

Volume 14  
Número 2  
Abril/Junho 2015  
ISSN 1809-4635

Revista  
**Paulista**  
de Reumatologia

DIREÇÃO EDITORIAL  
Sandra Hiroko Watanabe

**POLINEUROPATHIAS PERIFÉRICAS**

EDITORA CONVIDADA  
Simone Appenzeller



Uma publicação trimestral da  
Sociedade Paulista de Reumatologia

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



Para pacientes adultos com artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave com resposta inadequada a um ou mais DMARDs<sup>1</sup>

## XELJANZ™ - UMA NOVA CLASSE DE TRATAMENTO PARA AR<sup>1,2</sup>



É UMA NOVA TERAPIA<sup>1-3</sup>



É ORAL<sup>1,2</sup>

- **O primeiro inibidor de JAK oral** aprovado para o tratamento da AR<sup>1,2</sup>
- **Eficácia sustentada** em combinação com DMARDs não biológicos ou em monoterapia<sup>1,2</sup>
- Perfil de **segurança** manejável<sup>1,2,5</sup>
- **Meia-vida** aproximada de **3 horas**<sup>1</sup>
- **Estudos em** aproximadamente **4.800 pacientes** com até **5 anos de exposição**, com 5% dos pacientes recrutados no Brasil<sup>6,7,8,9</sup>

**XELJANZ**™  
citrato de tofacitinibe

REFERÊNCIAS: 1. Bula do medicamento. 2. Scott LJ. Tofacitinib: a review of its use in adult patients with rheumatoid arthritis. Drugs. 2013 Jun;73(8):857-74. doi: 10.1007/s40265-013-0065-8. Review. Erratum in: Drugs. 2013 Sep;73(14):1647. 3. Kawalet P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2013 Oct;32(10):1415-24. [acesso em 2015 jan 06]. Disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3778297/pdf/10067\\_2013\\_Article\\_2329.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3778297/pdf/10067_2013_Article_2329.pdf). 4. Lundquist LM, Cole SW, Sikkes ML. Efficacy and Safety of tofacitinib for treatment of rheumatoid arthritis. World J Orthop. 2014 Sep 18;5(4):504-7. 5. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell CA, French JL, Gomez-Reino J, Gruben D, Kanik KS, Krishnaswami S, Pascual-Ramos V, Wallensten D, Zwillich SH. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. Arthritis Rheum. 2012 Apr;64(4):370-81. 6. Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, Wang L, Krishnaswami S, Wood SP, Soma K, Nduaka CI, Kwok K, Valdez H, Benda B, Riese L, Zwillich SH, Wang L, Riese RJ. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, long-term extension studies. J Rheumatol. 2014 Nov;65(11):2924-37. 7. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtiss JR, Wood SP, Soma K, Nduaka CI, Benda B, Gruben D, Nakamura H, Komuro Y, Zwillich SC, Wang L, Riese RJ. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: pooled Phase 2 and Phase 3 efficacy and safety data in Brazilian subpopulation. Rev Bras Reumatol. 2014;54(supl):17. 8. Lamontone ABV, Radominski SC, Zerbini CAF, Keiserman MW, Arruda M, Garcia E, Kwok K, Rojo R. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: an open label long-term extension study of efficacy and safety in a Brazilian subpopulation. Rev Bras Reumatol. 2014;54(supl):178.

**INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: NÃO UTILIZAR O PRODUTO EM COMBINAÇÃO COM MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS E IMUNOSSUPRESSORES POTENTES COMO AZATIOPRINA OU CICLOSPORINA. CONTRAINDICAÇÃO: HIPERSENSIBILIDADE AO XELJANZ™ OU A QUALQUER COMPONENTE DE SUA FORMULAÇÃO.**

XELJANZ™ (citrato de tofacitinibe). Indicação: Pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada a um ou mais DMARDs. Contraindicações: Hipersensibilidade ao XELJANZ™ ou a qualquer componente da formulação. Advertências e Precauções: Não iniciar XELJANZ™ em pacientes com uma infecção ativa, incluindo infecções localizadas. Considerar os riscos e benefícios do tratamento em pacientes com infecções crônicas ou recurrentes, ou expostos à tuberculose, ou história de infecção grave ou oportunista. Monitorar o desenvolvimento de sinais e sintomas de infecção, incluindo tuberculose, durante e após o tratamento com XELJANZ™. Interrromper tratamento se paciente desenvolver infecção grave, infecção oportunista ou sepsis. Cautela ao tratar idosos e diabéticos devido à maior incidência de infecções. Considerar terapia antituberculosa antes da administração de XELJANZ™ em pacientes com uma história de tuberculose latente ou ativa, e para pacientes com um teste negativo para tuberculose latente, mas que possuem fatores de risco para uma infecção por tuberculose. O risco de herpes zoster parece ser maior em pacientes japoneses tratados com XELJANZ™. Cautela nos pacientes com maior risco de perfuração gastrintestinal. Não é recomendado iniciar o tratamento com XELJANZ™ em pacientes com contagem baixa de linfócitos (ou seja, menos de 500 células/mm<sup>3</sup>) devido a uma maior incidência de infecções. Não é recomendado iniciar o tratamento com XELJANZ™ em pacientes com CAN menor do que 1000 células/mm<sup>3</sup>. Se CAN persistente de 500-1000 células/mm<sup>3</sup>, reduzir a dose ou interromper a administração até que CAN seja maior do que 1000 células/mm<sup>3</sup>. Não é recomendado iniciar o tratamento com XELJANZ™ em pacientes com Hb<9 g/dL, ou quando Hb diminuir <2 g/dL durante o tratamento. O tratamento com XELJANZ™ foi associado a aumentos nos parâmetros lipídicos. Aumentos no colesterol total e LDL associados a XELJANZ™ podem ser reduzidos aos níveis pré-tratamento com uso de estatinas. O tratamento com XELJANZ™ foi associado com um aumento da incidência de elevação das enzimas hepáticas. A maioria destas anomalias ocorrem em estudos com base na terapia DMARD. A monitorização hepática de rotina e pronta investigação das causas da elevação das enzimas são recomendadas. Se houver suspeita de lesão induzida por drogas, interromper a administração de XELJANZ™. Recomenda-se que vacinas vivas attenuadas não sejam administradas concomitantemente com XELJANZ™. O tratamento com XELJANZ™ não é recomendado no comprometimento hepático grave. A segurança e eficácia de XELJANZ™ em crianças desde neonatos até menores de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Gravidez: Categoria de Risco C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Lactação: Mulheres não devem amamentar durante o tratamento com XELJANZ™. Dirigir veículos e operar máquinas: não há estudos sobre este tipo de efeito. Este medicamento contém lactose. Reações adversas: Muito comum: nasofaringite. Comuns: pneumonia, herpes zoster, bronquite, gripe, sinusite, cistite, faringite, aumento de enzimas hepáticas, aumento de creatina fosfoquinase sérica, aumento de lipoproteína de baixa densidade, aumento de colesterol sérico, aumento de peso, dor abdominal, vômitos, gastrite, diarreia, náusea, dispneia, hiperlipidemia, dislipidemia, dor muscular/esquelética, artralgia, leucopenia, anemia, pirexia, fadiga, edema periférico, cefaleia, insônia, hipertensão, dispneia, tosse, erupção cutânea, distensão da articulação. Interações Medicamentosas: Evitar combinação com DMARDs biológicos e imunossupressores potentes tais como azatioprina e ciclosporina devido à possibilidade de imunossupressão aumentada e risco aumentado de infecção. Reduzir dose de XELJANZ™ para 5 mg uma vez ao dia quando em uso de inibidores potentes de CYP3A4 (ex: cetoconazol) e em pacientes que recebem uma ou mais medicações concomitantes que resultem na inibição moderada da CYP3A4 e inibição potente da CYP2C9 (ex: flutonazol). A coadministração com inibidores potentes de CYP pode resultar em perda ou redução da resposta clínica (ex: rifampicina). Posologia: XELJANZ™ pode ser usado como monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outros DMARDs não biológicos. A dose recomendada é 5 mg, via oral, duas vezes ao dia. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com 65 anos de idade ou mais, em pacientes com comprometimento renal leve e em pacientes com comprometimento hepático leve. Reduzir dose para 5 mg uma vez ao dia em pacientes com comprometimento renal moderado ou grave e em pacientes com comprometimento hepático moderado. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MS - 0216.0235. Para informações completas, consulte a bula do produto (XELCOR\_11). Documentação científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica mediante solicitação. Laboratórios Pfizer Ltda. Rua Alexandre Dumas, 1.860, São Paulo - SP - CEP 04717-904 Tel.: 0800-7701575. www.pfizer.com.br.

Revista  
**Paulista**  
de Reumatologia

Órgão Oficial da Sociedade Paulista de Reumatologia

Conselho Editorial

Fernanda Gomes Gonçalves Chaer, Hérica Cristiani Barra de Souza,  
Nafice Costa Araújo, Sandra Hiroko Watanabe, Tatiana Molinas Hasegawa

Correspondência

Rua Maestro Cardim, 354, conjuntos 53, 71 e 72, CEP 01323-000, São Paulo, SP  
Fone/fax: (11) 3284-0507, e-mail: reumatologiasp@reumatologiasp.com.br

## SOCIEDADE PAULISTA DE REUMATOLOGIA

### DIRETORIA EXECUTIVA 2014/2015

**Presidente:** Dawton Yukito Torigoe

**Vice-Presidente:** Eduardo Ferreira Borba Neto

**Diretora Científica:** Simone Appenzeller

**1ª Secretária:** Sandra Hiroko Watanabe

**2ª Secretária:** Nafice Costa Araújo

**1º Tesoureiro:** Cristiano Barbosa Campanholo

**2º Tesoureira:** Andreea B. V. Lomonte

**Presidente Eleito 2016/2017:** Eduardo Ferreira Borba Neto

### Conselho Fiscal e Consultivo

Manoel Barros Bértolo, Ari Stiel Radu Halpern, José Carlos Mansur Szajubok, Luiz Carlos Latorre, Paulo Louzada Junior

### Comissão Científica

Abel Pereira de Souza Jr., Alexandre Wagner Silva de Souza, Carla Gonçalves Schahin Saad, Danieli Castro Oliveira Andrade, Elaine de Azevedo, Marcelo de Medeiros Pinheiro, Maria Guadalupe Barbosa Pippa, Paulo Roberto Stocco Romanelli, Rodrigo Luppino Assad, Silvana Brasilia Sacchetti, Virgínia Fernandes Moça Trevisani

### Departamento de Reumatologia da Associação Paulista de Medicina

Presidente: Ivone Minhoto Meinão; 1º Secretário: Henrique Carriço da Silva; 2º Secretário: Plínio José do Amaral; Coordenadora Científica: Deborah Colucci Cavalcante de Souza

