão do exame clínico e para guiar procedimentos, podendo dessa forma aumentar o custo da consulta.

Além disso, acredito que a capacitação dos reumatologistas, assim como a difusão do USG, poderá gerar lucratividade com a execução do exame. Essa experiência foi observada em outras especialidades, tais como a ginecologia e a endocrinologia.

**Dra. Rita:** O aparelho de USG a ser adquirido (assim como a frequência de seu transdutor) vai variar de acordo com a necessidade do médico ou instituição. Na reumatologia, é necessária a utilização de transdutores lineares. Se o reumatologista em questão é um médico de clínica privada, não atua em conjunto com outras especialidades afins, ou mesmo outros reumatologistas, e se ainda tem a "mobilidade" como fator importante, então o seu USG deve ter as seguintes características: ser portátil e com transdutor linear de frequência que varie de 6-12 MHz. No entanto, se o reumatologista estiver inserido em um centro universitário, onde além de assistência ao paciente, estejam envolvidos ensino e principalmente pesquisa, o aparelho de USG deve contemplar outras características: transdutores lineares com frequência de até 20 MHz (pelo menos de 15 MHz-18 MHz) e Power Doppler confiável; não sendo nesse caso fundamental a portabilidade do aparelho. Obviamente, quanto maior a quantidade de ferramentas, número de cristais no transdutor e qualidade de Power Doppler que o aparelho possua, maior o seu custo.

O custo de um bom aparelho de ultrassom, com o qual possam ser realizados exames musculoesqueléticos, pode chegar a 150 mil reais. No entanto, alguns aparelhos portáteis novos podem custar de 40 mil a 50 mil reais. É necessário pontuar que, com aparelhos mais baratos, podem-se detectar sinovites subclínicas e guiar procedimentos. Por outro lado, fica prejudicada a qualidade da aquisição de imagens para a detecção de erosões e utilização do Power Doppler.

Não sei se o retorno financeiro da aquisição de um aparelho de USG por um reumatologista pode ser mensurado de uma forma objetiva, quando não se trata de um aparelho utilizado para “laudar exames”. O reumatologista terá muita dificuldade em ter o seu exame pago ou reembolsado por um plano de saúde. Em minha opinião, se um reumatologista tem a intenção de se tornar um ultrassonografista musculoesquelético que fornece “laudos”, deverá se titular para tal e estar inserido em um centro de medicina diagnóstica. No entanto, se o reumatologista irá utilizar o ultrassom como extensão do exame físico, para detecção precoce de dano articular, para guiar procedimentos e monitorizar tratamento, deverá aumentar proporcionalmente o valor de sua consulta e de suas intervenções. Obviamente, essas são opiniões pessoais, mas reforçadas pela experiência vivida em centros onde o reumatologista realiza ultrassonografia como prática diária há bastante tempo, na França e na Espanha.

**RPR:** Como deve ser a formação para que o reumatologista aprenda a realizar o ultrassom? Quanto tempo é necessário para essa aprendizagem? É necessário fazer cursos fora do Brasil?

**Dra. Karine:** Na tentativa de estabelecer uma normatização para a execução dos exames, o grupo do US do Eular estabeleceu em 2008 um guia para determinar a competência de US musculoesquelético, sendo necessário realizar três cursos apoiados pelo Eular (nível básico, intermediário e avançado) assim como o treinamento em centros com experiência em USG e a obtenção de certo número de imagens dependendo do estágio do aprendizado.

Portanto, o primeiro passo para o reumatologista que pretenda realizar exames com o USG é frequentar cursos voltados para essa prática. A atual gestão da Sociedade Brasileira de Reumatologia, com o apoio do Eular, promoveu cursos para o nível básico e neste ano pretende realizar, além do terceiro curso básico, o curso para o nível intermediário. Nesses eventos contamos com a participação de professores e membros do Grupo do Eular. Além desses cursos, houve interesse por parte de sociedades regionais de reumatologia para a execução de cursos básicos, como o ocorrido em Fortaleza no mês de março, que contou com a participação de reumatologistas brasileiros e palestrantes internacionais.

Há, ainda, a possibilidade de realização de estágios em universidades que apresentem linhas de pesquisa voltada para o USG, notadamente na Europa e mais especificamente na Inglaterra, Itália e Espanha, que ditam as tendências para o aprimoramento da técnica.

Em relação ao tempo para o aprendizado, não existe até o momento nenhum consenso estabelecido. A minha experiência se iniciou em 2004 durante um estágio de curta duração em Leeds, na Inglaterra, que foi determinante para o meu interesse em USG. No Brasil, no Setor de Coluna Vertebral e Reabilitação da Unifesp, tive a oportunidade de realizar o mestrado voltado para a pesquisa envolvendo procedimentos guiados por USG. No entanto, a vivência de um estágio na Itália foi imprescindível para o aprimoramento e para a realização de pesquisas nessa área. Contudo, participar de outros cursos apoiados pelo Eular, praticar exames no consultório e principalmente na universidade realizando pesquisas constitui exercício fundamental.