### Comissão de Educação Médica

Cristiano Barbosa Campanholo, Fabíola Reis de Oliveira, Lucienir Maria da Silva, Rita Nely Vilar Furtado, Sérgio Couto Luna de Almeida, Wagner Felipe de Souza Weidebach (*in memoriam*)

### Representantes da Reumatologia Pediátrica

Clovis Artur Almeida da Silva, Eunice Mitiko Okuda, Maria Teresa S. L. R. Ascensão Terreri, Paulo Roberto Stocco Romanelli, Virgínia Paes Leme Ferriani

### Comissão de Ética Médica e Defesa Profissional

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

### Site

Herbert Klaus Mählmann, Rodrigo de Oliveira, Rodrigo Luppino Assad

### Comissão do Interior

Araçatuba: Paulo de Tarso Nora Verdi; Bauru: Roberta de Almeida Pernambuco; Botucatu: Cláudia Saad Magalhães; Campinas: Ibsen Bellini Coimbra; Catanduva: Marianna Nechar Marques; Marília: César Emile Baaklini; Ribeirão Preto: Fabíola Reis de Oliveira; Santos: João Perchiavalli Filho; São Carlos: Rogério Carvalho Vieira Chachá; São José do Rio Preto: Roberto Acayaba de Toledo; Sorocaba: José Eduardo Martinez; Vale do Paraíba: José Roberto Silva Miranda

### Endereço

Rua Maestro Cardim, 354, conjuntos 53, 71 e 72, CEP 01323-000, São Paulo, SP. Fone/fax: (11) 3284-0507  
E-mail: reumatologiasp@reumatologiasp.com.br

## Et Cetera Editora de Livros e Revistas

**Direção:** Kleber Kohn

**Coordenação:** Silvia Souza

**Jornalista:** Luciana C. N. Caetano (MTb 27.425)

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

Fones: (11) 3565-0226 / 3565-0231

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

# SUMÁRIO

## EDITORIAL

### **5 Polineuropatias periféricas**

Simone Appenzeller

## ARTIGOS DE REVISÃO

### **6 Abordagem das polineuropatias periféricas**

Lívia Almeida Dutra

### **10 Como o reumatologista pode utilizar-se da eletroneuromiografia no diagnóstico das polineuropatias?**

Karlo Faria Nunes

### **14 Neuropatia de fibras finas: uma visão geral**

Luciana Mendonça Barbosa

Daniel Ciampi A. de Andrade

### **21 Neuropatias periféricas em doenças autoimunes: abordagem clínica e aspectos terapêuticos**

Simone Appenzeller

## RHEUMA

### **27 Influência da obesidade sobre a prevalência de osteoporose e fraturas por baixo impacto em mulheres: análise de dois estudos epidemiológicos brasileiros**

Bruna Aurora Nunes Cavalcante Castro

### **28 Noticiário**

### **30 Agenda**

**IMAGEM DA CAPA:** Kamnuan©/Shutterstock

# Polineuropatias periféricas

É com grande prazer que lançamos mais uma edição da *Revista Paulista de Reumatologia*. Neste número, abordaremos a interface entre a Reumatologia e a Neurologia, tema do pré-congresso do Encontro Avançado de Reumatologia de 2014. Entre os temas, incluiremos: *Abordagem das polineuropatias periféricas, Neuropatia de fibras finas: uma visão geral, Neuropatias periféricas em doenças autoimunes: abordagem clínica e aspectos terapêuticos e Como o reumatologista pode utilizar-se da eletroneuromiografia no diagnóstico das polineuropatias?*

Esperamos que esta edição seja de grande valia para todos os leitores.



SIMONE APPENZELLER

Professora associada, livre-docente, disciplina de Reumatologia  
da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

E-mail: appenzellersimone@yahoo.com

## Abordagem das polineuropatias periféricas

Lívia Almeida Dutra

Doutora em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM)

Professora afiliada-doutora do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Unifesp-EPM

Vice-coordenadora do Ambulatório de Neurologia Geral da Unifesp-EPM

Chefe do Ambulatório de Neuro-Reumatologia

**E-mail para contato:**

[liviaadutra@hotmail.com](mailto:liviaadutra@hotmail.com)

### INTRODUÇÃO E BREVE REVISÃO ANATÔMICA

A polineuropatia periférica é uma afecção neurológica frequente, de apresentação clínica e etiologia variada. O nervo periférico é constituído por fibras nervosas mielínicas (grossas e finas) e amielínicas, organizadas em fascículos nervosos recobertas pelo perineuro. Externamente, o nervo é recoberto pelo epineuro e nutrido por vasos sanguíneos denominados *vasa nervorum* (Figura 1).

As fibras mielínicas são constituídas por axônios de neurônios envolvidos pelas células de Schwann, que desempenham papel fundamental na formação da bainha de mielina, importante na velocidade da condução nervosa através da condução saltatória. Quanto maior o diâmetro da fibra nervosa, maior a velocidade da condução. Desta forma, as fibras mielínicas grossas estão envolvidas na transmissão de estímulos motores e propriocepção, enquanto fibras finas mielinizadas estão envolvidas na condução de estímulo tático, dor e função autonômica pré-ganglionar. As fibras amielínicas estão envolvidas na dor e na função autonômica pós-ganglionar.

Devido a esta compartimentalização da transmissão nervosa, os pacientes podem apresentar sintomas puramente sensitivos ou motores, ou ainda envolvimento predominante da sensibilidade profunda, levando ao desequilíbrio e à incoordenação, fenômeno denominado ataxia sensitiva.

Pacientes portadores de polineuropatias podem apresentar sintomas positivos descritos como queimação, dor, parestesia, formigamento, alodinia, hiperalgesia; ou ainda sintomas negativos, como anestesia e ataxia. Também é importante avaliar a função autonômica questionando na história clínica a presença de saciedade precoce,

constipação, diarreia, incontinência, impotência sexual, hiper-hidrose, anidrose, hipotensão postural, extremidades frias, alterações tróficas em membros e disautonomia.

### CLASSIFICAÇÃO DAS POLINEUROPATIAS PERIFÉRICAS

As polineuropatias periféricas podem ser classificadas de acordo com os seguintes critérios:

- Tipo de fibra acometida (predomínio motor, sensitivo, autonômico).
- Distribuição (ascendente ou assimétrica, proximal, distal).
- Características eletroneuromiográficas (desmielinizante, axonal, mista).
- Instalação (aguda, subaguda, crônica).
- Hereditariedade (dominantes, recessivas, ligadas ao X).

A classificação é importante, pois ajuda a definir a investigação e diagnósticos diferenciais (Figura 2).

As polineuropatias agudas são caracterizadas por sintomas neurológicos com evolução inferior a 30 dias. Neste grupo, os diagnósticos mais comuns são polirradiculoneurites agudas (síndrome de Guillain-Barré), porfiria intermitente, vasculites, doença de Lyme e outras causas infecciosas, além de causas tóxicas.

É importante avaliar o padrão de distribuição da polineuropatia. Habitualmente as polineuropatias são simétricas, no entanto, podemos encontrar polineuropatias assimétricas, de predomínio por exemplo proximal. Na presença de instalação assimétrica, é importante verificar se os nervos acometidos foram envolvidos em um mesmo tempo, tendo em vista que o envolvimento de nervos em tempos diferentes sugere mononeurite múltipla.

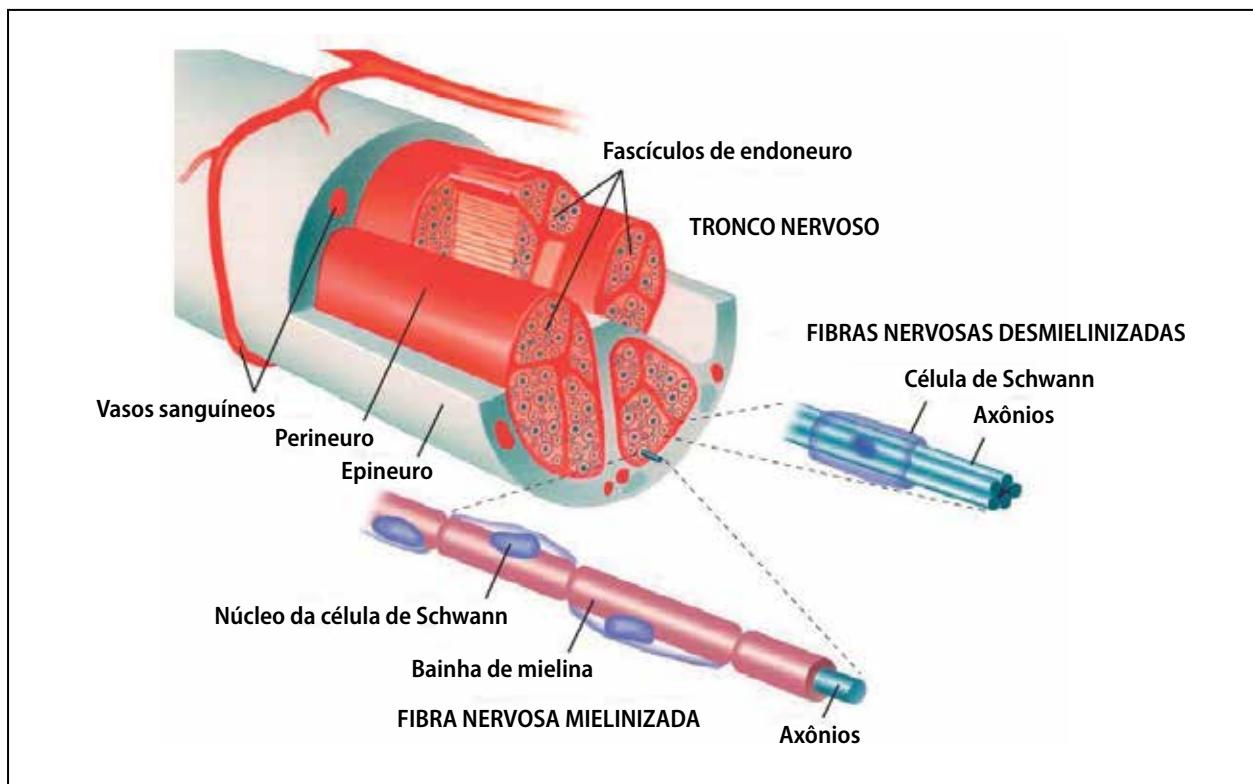


Figura 1 – O nervo periférico.

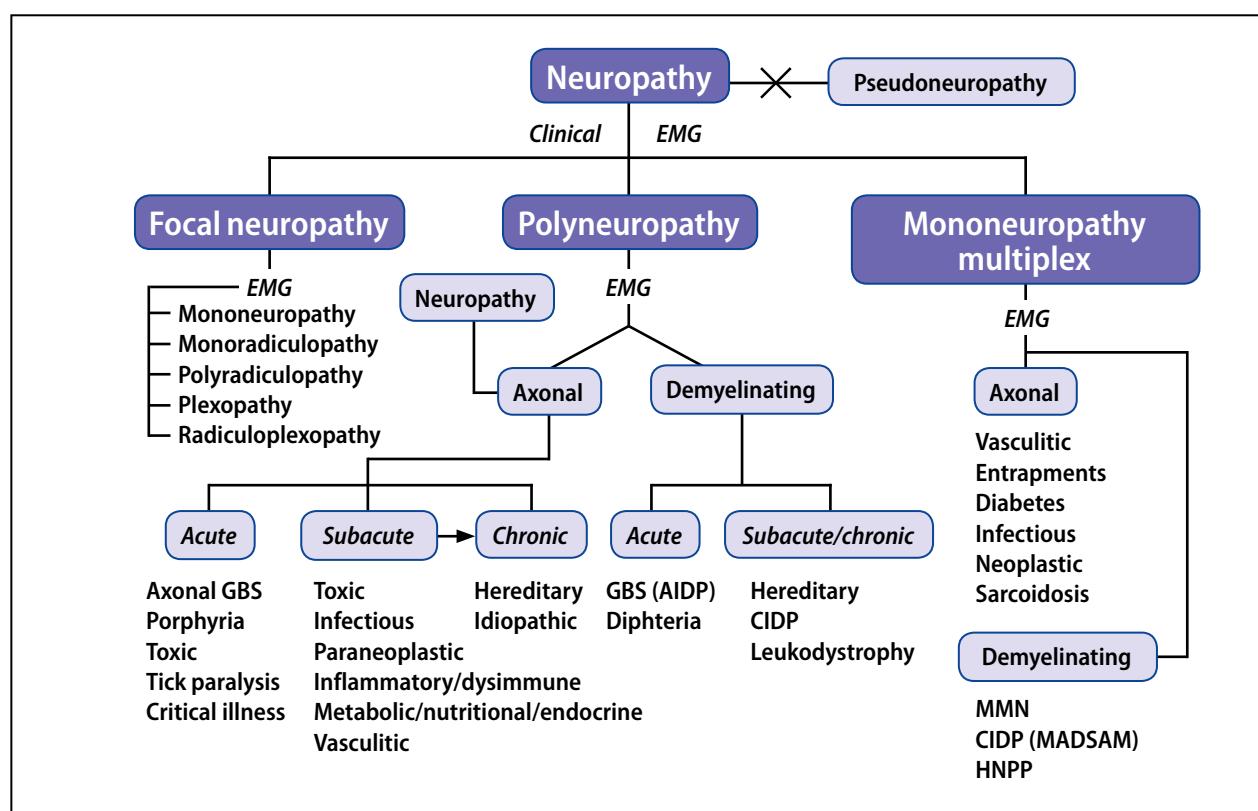


Figura 2 – Algoritmo diagnóstico das neuropatias periféricas. Adaptada de Herskovitz S, Scelsa S, Schaumburg H<sup>(3)</sup>.

As polineuropatias com envolvimento predominante mente autônomo estão associadas a amiloidose, diabetes e neuropatias autonômicas hereditárias.

Alguns pacientes podem apresentar envolvimento puramente sensitivo, com predomínio da propriocepção e força preservada. Estes casos são classificados como ganglionopatias e frequentemente são encontrados na síndrome de Sjögren.

## INVESTIGAÇÃO INICIAL

As causas de polineuropatias podem ser adquiridas ou hereditárias. Dentre as causas adquiridas, podemos citar as metabólicas (diabetes, intolerância a glicose, hipotireoidismo, deficiência de tiamina, B12, B6), tóxicas (álcool, quimioterápicos, antibióticos, antiarrítmicos), inflamatórias (vasculites, colagenoses, artrite reumatoide), infecções (Lyme, hepatites B e C, HIV, CMV, VZV), paraneoplásicas (tumores sólidos e doenças linfoproliferativas).

Assim, a investigação inicial de uma polineuropatia deve começar por uma história clínica detalhada. Sugermos uma investigação laboratorial básica de *screening* composta por hemograma, FAN, glicemia de jejum, (TTGO 75 g se necessário), função renal, TSH, imunoel troforese de proteínas e sorologias (hepatites e HIV). Caso haja grande suspeita clínica, progredimos a investigação para diagnósticos mais sugestivos pela história clínica como vasculites e porfiria.

A eletroneuromiografia é o exame de escolha e permite que então a polineuropatia seja classificada como axonal ou desmielinizante. A maioria das polineuropatias

é axonal e habitualmente a investigação básica e dados da história sugerem o diagnóstico. Uma eletroneuromiografia normal não exclui o diagnóstico de polineuropatias autonômicas, já que há envolvimento de fibras finas, que não são adequadamente avaliadas pelo exame neurofisiológico. Caso o paciente seja diabético e apresente envolvimento de nervos periféricos sugestivo de polineuropatia distal clássica, sem envolvimento motor, optamos inicialmente por tratar os sintomas, sem necessidade de investigação complementar.

Sugerimos investigação complementar com liquor em pacientes com polineuropatias com suspeita de etiologia inflamatória, especialmente polineuropatia desmielinizante, pela possibilidade de polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica.

## REFERÊNCIAS

1. Oliveira ASB, Pereira RDB. Neuropatias. In: Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da Unifesp-EPM. São Paulo: Manole; 2011. p. 675.
2. Campbell WW. Neuropatias periféricas e neuropatias focais. In: DeJong, o exame neurológico. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2007. p. 458.
3. Herskovitz S, Scelsa S, Schaumburg H. Peripheral neuropathies in clinical practice. New York: Oxford University Press; 2010.

**Cite este artigo como:** Dutra LA. Abordagem das polineuropatias periféricas. Rev Paul Reumatol. 2015; 14(2):6-8.

**Apoio financeiro:** não contou com financiamento.

**Conflito de interesses:** nenhuma situação.

# SEUS PACIENTES VIVENDO COM MAIS QUALIDADE, *a vida não para*

17-25



**Mais longo histórico de dados de segurança e eficácia<sup>1-12</sup>  
nos tratamentos de:**



MAIS DE  
3  
MILHÕES<sup>13</sup>  
DE PACIENTES-ANO

## Artrite Reumatoide (AR)<sup>1</sup> e Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)<sup>1</sup>

Resposta clínica rápida e sustentada em estudos de até 10 anos, em pacientes com AR e 12 anos, em pacientes com AIJ.<sup>1,11,12</sup>

## Psoríase<sup>14</sup> e Artrite Psoriásica<sup>15</sup>

Tratamento eficaz e seguro.<sup>14,15</sup>

## Espondilite anquilosante<sup>16</sup>

Redução dos episódios de uveítis agudas.<sup>16</sup>

## Psoríase Pediátrica

Único aprovado para crianças a partir de 8 anos de idade.<sup>1,3-10</sup>

**Referências Bibliográficas (anúncio):** 1) Bula de Enbrel®. 2) Yamauchi PS, Gindi V, Lowe NJ. The treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with etanercept: practical considerations on monotherapy, combination therapy, and safety. Dermatol Clin. 2004 Oct;22(4):449-59. 3) Bula de Remicade®. 4) Bula de Humira®. 5) Bula de Stelara®. 6) Bula de Simponi®. 7) Bula de Cimzia®. 8) Bula de Actemra®. 9) Bula de Ocrevsi®. 10) Bula de Bathon®. 11) Weinblatt ME, Bathon JM, Kremer JM, et al. Safety and efficacy of etanercept beyond 10 years of therapy in North American patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63(3):373-82. 12) Schmeling H, Minden K, Foeldvari I, et al. Twelve Years' Experience with Etanercept in the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: How It Has Changed Practice-The German Biologics Registry (BiKEr). Arthritis Rheumatol. 2014;66 Suppl 11:S58. 13) Enbrel (etanercept), Assessment report. European Medicines Agency (EMA). 2012. Consulted in October 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000262/WC500131281.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000262/WC500131281.pdf) 14) Siegfried EC, et al. Intermittent etanercept therapy in pediatric patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2010 Nov;63(5):769-74. 15) Sterry W, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. BMJ. 2010 Feb 2;340:c147. 16) Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, et al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. Ann Rheum Dis. 2010 Jan;69:226-9. 17) Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde et al. for the TEMPO Study Investigators. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study: a double-blind, randomized trial. (2006). Arthritis Rheum 54, pp. 1063-1074. 18) Bathon J., Martin R., Fleischmann R., Tesser J., Schiff M., Keystone E., Genovese M., Wasko M., Moreland L., Weaver A., Markenson J., and Finck B. (2000). A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. NEJM, 343(22), pp. 1586-1593. 19) Moreland LW. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. J Rheum 2006;33(5), pp. 854-861. 20) Weinblatt M., Bathon J., Kremer J., Fleischmann R., Schiff M., Martin R., Baumgartner S., Park G., Mancini E., and Genovese M. (2011). Safety and efficacy of etanercept beyond 10 years of therapy in North American patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. Arthritis Care & Research 63(3), 373-382. 21) Hellström ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, Kollerup G, Linde L. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. (2010). Arthritis Rheum;62:22-32. 22) Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, Ferraccioli G, Dougados M, Robertson D, Pedersen R, Koenig A, and Freundlich B. (2010). Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis. A two-year randomized, double-blind, randomized study. ARTHRITIS & RHEUMATISM. 62(3), 674-682. 23) Van der Heijde D, Klareskog L, Landewé R, Bruyn G, Cantagrel A, Duriez P, Herrero-Beaufort G, Molday Y, Codreanu C, Valentini G, Zahora R, Pedersen R, MacPeek D, Wajdulu J, and Fatenejad S. (2007). Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism, 56(12), pp. 3928-3939. 24) Iannone F, Gremese E, Gallo G, Sarzi-Puttini P, Botsis C, Trifka F, Gasperini S, Galeazzi M, Adami S, Cantini F, Sebastiani M, Gorla R, Marchesoni A, Giardina A, Roti R, Mele A, Bruschi E, Bagnato G, Erre G, and Lapadula G., on behalf of the GISEA group (Gruppo Italiano Studio Early Arthritis). (2013). High rate of disease remission in moderate rheumatoid arthritis on etanercept therapy: data from GISEA, the Italian biologics register. Clinical Rheumatology DOI10.1007/s10067-013-2348-6. 25) Globe D, Mazazon P, Santos C, Murphy R, Cheng A, Huang X, and Kavanaugh A. Impact of etanercept treatment on absenteeism and productivity: the work loss and productivity survey. (2010). Business, 3(3), 1-16.