Dessa forma, não acredito que o tempo seja fundamental para o aprendizado. Considero que a prática contínua, bem como a troca de experiências com colegas engajados, sejam cruciais para isso.

**Dra. Rita:** Certamente o reumatologista interessado deverá realizar cursos de Ultrassonografia Musculoesquelética. Existem cursos perenes em instituições brasileiras e outros sazonais também em eventos brasileiros. No entanto, é muito importante a realização de cursos internacionalmente reconhecidos, como o são os três cursos do Eular, iniciante, intermediário e avançado. Isso se deve à tentativa de normatização do método, já que se trata de um exame cuja reprodutibilidade interobservador pode ser variável.

O tempo necessário para a aprendizagem do método varia de acordo com a formação do especialista e com a prática diária do exame. Estou familiarizada com a ultrassonografia musculoesquelética desde 2002 e tenho um ultrassom portátil em meu consultório desde 2005, ano em que também iniciei linha de pesquisa em Ultrassonografia em Reumatologia no Setor de Coluna e Reabilitação da Disciplina de Reumatologia da Unifesp. Pratico o método diariamente em todos os meus pacientes privados e semanalmente nos dois ambulatórios de Reumatologia Intervencionista da Unifesp, e, mesmo assim, me surpreendo frequentemente com imagens de difícil interpretação.

Tenho a impressão de que cada vez mais teremos no Brasil cursos como os do Eular, e esse tem sido um interesse especial da gestão atual da Sociedade Brasileira de Reumatologia. No entanto, acho muito valiosa a experiência de acompanhar reumatologistas que realizam ultrassom musculoesquelético em países onde o procedimento já é uma rotina estabelecida há muitos anos (Inglaterra, Itália, França, apenas para citar alguns). Se um médico que tem esse interesse tem a oportunidade de vivenciar essa experiência, não deve desperdiçá-la. Outra oportunidade de aprendizado do método é optar por realizar pesquisa na área de ultrassonografia em reumatologia. Apesar do crescente número de publicações envolvendo ultrassonografia articular, ainda são necessários estudos com boa metodologia científica nessa área.

**RPR:** Em seu dia a dia, a senhora acredita que o ultrassom consegue agregar valor a seu consultório? Sua renda aumentou após a implementação desse serviço? Seu relacionamento médico-paciente melhorou, havendo maior adesão ao tratamento e confiança em sua atuação?

**Dra. Karine:** Considero o uso do USG um diferencial, sobretudo na qualidade do atendimento decorrente das múltiplas possibilidades dessa modalidade de imagem nas doenças reumáticas, como aludimos anteriormente.

Observo que o valor agregado na consulta e nos procedimentos são reconhecidos pelos pacientes, o que torna as perspectivas de lucro promissoras.

Certamente o uso do USG proporciona melhor relação médico-paciente, pois o acompanhamento das imagens durante o exame permite maior interação. Além disso, a possibilidade de arquivar imagens e vídeos permite uma maior adesão ao tratamento.

**Dra. Rita:** A impressão que tenho é que o ultrassom melhorou a minha atuação como reumatologista e como clínica (já fiz vários diagnósticos de câncer de tireoide em nódulos não palpáveis por ter um ultrassom em meu consultório).

Também agreguei valor às minhas intervenções em reumatologia, já que posso realizar em meu consultório várias intervenções que só poderia realizar com segurança com o auxílio de métodos de imagem como fluoroscopia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética.

Quanto a meu relacionamento médico-paciente, percebo que a maioria dos indivíduos a que atendo se interessa profundamente pelas imagens de suas articulações decodificadas pelo médico na tela do ultrassom. Algumas vezes, por exemplo, querem comparar as imagens pré e pós-tratamento. Acho muito interessante essa interação “história clínica-exame físico-exame de imagem”, e o ultrassom é o único método de imagem que possibilita essa interface em tempo real no consultório do clínico.

**RPR:** Já vivenciou atrito com colegas de outras especialidades (ultrassonografistas, ortopedistas)?

**Dra. Karine:** O atrito entre os profissionais envolvidos nessa modalidade é comum, notadamente pelas diferenças das indicações para o uso do USG. Sabe-se que grande parte dos radiologistas e ultrassonografistas interpretam exames de forma distinta. Contudo, em grandes centros de pesquisa, as diferenças contribuem para melhorar o aperfeiçoamento da técnica.