**Enbrel®/Enbrel® PFS (etanercepte).** **Indicações:** Adulto: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica e psoríase em placas. Pediátrico: artrite idiopática juvenil (AIJ) poliartricular (4-17 anos) e psoríase em placas (8-17 anos). **Contraindicações:** HiperSENSIBILIDADE ao etanercepte ou a qualquer componente da fórmula do produto. Pacientes com infecção localizada ou generalizada, crônica ou ativa, ou em risco de desenvolvê-la. **Alergias e Precauções:** Foram relatadas reações alérgicas associadas ao Enbrel®/Enbrel® PFS. Caso ocorra, descontinuar imediatamente a medicação. Imunossupressão: terapia anti-TNF pode comprometer a defesa do hospedeiro contra infecções e doenças malignas. No período pós-comercialização, há relatos de doenças malignas em diversos órgãos, mas ainda não se sabe qual o impacto do tratamento com etanercepte sobre o desenvolvimento e a progressão das malignidades e infecções ativas e/ou crônicas. Há relatos de câncer de pele melanoma e não melanoma com antagonistas de TNF. Exame de pele periódico recomendado. Reações hematológicas: casos incomuns de trombocitopenia, raros de pancitopenia e muito raros de anemia aplásica, alguns evoluindo para óbito. Cautela em pacientes com história pregressa de discrasia sanguínea. Procure aconselhamento médico imediato caso desenvolva sínais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas ou infecções durante o tratamento. Se discrasias forem confirmadas, etanercepte deve ser descontinuado. Enbrel®/Enbrel® PFS pode estar associado à formação de anticorpos autoimunes. Não administrar concomitantemente a vacinas com microrganismos vivos. Atualizar cartão vacinal de acordo com normas locais antes do início da terapia. Eventos neurológicos: relatos raros de distúrbios desmielinizantes, porém não se sabe qual a relação causal com etanercepte. Recomenda-se avaliação da relação risco/benefício ao prescrever este medicamento a pacientes com doença desmielinizante ou com risco aumentado de desenvolvê-la. Distúrbios cardíacos: relatos pós-comercialização de piora da insuficiência cardíaca congestiva (ICC), com e sem a identificação dos fatores precipitantes. Embora não conclusivos, dados de estudo clínico sugerem possível tendência à piora da ICC com etanercepte. Recomenda-se cautela nesses pacientes. Infecções: avaliar pacientes para infecções antes, durante e depois do tratamento com Enbrel®/Enbrel® PFS. Tuberculose (TB): antes do início da terapia com Enbrel®/Enbrel® PFS, paciente deve ser avaliado para infecção ativa ou latente. A profilaxia de TB latente deve ser iniciada antes da terapia com Enbrel®/Enbrel® PFS seguindo diretrizes locais. Havia TB ativa, Enbrel®/Enbrel® PFS não deve ser iniciado. Não se sabe se a terapia com Enbrel®/Enbrel® PFS aumenta esse risco. Reativação da Hepatite B: relatada reativação do vírus da hepatite B (HBV) em portadores crônicos usando terapia anti-TNF. Cautela no uso do etanercepte em portadores do HBV. Monitorar sinais e sintomas de infecção ativa pelo HBV. Hepatite C: relatos de piora embora sem estabelecer relação causal com o etanercepte. Não recomendado em conjunto com tratamento de hepatite alcoólica. Hipoglicemia: relatada em associação com tratamento para diabetes. Gravidez: Categoria de Risco B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Ainda não se estabeleceu o uso seguro de Enbrel® durante a gravidez. Lactação: orientar quanto a amamentação ou descontinuar Enbrel® durante a lactação. Pediatrício: não usar em menores de 4 anos. Idosos: não necessita ajuste posológico específico. Dirigir veículos e operar máquinas: não há estudos sobre este tipo de efeito. **Reações adversas:** Adulto: Reação no local da injecção com eritema, prurido, dor, edema, hemorragia e hematoma. Infecção do trato respiratório superior, bronquite, cistite, infecções da pele. Comuns: reações alérgicas, autoanticorpos, febre, prurido, incomuns: infecções sérias (incluindo pneumonia, celulite, artrite séptica, sepsis e infecção parasitária), urticária, rash cutâneo, psoríase, vasculite sistêmica (incluindo vasculite ANCA positiva), uveíte, esclerite, trombocitopenia, doença pulmonar intersticial, câncer não melanoma. Raras: Tuberculose, infecções oportunistas (incluindo fungica invasiva, infecções bacterianas e micobacterianas atípicas, e Legionella), reação anafilática, sarcoidose, convulsões, evento desmielinizante do SNC, neurite óptica, mielite transversa, vasculite cutânea, síndrome de Stevens-Johnson, enferma multifórmis, lúpus cutâneo, lúpus discoidal, síndrome do tipo lúpus, anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia, elevação de enzimas hepáticas, hepatite autoimune, melanoma, pioria da ICC. Muito raras: anemia aplásica, necrose epidérmica tóxica. Não conhecidas: Listeriose, reativação da hepatite B, carcinoma de célula de Merkel, síndrome de ativação de macrófagos. Presença de anticorpo antinuclear, anti-DNA e anticardiolipina. Pediatrício: eventos semelhantes aos observados em adultos. Relato de dois casos de varicela e quatro casos de síndrome de ativação de macrófagos na AIJ. **Interações:** Não recomendado uso de Enbrel®/Enbrel® PFS com anakinra e abatacepte. Uso concomitante de sulfasalazina pode se associar à leucopenia de significância clínica não conhecida. Não há interações de Enbrel®/Enbrel® PFS com glicocorticoides, salicilatos, anti-inflamatórios não esteroides (AINS), analgésicos ou metotrexato. Não há interações farmacocinéticas com digoxina e varfarina. **Posologia:** Uso em adultos (> 18 anos): Artrite Reumatoide, Espondilite Anquilosante e Artrite Psoriásica: 50 mg por semana (uma injecção subcutânea utilizando uma seringa de 50 mg, em duas injecções de 25 mg administradas praticamente simultaneamente ou 25 mg de Enbrel® duas vezes por semana, com 3 ou 4 dias de intervalo). Psoríase em Placas: 50 mg por semana (uma injecção subcutânea utilizando uma seringa de 50 mg, em duas injecções de 25 mg administradas praticamente simultaneamente ou 25 mg de Enbrel® duas vezes por semana, com 3 ou 4 dias de intervalo). Respostas maiores podem ser obtidas com tratamento inicial por até 12 semanas com 50 mg duas vezes por semana. Pacientes adultos podem ser tratados intermitente ou continuamente, baseados no julgamento do médico e nas necessidades individuais do paciente. Mesma posologia no retratamento. Uso pediatrício: AIJ (> 4 < 18 anos): 0,4 mg/kg (máximo 25 mg por dose) administrada 2 vezes por semana em injecção subcutânea com intervalo de 3-4 dias entre as doses. Pacientes com 31 kg ou menos: a dose deve ser administrada em uma única injecção subcutânea uma vez por semana. Psoríase em Placas (> 8 < 18 anos): 0,8 mg/kg por semana (máximo 50 mg por dose) administrada 1 vez por semana durante período máximo de 24 semanas. Descontinuar caso paciente não responda após 12 semanas. Mesma dose no retratamento. A cada nova aplicação, usar local diferente a, pelo menos, 3 cm do local anterior. NÃO aplicar a injecção em áreas com pele sensível, avermelhada, endurecida ou em hematomas. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MS - 1.2110.0206 (Enbrel®) e MS - 1.2110.0274 (Enbrel® PFS). Para informações completas, consulte as bulas dos produtos (ENBPOI\_18 e ENBPFS\_17). Documentação científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica mediante solicitação. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Rua Alexandre Dumas, 1860, São Paulo - SP - CEP 04717-904 - CNPJ: 46.070.868/0022-93 Copyright© Pfizer Ltda 2015 Todos os direitos reservados. [www.pfizer.com.br](http://www.pfizer.com.br)

**INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** NÃO UTILIZAR O PRODUTO EM ASSOCIAÇÃO A ANAKINRA E ABATACEPT. **CONTRAINDICAÇÃO:** ENBREL® PFS (ETANERCEPTE) É CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM SEPTÍCÉMIA OU EM RISCO DE DESENVOLVER UMA SEPTÍCÉMIA.

**SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

Material de distribuição exclusiva a profissionais habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.

Fevereiro/2015.



0800-7701575  
[www.pfizer.com.br](http://www.pfizer.com.br)

Laboratórios Pfizer Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1860  
Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP  
CEP 04717-904 - CNPJ: 46.070.868/0022-93  
Copyright© Pfizer Ltda 2015  
Todos os direitos reservados. [www.pfizer.com.br](http://www.pfizer.com.br)

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1860 - 3º andar  
Chácara Santo Antônio - CEP 04717-904  
São Paulo - SP  
[www.wyeth.com.br](http://www.wyeth.com.br)



Wyeth uma empresa do grupo Pfizer.

## Como o reumatologista pode utilizar-se da eletroneuromiografia no diagnóstico das polineuropatias?

**Karlo Faria Nunes**

*Neurologista e neurofisiologista clínico*

*Professor adjunto de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM)*

*Doutor em Ciências pela Unifesp-EPM*

*Membro titular da Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica*

**E-mail para contato:**

[aknunes@me.com](mailto:aknunes@me.com)

O resultado da eletroneuromiografia (ENMG) deve ser de fácil interpretação, só assim poderá ser uma ferramenta útil no diagnóstico de doenças que envolvem o sistema nervoso periférico. O reumatologista ou o profissional da área de saúde, que solicita ou avalia o resultado, muitas vezes não está familiarizado com as diferentes técnicas utilizadas na execução do exame. Como saber então se o exame atingiu seu objetivo? Foram realizados os testes necessários para avaliação da hipótese diagnóstica principal? Que resultado esperar nas suspeitas de polineuropatias? Como organizar o resultado obtido na ENMG e as hipóteses diagnóstica a serem observadas? Assim como na solicitação de qualquer exame laboratorial, se as perguntas certas não forem feitas, não obteremos as respostas corretas.

A ENMG tem por objetivo a avaliação de desordens que afetam o sistema neuromuscular periférico, por meio do estudo dos nervos e dos músculos. O exame se divide em duas partes. A primeira parte do exame é conhecida como estudo de condução nervosa (ECN), momento em que se avalia a condução das fibras nervosas motoras e sensitivas através da estimulação elétrica dos nervos. No ECN está incluída a pesquisa de respostas tardias, como reflexo H e onda F, esses com a função de avaliar a parte mais proximal dos nervos. A segunda parte é conhecida como eletromiografia (EMG), onde é feita a análise da atividade muscular em repouso e durante a contração voluntária com uso de um eletrodo de agulha. A EMG pode ser qualitativa, quantitativa e de fibra única – a primeira é a mais utilizada nos exames de rotina.