**Dra. Rita:** Na Unifesp temos um excelente relacionamento de assistência, pesquisa e ensino com os radiologistas da área musculoesquelética, com uma troca de conhecimento clinicoradiológico que agrega ambas as especialidades. No entanto, imagino que esses atritos possam vir a surgir fora e dentro do ambiente acadêmico, assim como devem ter existido em relação a outras especialidades clínicas que passaram a utilizar métodos de imagem em sua prática. Ao contrário do que se possa pensar, acho muito proveitoso o convívio entre o clínico e o radiologista, cada um com suas competências.

A questão de “quem” deve realizar o exame de ultrassom é sempre delicada. Temos que lembrar inclusive que, em alguns países, quem realiza alguns tipos de USG é um técnico não médico. Deve-se perceber também que os focos de interesse ultrassonográfico das especialidades são habitualmente diferentes. A impressão que tenho é que o lugar a ser ocupado pelo reumatologista que faz ultrassom articular, mas não tem interesse em “dar laudos”, está “vazio”. Explico-me: imagino que poucos radiologistas (sempre existem exceções), bastante familiarizados com enfermidades musculotendíneas, tão frequentes na ortopedia e medicina do esporte, estejam muito interessados em exames tão demorados onde são avaliadas todas as articulações pertinentes a um paciente com artrite reumatoide (por exemplo) em busca de sinovite subclínica,

erosão e captação de Power Doppler. Por outro lado, imagino que esse seja o grande interesse do reumatologista que faz ultrassom, ao contrário das enfermidades musculotendíneas.

**RPR:** Dicas para quem quer introduzir o ultrassom no consultório. Em sua experiência, vale a pena?

**Dra. Karine:** Em minha recente experiência com o uso do USG no consultório, considero válida a realização dos exames como extensão do exame clínico. Contudo, reitero a necessidade de um treinamento adequado, pois se sabe que a qualidade do exame está diretamente relacionada à experiência do operador.

Vale ressaltar que, antes de adquirir um aparelho de USG, é importante avaliar os diferentes equipamentos existentes no mercado levando em consideração a prática clínica e os recursos do aparelho. Ademais, é fundamental a troca de informações com colegas que já possuem aparelhos, assim como contato com representantes de vendas.

**Dra. Rita:** Começar a fazer cursos de ultrassom musculoesquelético ou ultrassom para reumatologista; frequentar ambientes acadêmicos onde exista essa área de concentração; praticar bastante; e, inicialmente, pelo menos, não ter como objetivo “laudar exames”. Em minha opinião pessoal, a utilização do ultrassom pelo reumatologista é uma tendência que só crescerá, haja vista alguns serviços europeus que exigem uma grande prática de ultrassom musculoesquelético como parte da formação do especialista em reumatologia.

**RPR:** Em sua opinião, o ultrassom é uma tendência na reumatologia europeia? Como o ultrassom seria viável na realidade de nosso reumatologista?

**Dra. Karine:** Na Europa, o USG já é uma realidade em diversos serviços de reumatologia. O Brasil, contudo, apenas se inicia nessa trajetória. A difusão do USG entre os reumatologistas brasileiros, porém, ocorre de forma normatizada com a realização de cursos estruturados e reconhecidos internacionalmente. Além disso, a colaboração de *experts* para a implementação de um projeto de USG

no Brasil tende a garantir ao reumatologista brasileiro uma posição de vanguarda no assunto.

**Dra. Rita:** A afinidade inicial entre a reumatologia e a ultrassonografia deu-se realmente na Europa. Mas, como aconteceu em outras especialidades, acho muito pertinente agregar atuação clínica a um exame tão dinâmico como o ultrassom. Nada mais característico ao reumatologista, um exímio clínico do aparelho locomotor, que ter o interesse em agregar um exame de imagem “à beira do leito”, ao manejo de seu paciente.

**RPR:** Como as outras especialidades, inclusive reumatologistas que não estão interessados na realização do exame, reagiriam a essa nova técnica? Os pacientes seriam encaminhados?

**Dra. Karine:** Acredito que a capacitação e a implementação do projeto de USG entre os reumatologistas brasileiros não sofrerá resistência por parte de outras especialidades, pois, levado a sério, esse projeto permitirá a difusão de conhecimento para outras especialidades.

Em situações cuja necessidade do USG se fizer presente, acredito que o encaminhamento de pacientes ocorrerá, pois já existem subespecialidades na reumatologia.

**Dra. Rita:** Quanto às outras especialidades, como já foi respondido anteriormente, nada mais natural que especialidades clínicas utilizem cada vez mais o ultrassom como extensão de exame físico ou como método de auxílio terapêutico.

Existem especialidades médicas caracterizadas por suas várias subespecializações. Mesmo na própria reumatologia dos grandes centros, existem os especialistas que realizam, em suas áreas de concentração, procedimentos específicos como capilaroscopia periungueal, densitometria óssea, laboratório em reumatologia, reabilitação ou reumatologia intervencionista. Quem de nós, reumatologistas, nunca encaminhou um paciente para alguns desses procedimentos diagnósticos ou terapêuticos. Tenho a impressão de que acontecerá a mesma coisa com a ultrassonografia, ela será provavelmente mais uma área possível de atuação do reumatologista.



## IV CURSO DE REVISÃO PARA REUMATOLOGISTAS

Nos dias 27 e 28 de fevereiro ocorreu, no Maksoud Plaza Hotel, em São Paulo, o IV Curso de Revisão para Reumatologistas. Contando com a expressiva participação de 262 ouvintes, provenientes de vários Estados do Brasil, o curso caracterizou-se pela abordagem de diferentes temas de relevância para a prática clínica diária dos reumatologistas. Grande parte da plateia foi composta por colegas que, na semana seguinte, prestaram a prova de título de especialista em Reumatologia, e que viram no curso uma possibilidade de revisar parte do conteúdo teórico de nossa especialidade. O evento foi classificado como muito bom ou bom por todos os 96 participantes que responderam ao questionário de avaliação. Da mesma forma que nas edições anteriores, houve isenção do valor da inscrição para os sócios da Sociedade Paulista de Reumatologia. Devido à sua crescente importância, o Curso de Revisão para Reumatologistas vem se consolidando no calendário de eventos de nossa especialidade, e a edição de 2011 está garantida.



**IV CURSO DE REVISÃO PARA REUMATOLOGISTAS:** (1) da esquerda para a direita, Dr. Cristiano A. F. Zerbini (diretor científico da Sociedade Paulista de Reumatologia) e Dr. Luiz Carlos Latorre (presidente da Sociedade Paulista de Reumatologia); (2) da esquerda para a direita, Dra. Andrea B. V. Lomonte, Dra. Lenise Brandão Pieruccetti, Dra. Rina Dalva N. Giorgi, Dr. Cristiano A. F. Zerbini e Dr. Eduardo de Souza Meirelles; (3) da esquerda para a direita, Dra. Maria Odete Esteves Hilário, Dr. Paulo Romanelli e Dra. Adriana Almeida de Jesus; (4) visão geral da plateia.

# Fórum do Interior

O Fórum de Debates em Reumatologia de São Carlos e região promove a discussão de casos trazidos da prática clínica diária, sob a coordenação do Dr. Clovis Strini Magon e da Dra. Mirhelen Mendes de Abreu, visando à troca de informações e experiências entre diferentes profissionais.

Durante este ano, as atividades ocorrerão todas as terças-feiras do mês, às 19 horas, no Anfiteatro do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Carlos, localizado na Rodovia Washington Luís, km 235 – SP-310, São Carlos. Veja, a seguir, o calendário das atividades de 2010.

Data	Apresentador/debatedor(es)	Tema
16 mar. 2010	Humberto Hirakawa/Roger Abramino Levy	Gestante com lesões bolhosas a esclarecer
20 abr. 2010	Cláudia D. P. Barbosa/Iracema Serrat V. Ferrigno	Órteses em pós-operatório de mão em paciente com artrite reumatoide
12 maio 2010	João Francisco Marques Neto/Roberto Acayaba de Toledo	Rumos atuais da terapia biológica nas conectivopatias/Tratamento da dor crônica na osteoartrite/Atualização terapêutica em osteoporose
21 jun. 2010	Andressa da Silva de Mello/Stella Márcia M. G. Rosa	Homem jovem com lombalgia inflamatória
21 set. 2010	Daniel Bonini/Marcelo Piva Demarzo	Homem de 56 anos com mialgia difusa e fadiga
19 out. 2010	Interno da UFSCar/Rogério Chachá	Caso a definir
16 nov. 2010	Interno da UFSCar/Lílian Cássia Canno	Caso a definir
14 dez. 2010	Interno da UFSCar/Cristina Lia Cury	Caso a definir

## ENCONTRO REGIONAL DE REUMATOLOGIA DE MARÍLIA

O Encontro Regional de Reumatologia de Marília tem como objetivo reunir os colegas em um ambiente descontraído, que ofereça a oportunidade de discutir tópicos e casos clínicos relacionados aos cenários que se encontram no dia a dia. Realizado pela Faculdade de Medicina de Marília, sob a coordenação dos colegas Marcos Renato de Assis e César Emile Baaklini, o encontro conta com a preleção de um convidado que, além de trazer esclarecimentos sobre o assunto, abre perspectivas para discussão. Para isso os participantes são convidados a levarem seus próprios desafios e dúvidas. Conheça, a seguir, a programação do Encontro.