Na reumatologia, a ENMG permite estabelecer uma relação entre os sintomas e a etiologia dos pacientes. Na prática clínica, ela auxilia na diferenciação dos processos que envolvem as raízes nervosas, das plexopatias e das neuropatias. Permite também diferenciar os tipos de neuropatias, além de identificar o provável gerador da dor. Podemos utilizá-la na localização de lesões no sistema nervoso periférico. Com base na ENMG, é possível tomar decisões terapêuticas em casos potencialmente graves, como nas neuropatias decorrentes das vasculites ou nas autoimunes, predizer prognósticos neurológicos e excluir outras doenças.

As conclusões gerais encontradas no estudo de ENMG são: normal, radiculopatia, plexopatia, neuropatia, miopatia, desenervação difusa (doença do neurônio motor) e desordens que afetam a transmissão neuromuscular. Os achados mais específicos estão ligados à gravidade, fisiopatologia do processo, localização anatômica, ao curso ou evolução do processo e à distribuição dos achados. Os graus de gravidades são: leve, moderado, acentuado ou "grave". A fisiologia do processo pode ter uma natureza axonal, desmielinizante, mista (axonal e desmielinizante), e em alguns casos o bloqueio de condução nervosa pode estar presente. A localização anatômica se refere à raiz, ao plexo, ao nervo, à junção neuromuscular e ao músculo. O curso ou evolução do processo traduz um noção temporal do acontecimento como: agudo, crônico, subagudo, inativo e com sinais de atividade. A distribuição do processo pode ser simétrica distal, simétrica proximal, assimétrica, uniforme ou não uniforme.

As polineuropatias (PNP) são doenças que afetam vários nervos periféricos de forma simétrica e difusa. Ne-las encontramos comprometimento de natureza axonal, mielínico ou ambos. Os sintomas e sinais motores, sensitivos, autonômicos e mistos, se apresentam de modo isolado ou mesclado em diversas formas e proporções. Possuem etiologia variável e incidem em todas as faixas etárias e em todas as populações. Apesar de a ENMG ser um método sensível e de elevada especificidade, não espere um diagnóstico etiológico por esse método! Se adicionarmos a história clínica, exames de sangue, urina, liquor (LCR), e eventualmente biópsia de nervo, chegaremos muito próximo da ou mesmo à etiologia do processo. Contudo, uma pequena parcela dos casos de polineuropatias dolorosas, que comprometem fibras nervosas sensitivas de pequeno calibre ("fibras finas"), pode não ser detectada por essa técnica. Apesar disso, a ENMG é o único método funcional, menos invasivo e com menor risco, sendo então o método de escolha na avaliação de pacientes com suspeita de polineuropatia.

Tomando como base o projeto diretrizes da Associação Médica Brasileira (AMB) e do Conselho Federal de Medicina publicado em 2001, para o diagnóstico seguro das polineuropatias são necessários:

- Estudo da condução nervosa motora e sensitiva de pelo menos dois nervos motores e dois nervos sensitivos de cada membro "afetado", além de nervos homólogos no "outro membro", mesmo que assintomáticos;
- Realização de avaliação dos nervos em seu segmento proximal através do reflexo H, onda F, estudo de nervo facial, etc., para doenças que comprometam o nervo proximalmente;
- A eletromiografia de agulha deve ser realizada em músculos proximais e distais, tanto em membros superiores como em membros inferiores.

Diferentemente das polineuropatias, as mononeuropatias múltiplas (MNM) se apresentam de forma assimétrica, envolvendo dois ou mais nervos acometidos pelo mesmo processo patológico, seja no mesmo ou em outro segmento. Dentre as causas mais comuns de MNM estão as vasculites. A distinção na ENMG entre as PNP e MNM é vital, pois, além de direcionar a abordagem terapêutica, a janela de tratamento para a reversão e redução das sequelas pode fazer a diferença entre um paciente dependente ou independente. O estudo ENMG deve abranger

os quatro membros, com ECN motora e sensitiva no máximo de nervos possíveis, além da EMG.

O ECN poderá estar normal nas polineuropatias axonais agudas nas fases muito iniciais. isso se deve ao fato de a degeneração Walleriana só se completar após 7-11 dias. Presença de bloqueio de condução em sítios suscetíveis a lesão podem ocorrer, como nas compressões do nervo fibular na cabeça da fíbula. A ausência de resposta nos casos agudos significa que a degeneração Walleriana já ocorreu por completo. Na fase crônica das PNP axonais, os potenciais de ação se apresentam com amplitudes reduzidas (perda de axônios), latências distais prolongadas (não > 125% do limite normal), velocidades reduzidas (não < 80% do limite normal) pela perda de fibras rápidas, presença de bloqueio de condução, quando houver, em sítios suscetíveis a compressão, e latência prolongada (não > 125% do limite normal).

Nas PNP desmielinizantes agudas, os potenciais de ação no ENC apresentam latências distais prolongadas, velocidades de condução reduzidas, potenciais com baixa amplitudes (nos casos de bloqueio de condução distal). O bloqueio de condução, quando presente, ocorre geralmente fora de sítios suscetíveis a compressão. Em alguns casos não são registrados potenciais. Na fase crônica das PNP desmielinizantes, os potenciais de ação se apresentam com amplitudes reduzidas (em decorrência de bloqueios distais), latências distais prolongadas (> 125% do limite normal), velocidades reduzidas (< 80% do limite normal), presença de bloqueio de condução freqüentemente em locais atípicos, e latência prolongada (> 125% do limite normal).

Na avaliação EMG nos quadros agudos de polineuropatia, podemos encontrar atividades espontâneas assim que introduzimos a agulha no músculo. Essas atividades são conhecidas como fibrilação e onda aguda positiva. Muito provavelmente não estará presente em quadros iniciais, a não ser que já exista outra patologia de base, pois demoram de 7-21 dias para se desenvolverem. As unidades motoras não apresentaram alterações em suas formas, tamanhos e frequência de disparo – isso só ocorrerá após 2-3 meses. Já nos quadros crônicos, esperamos encontrar atividade espontânea (mais regiões distais do que nas proximais), unidades motoras com alterações nas suas amplitudes, durações e números de fases, além de uma frequência de disparo aumentada, refletindo o processo da inervação muscular.

Na maioria das PNP axonais, tanto as fibras sensitivas quanto as fibras motoras são afetadas.

Alterações das fibras motoras podem predominar, como na amiloidose, por outro lado, as alterações sensitivas nas PNP carcinomatosa. Apesar de parecer óbvio, a diferenciação entre PNP motora e sensitiva pode ser uma tarefa árdua. O neurofisiologista experiente deverá avaliar com cuidado o fato de que alterações das amplitudes nos potenciais dos nervos dos membros inferiores pode estar presente depois dos 65 anos, da síndrome do túnel do carpo ser um achado comum, e do fato de não sabermos quais eram as amplitudes "normais" antes do início da doença. Diante de PNP puramente sensitivas (raras), devemos excluir neoplasias, considerar neuropatias por fibras finas e considerar ganglionopatias (quimioterapia). O ECN e a EMG nas PNP de fibras finas serão normais. Nas ganglionopatias, as amplitudes do potencial de ação nervoso sensitivo (PANS) estão reduzidas nos braços e normais nas pernas.

Dentre as etiologias das PNP, estão as idiopáticas, decorrentes da quimioterapia, as infecciosas, as dos pacientes críticos, as tóxicas e/ou metabólicas, as compressivas e as hereditárias. A ENMG colabora na diferenciação das PNP agudas, crônicas e subagudas; axonais, desmielinizantes e mistas; motoras, sensitivas e motoras/sensitivas, mononeuropatias, *multiplex* e distais simétricas.

Como organizar o resultado obtido na ENMG e as hipóteses diagnósticas a serem observadas?

Em relação ao *curso ou evolução das neuropatias*, a correlação a ser feita é:

**• Agudas:**

- *Decorrente de compressão:*
  - Síndrome do túnel do carpo
  - Trauma
  - Cirurgia
- *Autoimune:*
  - Polirradiculopatia desmielinizante inflamatória aguda (AIDP)
- *Tóxica e/ou metabólica:*
  - Quimioterapia
  - PNP paciente crítico

**• Crônicas:**

- *Decorrente de compressão:*
  - Síndrome do túnel do carpo
  - Sarcoidose
  - Amiloidose

- *Autoimune:*

- Polirradiculopatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC)
- *Tóxica e/ou metabólica:*
  - Quimioterapia
  - Diabetes
  - Álcool
  - Deficiência de B12

Em relação à *natureza do comprometimento das neuropatias*, a correlação a ser feita é:

**• Axonal:**

- *Decorrente de compressão:*
  - Síndrome do túnel do carpo
  - Trauma
  - Cirurgia
- *Tóxica e/ou metabólica:*
  - Quimioterapia
  - PNP paciente crítico
  - Diabetes
  - Deficiência de B12

**• Desmielinizante:**

- *Decorrente de compressão:*
  - Síndrome do túnel do carpo
  - Sarcoidose
  - Hanseníase
- *Autoimune:*
  - Polirradiculopatia desmielinizante inflamatória aguda (AIDP)
  - Polirradiculopatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC)
  - Neuropatia motora multifocal
- *Tóxica e/ou metabólica:*
  - Diabetes

Em relação à *extensão e distribuição do comprometimento das neuropatias*, a correlação a ser feita é:

**Nas mononeuropatias:**

- *Mediano*
  - Pronador redondo
  - Nervo interósseo anterior
  - Túnel do carpo
- *Ulnar*
  - Túnel cubital
  - Canal de Guyon

- Radial
  - Axila
  - Sulco radial
  - Nervo interósseo posterior
- Femoral
  - intrapélvico
  - ligamento inguinal
- Isquiático
  - Piriforme
- Fibular
  - Cabeça da fíbula
- Tibial
  - Túnel do tarso

#### • Nas mononeuropatias múltiplas (MNM)

- Pode ser devido a:
  - Vasculites
  - Doença do tecido conectivo
  - Infecção
  - Neoplasias
- Testes recomendados:
  - VHS
  - ANA
  - FR
  - c-ANCA (se a suspeita for de granulomatose de Wegener)
  - Anti-Ro (SS-A) e Anti-LA (SS-B) – (se a suspeita for de Sjögren)
  - Crioglobulina (associado com HVB e HVC, EBV, CMV e HIV)
  - SPEP com imunofixação
  - Pesquisa de Lyme
  - HgA1C (descartar DM)
  - Metais pesados (se houver história epidemiológica de exposição)

#### • Nas neuropatias distais simétricas:

- Idiopáticas
- Quimioterapia
- Infeciosas
- Paciente crítico
- Tóxicas
- Metabólicas
- Hereditárias

A PNP pode estar associada a diferentes patologias, incluindo as doenças reumatológicas.