Data	Palestrante	Tema
5 mar. 2010	Rogério Chachá	Pneumopatia intersticial na AR
7 maio 2010	Jamil Natour	Infiltração axial e infiltração apendicular
2 jul. 2010	Flávio Calil Petean	Medicamentos na fibromialgia
6 ago. 2010	Luiz Carlos Latorre	Uso dos agentes biológicos no lúpus eritematoso sistêmico
3 set. 2010	Virgínia Paes Leme Ferriani	Febre reumática – ratificação e retificação de diagnósticos
1 out. 2010	Paulo Louzada Junior	Síndrome antifosfolípide
19 nov. 2010	Rubens Bonfiglioli	Espondiloartrites – novidades em diagnóstico e tratamento
10 dez. 2010	José Alexandre Mendonça	Ultrassonografia para o reumatologista

# Fórum de Debates

Na primeira quarta-feira de cada mês, às 20 horas, você tem encontro marcado com o Fórum de Debates em Reumatologia. Logo após os debates, você poderá degustar um ótimo jantar no restaurante do hotel.

Veja, a seguir, os temas debatidos nos últimos encontros:

## PRIMEIRO FÓRUM DE DEBATES (7 DE ABRIL DE 2010)

**Tema:** “Vasculite sistêmica associada à infecção”. No primeiro fórum de debates de 2010 foi apresentado um caso de vasculite sistêmica associada à hepatite C. Aspectos da investigação diagnóstica e do manejo terapêutico foram discutidos.

**Coordenação:** Dra. Lenise Brandão Pieruccetti (Serviço de Reumatologia do Hospital Heliópolis, SP)

**Apresentação:** Dra. Bárbara Carvalho (residente do Hospital Heliópolis, SP)

**Convidados:** Dr. Artur Timerman (infeccionista do HIAA) e Dr. Alexandre Wagner Silva de Souza (reumatologista da Unifesp)

## FÓRUMS DE DEBATES EM REUMATOLOGIA 2010:

**Anote em sua agenda e não perca:**

5 de maio • 9 de junho • 4 de agosto

1º de setembro • 6 de outubro • 17 de novembro

### ONDE E QUANDO

Fórum de Debates. Associação Médica Brasileira, Auditório Nobre Prof. Dr. Adib Jatene, R. São Carlos do Pinhal, 324 – Bela Vista – São Paulo – SP (próximo ao Hotel Maksoud Plaza). Estacionamento e confraternização: Hotel Feller, R. São Carlos do Pinhal, 200 – Bela Vista – São Paulo – SP (esquina com a Alameda Joaquim Eugênio de Lima). Na primeira quarta-feira de cada mês, às 20 horas.



**PRIMEIRO FÓRUM DE DEBATES:** (1) da esquerda para a direita: Dr. Luiz Carlos Latorre, Dra. Lenise Brandão Pieruccetti, Dr. Alexandre Wagner Silva de Souza, Dra. Barbara Nascimento de Carvalho e Dr. Artur Timerman; (2) participantes do Litoral Paulista via audioconferência por meio do sistema Aulavox: Eduardo Yabuta, Wagner (Novartis), Antonio Carlos Novaes (Pitico), João Perchiavalli, Jorge Clemente, Fátima Heilbrun e Joaquim Gonçalves Neto; (3) visão geral da plateia.

### NOTA

Todas as edições da *Revista Paulista de Reumatologia* já estão disponíveis na íntegra em nosso site [www.reumatologiasp.com.br](http://www.reumatologiasp.com.br).