Embora essa associação possa ser uma coincidência, o fator patogênico desencadeante pode estar relacionado, e o seu reconhecimento pode melhorar o tratamento. Apesar da imensa variação de técnicas de avaliação e estratégias na ENMG, uma tradução clara dos achados para o médico solicitante através da avaliação objetiva é suficiente para uma boa compreensão dos resultados. Mesmo que a ENMG não forneça a etiologia específica da PNP, e de que anormalidades de fibras nervosas finas possam não ser detectadas por esse método, as informações obtidas através desse estudo fornecem pistas diagnósticas consistentes quando utilizadas criteriosamente em contextos clínicos adequados, tornando-se uma ferramenta poderosa no diagnóstico, tratamento e segmento das PNP.

#### REFERÊNCIAS

1. Amato AA, Dumitru D. Acquired Neuropathies. In: Dumitru D, Amato AA, Zwarts MJ, eds. Electrodiagnostic Medicine, 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc. 2002:937-1042.
2. Cruz MW, Scola RH, Coelho RLA, Carneiro Filho A, Vaz C. Eletroneuromiografia na abordagem diagnóstica das neuropatias periféricas. Projeto Diretrizes AMB e CFM. 2001:1-8.
3. Jorgensen SP. Clinical and Electrodiagnostic Features of Common Neuropathies. In: Introduction to Common Neuromuscular Disorders. Principles of Nerve Conductions Studies and Needle EMG. Course book 2014. 61st AANEM Annual Meeting. Savannah, Georgia. 2014:13-21.
4. Kimura J. Polineuropatias e mononeuropatias múltiplas. Eletrodiagnóstico em doenças de nervos e músculos. 4 ed. Di Livros Ed.; 2015. p. 485-528.
5. Olney RK. AAEM minimonograph #38: Neuropathies in connective tissue disease. Muscle Nerve. 1992;15:531-42.
6. Vallat JM, Rabin M, Magry L. Peripheral neuropathies in rheumatic disease – a guide to diagnosis. Nat Rev Rheumatol. 2012 Oct;8(10):599-609.
7. Wilbourn AJ. Nerve conduction studies types, components, abnormalities and value in localization. Neuro Clin N Am. 2002;305-38.
8. Teener JW. Neuropathies in systemic disease. In: Polyneuropathy. Course book 2014. 61st AANEM Annual Meeting. Savannah, Georgia. 2014:15-9.

**Cite este artigo como:** Nunes KF. Como o reumatologista pode utilizar-se da eletroneuromiografia no diagnóstico das polineuropatias? Rev Paul Reumatol. 2015; 14(2):10-3.

**Apoio financeiro:** não contou com financiamento.

**Conflito de interesses:** nenhuma situação.

## Neuropatia de fibras finas: uma visão geral

**Luciana Mendonça Barbosa<sup>(1)</sup>, Daniel Ciampi A. de Andrade<sup>(2)</sup>**

1. Neurologista, médica-residente do Programa de Residência Médica em Dor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
2. Coordenador do Centro de Dor do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico assistente do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. Supervisor da Residência Médica em Neurologia e Neurocirurgia da FMUSP – Área de Atuação em Dor

**E-mail para contato:**

ciampi@usp.br

### INTRODUÇÃO

A neuropatia de fibras finas (NFF) é definida pelo comprometimento primordial de fibras pouco mielinizadas e não mielinizadas, as quais medeiam a sensibilidade térmica e dolorosa, bem como informações e respostas autonômicas. Ela pode estar presente em diversas apresentações espaciais, como a NFF localizada, que ocorre em alguns casos de doença de Hansen, ou a NFF que segue um padrão de polineuropatia e que pode acometer partes extensas do corpo.

Reconhecer clinicamente um quadro de neuropatia e classificá-lo de acordo com a modalidade de fibras comprometidas – finas sensitivas, autonômicas, grossas sensitivas, motoras ou uma combinação – é importante para direcionar as hipóteses diagnósticas, os exames subsidiários a serem solicitados e o tratamento.

Embora cerca de um terço dos casos não possua etiologia definida, entre as causas principais estão diabetes, intolerância à glicose, doenças inflamatórias e imunomedidas, como síndrome de Sjögren (SS), lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide e sarcoidose, doenças hereditárias, amiloidose, causas infeciosas, como pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatite C, além de doenças carenciais e tóxicas, como as relacionadas ao uso de álcool e quimioterápicos, entre outras<sup>(1)</sup>.

O diagnóstico é realizado com base na história detalhada e no exame físico. Existem exames subsidiários, como o Teste Quantitativo Sensorial (TQS), a biópsia de pele com contagem da densidade de fibras nervosas intraepidérmicas e outros testes que ainda requerem validação.

O diagnóstico da NFF é fundamental, pode ser a primeira manifestação de quadros inflamatórios, imunome-

diados, infeciosos, metabólicos ou tóxicos, além de os sintomas, como dor, serem muitas vezes incapacitantes.

### DEFINIÇÃO

As fibras do sistema nervoso periférico podem ser classificadas de acordo com seu diâmetro e grau de mielinização, conforme a Tabela 1<sup>(2)</sup>.

Na NFF, há comprometimento, predominante ou exclusivo, das fibras mielinizadas de pequeno diâmetro e fibras não mielinizadas – A delta e C, respectivamente. Stewart et al. propuseram um conceito empírico, com aplicabilidade para prática clínica e pesquisas, no qual inclui a presença de parestesias como característica típica para NFF, acompanhadas de anormalidades no exame neurológico, limitado principalmente ao comprometimento de fibras finas. Entre os critérios de exclusão, achados que sugerem comprometimento de fibras grossas mielinizadas, como: alteração proprioceptiva nos artelhos, perda da sensibilidade vibratória acima dos joelhos, fraqueza distal ou alterações do trofismo muscular, arreflexia global e eletromiografia ou estudos de condução nervosa alterados<sup>(4)</sup>.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Tipicamente, os sintomas iniciam-se nos pés e progridem de forma lenta para o terço distal das pernas. Neste momento, as mãos também podem ser afetadas. É importante lembrar os diagnósticos diferenciais quando esse padrão não for respeitado, a exemplo das ganglionopatias. Na maioria dos casos, há distribuição de padrão comprimento-dependente, no qual as fibras de maior comprimento são acometidas de forma distal para proximal, configurando o padrão conhecido como bota e luva.

**Tabela 1** – Classificação das fibras nervosas.

Fibras	Classificação	Diâmetro (μm)	Velocidade de condução (m/s)	Modalidade
Fibra A alfa	Fibra grossa, mielinizada	12-20	72-120	Contração muscular, sensibilidade tátil e vibratória, propriocepção
Fibra A beta	Fibra média, mielinizada	6-12	36-72	Sensibilidade tátil e vibratória, propriocepção, estiramento muscular
Fibra A delta	Fibra fina, mielinizada	1-6	4-36	Sensibilidade dolorosa, térmica ao frio. Funções autonômicas: fibra pré-ganglionar
Fibra C	Fibra fina, não mielinizada	0,2-1,5	0,4-2,0	Sensibilidade dolorosa, térmica ao calor Funções autonômicas: fibra pós-ganglionar <sup>(3)</sup>

Com base no diâmetro, fibras grossas: A alfa; fibras médias: A beta; fibras finas: A delta e fibras C.

Os sintomas e sinais sensitivos relacionados a neuropatias em geral podem ser negativos, como hipoalgesia, hipoestesia tátil e térmica, ou positivos, como dor, parestesia, disestesia e alodínea. Na NFF, com exceção das neuropatias hereditárias, prevalecem os sintomas positivos.

Inicialmente, o paciente pode ter sintomas leves, vago desconforto nos pés, adormecimento, impressão de pele mais espessa ou de estar pisando a areia. Entre as sensações que mais causam desconforto, encontram-se: queimação, pontadas, choques, picadas ou cãibras nos pés e nas panturrilhas, as quais pioram à noite e tendem a afetar o sono. Há queixas de que os pés se tornam sensíveis ao toque do lençol. A NFF pode estar associada à síndrome das pernas inquietas<sup>(5)</sup>.

Destaque-se que a dor não é manifestação presente em todos os quadros. As queixas podem ser relacionadas a sintomas negativos, como sensação de estar usando meias, aperto ou frio.

Pelo comprometimento de fibras que conduzem estímulos do sistema nervoso autônomo, há queixas de olhos secos, boca seca, disfunção sexual, alteração de coloração da pele, mudança de temperatura das extremidades. Os sintomas autonômicos não costumam ser referidos espontaneamente. Hipotensão ortostática, constipação intestinal, diarreia, gastroparesia podem estar presentes, porém, são encontrados com mais frequência relacionados a amiloidose e diabetes<sup>(6)</sup>.

No exame físico, pode-se notar hipoestesia térmica e tátil. Em grande parte dos casos, com maior comprometimento distal, mantendo o padrão bota e luva com distribuição simétrica.

Alterações que sugerem comprometimento de fibras grossas podem ser encontradas em grau discreto. Perdas significativas da sensibilidade vibratória, como apaléstesia ou comprometimento acima dos joelhos, e alteração da propriocepção não devem estar presentes. Não há comprometimento motor na NFF. É possível constatar alodínea térmica ao frio ou calor, alodínea mecânica estática ou dinâmica e hiperpatia. Observa-se, ainda, acolitamento do sistema nervoso autônomo, como alteração de fâneros, coloração e textura da pele, além de sinais vasomotores.

## DIAGNÓSTICO

A história e o exame físico são considerados o padrão-ouro para o diagnóstico de NFF, com os quais outros testes são comparados. Faz-se necessária anamnese detalhada sobre forma e tempo de progressão e sintomas relacionados a comprometimento autonômico. Em geral, pacientes com história clínica e exame físico compatíveis prescindem de exames confirmatórios<sup>(7)</sup>.

Os principais exames em uso encontram-se citados na Tabela 2. Além desses, existem exames subsidiários ainda em desenvolvimento e outros não validados.

**Teste quantitativo sensorial (TQS):** considerado uma extensão do exame físico. Os limiares são quantificados para sensibilidade vibratória e térmica ao frio e ao calor e para dor. Para detectar NFF, os limiares de dor e sensibilidade ao calor e ao frio são úteis. O exame apresenta limitações, pois depende de colaboração e atenção do paciente, e anormalidades no sistema nervoso central ou periférico podem levar a resultados similares, não tendo valor topográfico<sup>(8)</sup>.