# Agenda 2010

12 DE OUTUBRO  
DIA MUNDIAL DA ARTRITE

## NACIONAIS

### XXVIII Congresso Brasileiro de Reumatologia

**Data:** 18 a 22 de setembro

**Local:** Porto Alegre, RS

**Contato:** [www.reumato2010.com.br](http://www.reumato2010.com.br)

### V Curso de Revisão em Reumatologia para Clínicos

**Data:** 20 e 21 de agosto

**Local:** APM, São Paulo

**Contato:** [reumatologiasp@reumatologiasp.com.br](mailto:reumatologiasp@reumatologiasp.com.br)

### Encontro do Ceredo/Hospital Heliópolis

**Data:** 13 e 14 de agosto

**Local:** São Paulo, SP

**Contato:** [ceredo.reuma@uol.com.br](mailto:ceredo.reuma@uol.com.br)

## INTERNACIONAIS

### Eular 2010

**Data:** 16 a 19 de junho de 2010

**Local:** Roma, Itália

**Contato:** [www.eular.org](http://www.eular.org)

### 2010 World Congress on Osteoarthritis Research Society International (Oarsi)

**Data:** 23 a 26 de setembro

**Local:** Bruxelas, Bélgica

**Contato:** [www.oarsi.org](http://www.oarsi.org)

### 9th. International Congress on Systemic Lupus Erythematosus

**Data:** 24 a 27 de junho de 2010

**Local:** Vancouver, Canadá

**Contato:** [www.lupus2010.com](http://www.lupus2010.com)

### American Society for Bone and Mineral Research 2010 – Annual Meeting

**Data:** 5 a 19 de outubro

**Local:** Toronto, Canadá

**Contato:** [www.asbmr.org](http://www.asbmr.org)

### Laca 2010 – 3er Congreso Latinoamericano en Autoinmunidad

**Data:** 1 a 3 de julho

**Local:** Buenos Aires, Argentina

**Contato:** [www.kenes.com](http://www.kenes.com)

### 2010 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting

**Data:** 6 a 11 de novembro

**Local:** Atlanta, EUA

**Contato:** [www.rheumatology.org](http://www.rheumatology.org)

### 17th Pediatric Rheumatology European Society Congress

**Data:** 9 a 12 de setembro

**Local:** Valência, Espanha

**Contato:** [www.pres.org.uk](http://www.pres.org.uk)



## NORMAS DE PUBLICAÇÃO

1. Serão publicados artigos originais, de revisão e de atualização em reumatologia, conforme a ortografia oficial da língua portuguesa.
2. O trabalho deverá conter, necessariamente:
  - a) título (em português e inglês);
  - b) nome completo dos autores;
  - c) citação do local (endereço completo) de realização do trabalho;
  - d) formação acadêmica/titulação dos autores;
  - e) unitermos (em português e inglês);
  - f) resumo do trabalho (em português e inglês), até o limite de 250 palavras. Deverá conter, quando se tratar de artigo original: objetivo, métodos, resultados e conclusão;
  - g) introdução;
  - h) material ou casuística e métodos ou descrição de caso;
  - i) resultados;
  - j) discussão e/ou comentários (quando for o caso);
  - k) conclusões;
  - l) ilustrações anexas devem seguir regulamentação apropriada (conforme o item 6, a seguir).
  - m) referências (conforme o item 7, a seguir);
3. Os trabalhos serão avaliados pelo Conselho Editorial. Pequenas alterações poderão ser realizadas, com a finalidade de padronizar os artigos, sem importar mudanças substanciais em relação ao texto original.
4. Os trabalhos devem ser encaminhados por e-mail para: [reumatologiasp@reumatologiasp.com.br](mailto:reumatologiasp@reumatologiasp.com.br). O processador de texto utilizado deve ser compatível com Windows (Word, Excel etc.).
5. Caberá ao Conselho Editorial analisar textos demasiadamente longos, de modo a suprimir – sem excluir trechos essenciais à compreensão – termos, frases e parágrafos dispensáveis ao entendimento do estudo. A medida também se aplica a tabelas e ilustrações.

Em trabalhos prospectivos, envolvendo seres humanos, é necessária aprovação prévia por um Comitê de Ética, devendo o trabalho seguir as recomendações da Declaração de Helsinki. Os pacientes devem ter concordado previamente com sua participação no estudo.
6. Ilustrações: constituem figuras e gráficos, referidos em algarismos arábicos (exemplo: Figura 1, Gráfico 3). Se forem escaneadas, deverão ser enviadas em formato TIF ou JPG e ter, no mínimo, 270 DPI de resolução. Quando possível, deverão ser enviadas em formato original. Somente serão reproduzidas ilustrações que permitirem visualização adequada. Não devem ser inseridas no texto, mas sim encaminhadas em arquivos anexos, com as respectivas legendas (no texto, deve-se apenas indicar o local de entrada da ilustração). Tabelas e quadros devem ser relacionados em algarismos arábicos, com o respectivo título, dispensam sua descrição no texto e têm a finalidade de resumir o artigo. Unidades utilizadas para exprimir resultados (m, g, g/100, ml etc.) devem figurar no alto de cada coluna. Caberá ao Conselho Editorial analisar o excesso de ilustrações (figuras, quadros, gráficos, tabelas etc.) e suprimir as redundantes.
7. As referências devem seguir a ordem de aparecimento no texto. Utilizar estilo e formato conforme a Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos no *Index Medicus* (de acordo com o estilo Vancouver – Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos).
  - a) Artigo de revista – sobrenome por extenso e inicial dos prenomes de todos os autores (havendo sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos da expressão et al.). Título do artigo. Nome abreviado da revista, ano; volume: página inicial-página final.
  - b) Para citação de outras fontes de referência, consultar os Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Periódicos Médicos. *New Engl J Med* 1997; 336(4):309-15.
8. O nome de medicamentos citados no texto (nome de fantasia, oficial, patenteado, químico e siglas de pesquisa) deve obedecer à regulamentação correspondente da Organização Mundial da Saúde.
9. De acordo com a Resolução nº 1.595 do Conselho Federal de Medicina, os autores devem declarar os agentes financeiros que patrocinam suas pesquisas, como agências financiadoras, laboratórios farmacêuticos etc.
10. Trabalhos que não se enquadrem nestas normas ou que não se ajustem às necessidades editoriais da revista poderão ser reencaminhados aos autores para que procedam às necessárias adaptações, indicadas em carta pessoal dos editores.

# ALTERNATIVA TERAPÊUTICA DE PRIMEIRA ESCOLHA.

ORENCIA® (abatacepte). O PRIMEIRO AGENTE SELETIVO QUE MODULA A ATIVAÇÃO DA CÉLULA-T NA AR.<sup>2,3,4,5,6</sup>

EFICÁCIA SUSTENTADA<sup>1</sup>

- MECANISMO DE AÇÃO ÚNICO E DIRIGIDO.<sup>2,3,4,5,6</sup>
- EFICÁCIA COMPROVADA DURANTE 5 ANOS SEM AUMENTO DE DOSE.<sup>1</sup>

 **ORENCIA®**  
abatacepte

Eficácia Sustentada<sup>1</sup>



Bristol-Myers Squibb

**Interação medicamentosa:** Orenzia® (abatacepte) não deve ser utilizado com outros medicamentos biológicos para Artrite Reumatoide como adalimumabe, etanercepte, infliximabe e anakinra. **Contraindicação:** Orenzia® (abatacepte) não deve ser administrado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a abatacepte ou quaisquer dos seus componentes.

**Referências bibliográficas:** 1. Westhovens R, Kremer JM, Moreland LW et al. Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: a 5-year extended phase IIB study. J Rheumatol. 2009 Apr; 36(4):736-42. 2. Bluestone JA, St. Clair EW and Turka LA. CTLA-4: Bridging the Basic Commentary Immunology with Clinical Application. Immunity 2006; 24, 233-238. 3. Ruderman EM and Pope RM. Drug insight: abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. Nat Clin Pract Rheumatol 2006; 2(12):654-60. 4. Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. Immunity 1994;1(5):405-13. 5. Linsley PS, Brady W, Umes M et al. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. J Exp Med. 1991;174(3):561-9. 6. Greene JL, Leytze GM, Emswiler J et al. Covalent dimerization of CD28/CTLA-4 and oligomerization of CD80/CD86 regulate T cell costimulatory interactions. J Biol Chem. 1996;271(43):26762-71.