**Biópsia de pele:** análise da densidade de fibras nervosas intraepidérmicas, através de contagem do número de fibras nervosas, fixadas pelo anticorpo contra o produto gênico proteico 9.5 (PGP 9.5), o qual está presente em todos os axônios. Consensos recentes reforçaram a utilidade da biópsia de pele no diagnóstico da NFF. A sensibilidade varia de 45% a 90%; a especificidade para densidade normal e ausência de neuropatias, de 95% a 97%<sup>(9)</sup>. Em casos leves ou iniciais, mudanças morfológicas, como edema das fibras nervosas ou al-

terações nas glândulas sudoríparas, podem auxiliar o diagnóstico<sup>(10)</sup>.

**Biópsia do nervo sural:** o diagnóstico de neuropatia tradicionalmente dependia da análise estrutural de fragmentos de nervo, sobretudo para neuropatias sensoriais afetando fibras não mielinizadas e mielinizadas de pequeno calibre. Contudo, as anormalidades podem ser sutis, difíceis de serem reconhecidas, além de necessitar de microscopia eletrônica. O procedimento pode causar hipoestesia, dor por desaferentação e neuroma. A biópsia de nervo não é rotineiramente indicada em NFF, exceto se houver suspeita de amiloidose, vasculites ou outros processos inflamatórios<sup>(11)</sup>.

**Eletroneuromiografia:** estudo neurofisiológico bem estabelecido para avaliar a integridade das fibras sensitivas grossas mielinizadas e das fibras motoras. Nas neuropatias essencialmente de fibras finas, o exame não apresenta alterações. Pode ser solicitado quando houver dúvidas sobre o comprometimento associado de fibras grossas.

**Tabela 2** – Exemplos de exames subsidiários para investigação de NFF.

Exame	Método	Comentário
Teste quantitativo sensorial – TQS	O paciente é exposto a estímulos graduados e refere quando os percebe. Seu limiar é então registrado. Fibras finas são avaliadas pelo limiar de sensibilidade térmica e dor. Fibras grossas, pelo de vibratória, tátil	Sensibilidade do teste varia de 60% a 75% <sup>(6)</sup> . Alterações do sistema nervoso central também alteram o TQS. Incapaz de diferenciar quadros de simulação
Biópsia de pele	Biópsia com um <i>punch</i> de 3 mm, 10 cm acima do maléolo lateral. Após a descoberta do anticorpo PGP 9.5, foi possível marcar a maior parte das fibras nervosas terminais da epiderme	A localização da biópsia é importante, uma vez que a densidade de fibras nervosas intraepidermais mostra valores mais altos em regiões proximais, comparada a regiões distais, consistente com a natureza comprimento-dependente da neuropatia <sup>(12)</sup>
Resposta cutânea simpática	Alteração transitória do potencial elétrico sobre a palma da mão ou a sola do pé, evocada por estímulos externos – tosse, estímulo doloroso ou elétrico, inspiração profunda	Exame de realização simples. Pode ser feito durante o estudo de condução nervosa. A sensibilidade para NFF parece ser baixa <sup>(6)</sup>
Teste quantitativo sudomotor axonal reflexo – TQSAR	Estímulo elétrico na pele permite que a acetilcolina, por iontopforese, ative as glândulas sudoríparas – mede e compara a quantidade de suor em regiões distintas	Analisa a função sudomotora pós-ganglionar. A sensibilidade varia de 60% a 80% <sup>(6)</sup> . Drogas que alteram a sudorese, como antidepressivos tricíclicos, podem afetar o exame

## ETIOLOGIAS

Apesar de cerca de 30% das NFF serem consideradas idiopáticas, há causas tratáveis e potencialmente reversíveis, todos os casos de NFF devem ter etiologia investigada. Ademais, a neuropatia poder ser um sinalizador de distúrbio com maiores repercussões sistêmicas – ver Tabelas 3 e 4. Quando há comprometimento autonômico significativo, é importante considerar os diagnósticos diferenciais de amiloidose, neuropatia sensorial autonômica hereditária, porfiria, síndromes paraneoplásicas.

**Diabetes e intolerância à glicose:** é a condição identificável mais comum, está presente em cerca de um terço dos pacientes com NFF dolorosa<sup>(1)</sup>.

Os componentes individuais da síndrome metabólica têm sido implicados como fatores de risco não apenas para doenças cardiovasculares, mas também para NFF. Estudo com 548 diabéticos tipo 2 mostrou que o grupo com síndrome metabólica apresentava risco duas vezes

maior de desenvolver neuropatia comparado ao que não a possuía<sup>(15)</sup>.

**Síndrome de Sjögren (SS):** a prevalência de neuropatias na SS é variável na literatura: de 2% a 64%; NFF: de 25% a 65%<sup>(16)</sup>. Aproximadamente dois terços dos pacientes com neuropatia na SS iniciam o quadro com alterações de sensibilidade nos pés. O comprometimento de fibras finas, em geral, é inicial com sintomas sensitivos e autonômicos. Autores postulam que a NFF distal é o tipo de neuropatia mais comum relacionado à doença. A evolução da neuropatia sensitiva pura costuma ter evolução em anos. Reconhecer que a NFF é causada pela SS pode ser difícil. Algumas vezes, o sintoma pode preceder a síndrome sicca por anos<sup>(6)</sup>.

Quando há evolução rápida com quadro de desequilíbrio significativo e distribuição que não respeita o padrão comprimento-dependente, deve-se considerar o diagnóstico de ganglionopatia, também relacionado à SS.

**Tabela 3** – Potenciais causas de NFF com sugestão para investigação quando houver suspeita.

Causas	Avaliação
Diabetes ou intolerância à glicose	Teste de tolerância oral a: glicose, hemoglobina glicosilada, glicemia de jejum
Hipertireoidismo/hipotireoidismo	TSH, T4 L
Toxicidade pelo álcool	História de exposição
Doença celíaca	Anticorpo antitransglutaminase tecidual, antiendomísio
Amiloidose sistêmica	Eletroforese de proteína, considerar biópsia de nervo, músculo ou reto
Paraproteinemias	Eletroforese de proteína/imunofixação de proteínas séricas e na urina
HIV	Sorologia
Hepatite C	Sorologia
Doença de Hansen	Avaliação dermatológica
Síndromes carenciais	Dosagem de vitamina B12, B1, cobre
Hipertrigliceridemia	Lipidograma
NSAH	História familiar, estudo genético
Doença de Fabry	Dosagem de alfafagalactosidase

**Tabela 4** – Fármacos relacionados a polineuropatias<sup>(20)</sup>.

Fármacos para quadros infeciosos	Metronidazol, nitrofurantoína, isoniazida, dapsona
Quimioterápicos	Cisplatina, taxel (placitaxel, docitaxel), talidomida, vincristina
Antiarrítmicos e anti-hipertensivos	Amiodarona, hidralazina, propafenona
Psiquiátricos	Dissulfiram
Outras drogas	Piridoxina-B6, fenitoína, estatinas, cloroquina, colchicina

O tratamento específico não é padronizado. Com base em séries de casos, o tratamento com imunoglobulina humana parece ser eficaz para a NFF dolorosa. Há relatos de resposta a infliximabe, rituximabe e plasmaférrese para neuropatias relacionadas a crioglobulinemias<sup>(16)</sup>.

**Lúpus eritematoso sistêmico (LES):** coorte com 2.097 pacientes com LES observou prevalência de neuropatia em 5,9%, dos quais, 17,1% (14 participantes) possuíam NFF, confirmada por biópsia de pele e atribuídas ao LES. Dos 14 casos, 9 apresentavam sinais e sintomas de neuropatias na face, tronco ou predomínio proximal nos membros, distinto do clássico padrão comprimento-dependente, sugerindo lesão no gânglio dorsal<sup>(17)</sup>.

**Artrite reumatoide:** neuropatia é comumente encontrada, porém, a maior parte é subclínica, demonstrada em estudos com eletroneuromiografia ou biópsia de pele. Há predomínio da forma sensitiva pura. Não parece estar relacionada à gravidade, mas ao tempo de doença<sup>(18,19)</sup>.

## TRATAMENTO

Visa a controlar a causa e manejo da dor. O tratamento da causa pode prevenir o surgimento de complicações da doença ou alentecer a progressão. O controle glicêmico, por exemplo, pode aumentar a densidade de fibras finas<sup>(21)</sup>.

Medicações de primeira linha são anticonvulsivantes, antidepressivos heterocílicos, opioides semissintéticos – tramadol e adesivo de lidocaína. Podem ser usados em combinação ou em monoterapia. Antipsicóticos típicos, como a clorpromazina, são úteis, mas carecem de evidências sobre o uso.

- Gabapentina: relativamente bem tolerada, pode ter queixa de tontura e sonolência, especialmente quando iniciada em doses altas. Habitualmente, se inicia 300 mg por dia, com aumento semanal de 300 mg a 3.600 mg por dia.
- Pregabalina: droga similar à gabapentina, com menos efeitos colaterais. Pode ser iniciada com 75 mg por dia e aumentada gradualmente até 600 mg por dia. Entre os efeitos colaterais, ganho de peso e, raramente, sudorese de extremidades podem limitar o uso.
- Antidepressivos heterocílicos: amitriptilina, nortriptilina, imipramina, clomipramina, maprotilina são efetivas no controle da dor neuropática, embora não comprovada resposta a amitriptilina na neuropatia pelo HIV.

- Adesivos de lidocaína: escolhidos para áreas dolorosas não extensas. Recomendado usar na região dolorida por 12 horas e manter 12 horas descoberto. Se não houver alívio em uma semana, o uso deve ser descontinuado.
- Tramadol: pode ser iniciado na dose de 50 mg, de 2 a 4 vezes ao dia, até 400 mg por dia.

Os demais opioides podem ser necessários para pacientes com dor incapacitante e resposta insatisfatória a outras drogas. Embora possam aliviar a dor neuropática, não são tão eficazes quanto em dor nociceptiva<sup>(22)</sup>. Podem ser usados na fase de titulação de medicamentos de primeira linha ou para paciente em tratamento com dor aguda.

- Morfina: doses de 10 mg a 15 mg, a cada 4 horas. A dose é variável entre os pacientes.
- Oxicodona: de 10 mg a 120 mg por dia, em intervalos de 12 horas.
- Metadona: de 10 mg a 20 mg por dia, em intervalos de 8 a 12 horas. Iniciar com dose baixa e não ultrapassar doses superiores a 40 mg por dia, pelo risco de depressão respiratória, especialmente durante o sono, secundária ao acúmulo de dose<sup>(23)</sup>.
- Buprenorfina: adesivo transdérmico nas doses de 5 µcg/h, 10 µcg/h e 20 µcg/h. Deve ser trocado a cada 7 dias, com mudança na região de aplicação<sup>(22)</sup>.

As recomendações para uso de opioides em dor neuropática são restritas à segunda linha de tratamento e requerem discussão, por não haver estudos quanto à segurança em uso prolongado. Ademais, provocam mais efeitos colaterais quando comparados aos tricíclicos e aos gabapentinoides<sup>(24)</sup>.