**ORENCIA® (abatacepte) - PÓ LIÓFILO PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL - BRISTOL-MYERS SQUIBB - ORENCIA® - Uso intravenoso, uso adulto. - INDICAÇÕES:** ORENCIA® é um medicamento usado para tratar adultos com artrite reumatóide (AR) moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada a uma ou mais drogas anti-reumáticas modificadoras de doença (DMARDs), como metotrexato ou antagonistas de TNF. **- CONTRAINDICAÇÕES:** Pacientes com hipersensibilidade conhecida a abatacepte ou quaisquer dos seus componentes. **- PRECAUÇÕES:** **Gravidez - Categoria C:** ORENCIA® deve ser usado durante a gravidez somente se claramente necessário. Não há estudos adequados e bem-controlados em mulheres grávidas. **Lactação:** O abatacepte demonstrou estar presente no leite do rato. Não se sabe se o abatacepte é excretado no leite humano ou absorvido sistemicamente após a ingestão. **Hipersensibilidade:** Medidas apropriadas de suporte médico para o tratamento de reações de hipersensibilidade devem estar disponíveis para uso no caso de uma reação. **Infeções:** A administração de ORENCIA® deve ser descontinuada se um paciente desenvolver uma infecção séria. Uma taxa mais elevada de infecções sérias foi observada em pacientes tratados de forma concomitante com antagonistas do TNF e ORENCIA®. Pacientes com resultados positivos na seleção para tuberculose devem ser tratados com a prática médica padrão antes da terapia com ORENCIA®. **Imunizações:** Vacinas com vírus vivos não devem ser administradas concomitantemente com ORENCIA® ou em 3 meses de sua descontinuação. **Uso em Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC):** O uso de ORENCIA® em pacientes com artrite reumatóide e DPOC deve ser feito com cuidado e esses pacientes devem ser monitorados em relação à piora de sua condição respiratória. **Imunossupressão:** Existe a possibilidade de drogas que inibem a ativação da célula T, incluindo ORENCIA®, afetarem as defesas do hospedeiro contra infecções e malignidades uma vez que as células T mediam respostas imunocelulares. **- ADVERTÊNCIAS:** A terapia concomitante com ORENCIA® e um antagonista do TNF não é recomendada. Ao fazer a transição da terapia com antagonista do TNF para a terapia com ORENCIA®, os pacientes devem ser monitorados para sinais de infecção. **- REAÇÕES ADVERSAS:** **Geral:** As reações adversas mais sérias foram infecções sérias e malignidade. Os eventos adversos mais comuns ( $\geq 10\%$  dos pacientes) foram dor de cabeça, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite e náusea. **Infeções:** Os eventos adversos que mais frequentemente resultaram em intervenção clínica (interrupção ou descontinuação de ORENCIA®) foram devido à infecção. As infecções mais comumente relatadas (5-13% pacientes) foram infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite, infecção do trato urinário, gripe e bronquite. As infecções relatadas com mais frequência que resultaram na interrupção da dose foram infecção do trato respiratório superior (1,0%), bronquite (0,7%) e herpes zóster (0,7%). As infecções mais frequentes que resultaram em descontinuação foram pneumonia (0,2%), infecção localizada (0,2%) e bronquite (0,1%). **Malignidades:** As taxas de incidências por 100 pacientes-anos foram de 0,74 para câncer de pele não-melanomatoso, 0,59 para malignidades sólidas e 0,12 para malignidades hematológicas. O câncer de órgão sólido mais reportado foi câncer de pulmão (0,16 por 100 pacientes-anos) e a malignância hematológica mais comum foi linfoma (0,07 por 100 pacientes-anos). **Reações Relacionadas à Infusão e Reações de Hipersensibilidade:** Os eventos relatados com mais frequência foram tontura, dor de cabeça e hipertensão. **Pacientes com DPOC:** Os pacientes com DPOC tratados com ORENCIA® desenvolveram eventos adversos de forma mais frequente do que aqueles tratados com placebo. Ocorreram distúrbios respiratórios mais frequentemente em pacientes tratados com ORENCIA® em comparação aos pacientes tratados com placebo incluindo exacerbação da DPOC, tosse, roncocal e dispnéia. **- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Estudos sobre interação medicamentosa não foram realizados com ORENCIA®. A administração concomitante de um antagonista do TNF com ORENCIA® está associada a um risco elevado de infecções sérias e nenhuma eficácia adicional significativa sobre o uso de antagonistas do TNF isoladamente. Interação com testes laboratoriais: O sistema de monitoração de glicose baseada na GDH-PQQ pode reagir com a maltose presente no ORENCIA®, resultando em leituras falsas de elevação de glicose sanguínea no dia da infusão. **- POSOLOGIA:** ORENCIA® deve ser administrado como infusão intravenosa de 30 minutos nas seguintes doses: 500mg (2 frasco-ampolas) para pacientes com peso corporal < 60 kg, 750 mg (3 frasco-ampolas) para pacientes com peso corporal entre 60 -100 kg e 1g (4 frasco-ampolas) para pacientes com peso corporal > 100 kg. **- SUPERDOSE:** Doses de até 50 mg/kg foram administradas sem efeito tóxico aparente. No caso de superdose, recomenda-se que o paciente seja monitorado em relação a qualquer sinal ou sintoma de reações adversas e que o tratamento sintomático apropriado seja instituído. **- VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - USO RESTRITO A HOSPITAIS - Reg. MS 1.0180.0390 - Serviço de atendimento ao consumidor: 0800 727 61 60 - Endereço BMS: Rua Carlos Gomes, - 924 CEP 04743-903 - Santo Amaro - São Paulo, SP - A persistirem os sintomas o médico deverá ser consultado.**





# Comece 2010 com livre acesso ao conhecimento.

**Rima** é a mais avançada base de dados de caráter científico com informações atualizadas e navegação simples. A **Abbott** disponibiliza com exclusividade o acesso a esta ferramenta para os reumatologistas.



Estas são algumas das ferramentas que farão a diferença no seu dia a dia:



## Relatório para investigadores

SUA FERRAMENTA DE BUSCA INTELIGENTE

Pesquisa rápida, atualizada e automática, com resultados atualizados semanalmente e enviados para seu e-mail pessoal.

## Core Journals

ACESSO A REVISTAS DO MUNDO TODO

Coleção atualizada de mais de 2.187 revistas médicas internacionais, ordenadas por especialidade.

## Minha Biblioteca

SUA PASTA PESSOAL DE ARTIGOS

Um sistema de organização pessoal que permite armazenamento online dos artigos escolhidos na Sala do Conhecimento.



**Acesse: [www.rima.org](http://www.rima.org)**