- Anti-inflamatório não esteroidal e inibidor da receptação de serotonina: menos eficazes em relação às drogas supracitadas.

## CONCLUSÃO

À medida que a população envelhece e mais pacientes desenvolvem diabetes e outros distúrbios metabólicos, a NFF tende a aumentar a prevalência.

A doença pode ser um enigma para clínicos, pelo contraste entre a dor intensa e os achados relativamente escassos no exame físico e nos estudos eletrofisiológicos<sup>(3)</sup>. Exames complementares têm sido estudados e validados, facilitando o diagnóstico nos casos duvidosos,

além de fornecer novas ferramentas para pesquisas e entendimento da NFF. Baseada em questões técnicas, vantagens e desvantagens de cada exame, a escolha de uma ou mais modalidades pode subsidiar o diagnóstico.

Pacientes que apresentam NFF devem ser investigados para que as possíveis causas sejam controladas e ter manejo adequado da dor, uma vez que os sintomas podem ser incapacitantes.

## REFERÊNCIAS

1. Tavee J, Zhou L. Small fiber neuropathy: A burning problem. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2009;76:297-305.
2. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principles of neural science, fourth edition, McGraw Hill Companies; 2000.
3. McLeod JG. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. Muscle Nerve. 1992;15:3-13.
4. Stewart JD, Low PA, Faeley RD. Distal small fiber neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. Muscle Nerve. 1992;15:661-5.
5. Allen RP, Picchietti DL, Borreguero DG, Ondo WG, Walters AS, Winkelmann JW, Zucconi M, Ferri R, Trenkwalder C, Lee HB. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG), consensus criteria-history, rationale, description, and significance. Sleep Medicine. 2014;15:860-73.
6. Lacomis D. Small Fiber Neuropathy. Muscle Nerve. 2002; 26:173-88.
7. Hovaguimian A, Gibbons CH. Diagnosis and treatment of pain in small fiber neuropathy. Curr. Pain Headache Rep. 2011;15:193-200.
8. Almeida YC, Fillingi RB. Can Quantitative Sensory Testing move us closer to mechanism-based pain management? Pain Med. 2014;15: 61-72.
9. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Practice Parameter: Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: Role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Neurology. 2009;72:177-84.
10. Vlckova-Moravcova E, Bednarik J, Dusek L, Toyka KV, Sommer C. Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies. Muscle Nerve. 2008; 37:50-60.
11. Hoitsma E, Reulen JPH, Baets M, Drent M, Spaans F, Faber CG. Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder. Journal of the Neurological Sciences. 2004; 227:119-30.
12. McArthur JC, Stocks EA, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW. Epidermal nerve fiber density: normative reference range and diagnostic efficiency. Arch Neurol. 1998;55:1513-20.
13. Galvão MLS, Manzano GM, Braga NIO, Nóbrega JAM. Determinação do limiar de percepção de corrente elétrica em uma amostra de voluntários normais. Arq Neuropsiquiatria. 2005;63:289-93.
14. Low PA, Denq JC, Gerhrking TLO, Dyck PJ, Brien PCO, Slezak JM. Effect of age and gender on sudomotor and cardiovas- cular function and blood pressure response to tilt in normal subjects. Muscle Nerve. 1997;20:1561-8.
15. Costa LA, Canani LH, Lisboa HR, Trs GS, Gross JL. Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in Type 2 diabetes. Diabetes Med. 2004;21:252-5.
16. Fauchais AL, Magy L, Vidal E. Central and peripheral neurological complications of primary Sjögren's syndrome. Presse Med. 2012;41:485-93.
17. Oomatia A, Fang H, Petri M, Birnbaum J. Peripheral Neuropathies in Systemic Lupus Erythematosus-clinical fea- tures, disease associations, and immunologic characteristics evaluated over a twenty-five year study period. Arthritis Rheum. 2014;66:1000-9.
18. Goransson LG, Brun JG, Harboe E, Mellgren SI, Omdal R. Intraepidermal nerve fiber densities in chronic inflamma- tory autoimmune diseases. Arch. Neurol. 2006;63:1410-3.
19. Biswas M, Chatterjee A, Ghosh SK, Dasgupta S, Ghosh K, Ganguly PK. Prevalence, types, clinical associations, and determinants of peripheral neuropathy in rheumatoid pa- tients. Ann Indian Acad. Neurol. 2011;14(3):194-7.
20. Burns TM, Mauermann ML. The evaluation of polineuropa- tias. Neurology Clinical Practice. 2011;76: S6-S13.
21. Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, Hamwi J, Pollari D, Bixby B, Howard J, Singleton JR. Li- festyle intervention for pre-diabetic neuropathy. Diabetes Care. 2006;29(6):1294-9.
22. Smith H. Opioids and neuropathic pain. Pain Physician. 2012;15: ES93-ES110.
23. Kraychete DC, Siqueira JTT, Garcia JBS, et al. Recomenda- ções para uso de opioides no Brasil: Parte I. Rev Dor São Paulo. 2013;14(4):295-300.
24. Kraychete DC, Siqueira JTT, Zakka TRM, Garcia JBS, et al. Recomendações para uso de opioides no Brasil: Parte III. Uso em situações especiais (dor pós-operatória, dor mus- culoesquelética, dor neuropática, gestação e lactação). Rev Dor São Paulo. 2014;15(2):126-36.

**Cite este artigo como:** Barbosa LM, de Andrade DCA. Neuropatia de fibras finas: uma visão geral. Rev Paul Reumatol. 2015; 14(2):14-9.

**Apoio financeiro:** não contou com financiamento.

**Conflito de interesses:** nenhuma situação.

# Atualize-se!

Sócios adimplentes da  
**Sociedade Paulista de Reumatologia**  
têm acesso gratuito ao **UpToDate®** em 2015

Esta importante ferramenta fornece suporte a decisões médicas baseadas em evidências, incluindo banco de dados de medicamentos, milhares de tópicos, gráficos e links para referências.

O acesso pode ser realizado em qualquer computador com conexão à internet ou através de aplicativo para celular.

## Dúvidas?

- ➔ Acesse o site da SPR
- ➔ Entre em contato com  
[reumatologiasp@reumatologiasp.com.br](mailto:reumatologiasp@reumatologiasp.com.br)  
ou (11) 3284-0507



A assinatura será gratuita em 2015 para os sócios adimplentes (anuidade 2014). Em 2016, a SPR subsidiará parcela a ser definida.

**UpToDate®**

 Wolters Kluwer

# Neuropatias periféricas em doenças autoimunes: abordagem clínica e aspectos terapêuticos

**Simone Appenzeller**

*Professora associada, livre-docente, disciplina de Reumatologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)*

**Endereço para correspondência:**

*Simone Appenzeller. Departamento de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Cidade Universitária, Campinas-SP, Brasil, CEP 13083-970; FAX: +55 19 3289-1818*

**E-mail para contato:**

*appenzellersimone@yahoo.com*

## INTRODUÇÃO

O sistema nervoso é frequentemente acometido nas doenças reumatólogicas<sup>(1)</sup>. Enquanto o comprometimento do sistema nervoso central foi bem caracterizado e investigado, o mesmo não pode ser dito das neuropatias periféricas<sup>(1)</sup>.

Do ponto de vista anatômico, o sistema nervoso periférico pode ser envolvido em qualquer das partes que o compõem, desde a raiz nervosa até as porções mais distais dos ramos terminais dos axônios<sup>(2,3)</sup>. Portanto, as neuropatias periféricas podem envolver o corpo celular (neuronopatias) e os processos periféricos (neuropatias periféricas). As neuronopatias podem ser subclassificadas em doenças que comprometem somente o corno anterior (doenças do neurônio motor) e aquelas envolvendo somente neurônios sensitivos (ganglionopatias). Já as neuropatias periféricas podem ser subdivididas em doenças que afetam principalmente a mielina (mielinopatias) e aquelas que afetam os axônios (axoniopatias) (Tabela 1)<sup>(2-4)</sup>.

Seu acometimento pode estar presente em todas as faixas etárias, sendo maior nas idades mais avançadas, com uma prevalência de 2,4% até 8% ou 10% na população geral<sup>(2,3)</sup>. Nas doenças reumatólogicas, a prevalência tem sido descrito em 5-15%, mas varia de acordo com a doença de base<sup>(1)</sup>. A identificação etiológica é fundamental para um tratamento adequado. A anamnese e o exame físico são fundamentais para classificar adequadamente o comprometimento neuropático<sup>(2-4)</sup>. Eles devem incluir as seguintes perguntas e investigações:

1. Qual o sistema envolvido? (Tabela 2)
  - a) Motor
  - b) Sensitivo
  - c) Autonômico
  - d) Combinação de um dos sistemas acima
2. Qual a distribuição da fraqueza?
  - a) Assimétrica ou simétrica
  - b) Preferencialmente distal ou distal e proximal
3. Qual a natureza do envolvimento sensitivo?
  - a) Perda sensitiva, alteração sensitiva ou dor
  - b) Perda proprioceptiva
4. Tem envolvimento do neurônio motor superior?
  - a) Com perda sensorial
  - b) em perda sensorial
5. Qual a evolução temporal?
  - a) Agudo, subagudo ou crônico
  - b) Tem algum evento desencadeante?
6. É hereditário?
  - a) História familiar
  - b) Tem alteração esquelética

As respostas, juntamente com a confirmação por eletroneuromiografia, permitirão uma classificação adequada das neuropatias nas seguintes categorias<sup>(4)</sup>:

1. Fraqueza muscular simétrica distal e proximal com perda sensorial
2. Fraqueza distal assimétrica com perda sensorial
3. Alteração sensitiva e proprioceptiva sem fraqueza
4. Perda sensorial simétrica ± fraqueza distal

**Tabela 1** – Classificação patológica das neuropatias.

<b>Classificação</b>	
<i>Neuronopatias</i>	
	Neuropatias sensoriais (ganglionopatias)
	Neuropatias motoras (doenças do neurônio motor)
	Neuropatias autonômicas
<i>Neuropatias periféricas</i>	
	Mielinopatias
	Axonopatias
	Grandes e pequenas fibras
	Pequenas fibras

Fonte: adaptada de Félix EPV, Oliveira ASB<sup>(2)</sup>.

**Tabela 2** – Sistemas envolvidos e principais sintomas.

<b>Sistema envolvido</b>	<b>Sintomas</b>
Acometimento motor	<i>Sintomas presentes</i> Fasciculações Câibras <i>Sintomas ausentes</i> Fraqueza Atrofia
Acometimento sensitivo	<i>Sintomas presentes</i> Parestesias Dor neuropática Perda de sensibilidade Fibras grossas Tato propriocepção Vibratória Fibras finas Dor Temperatura Tato afetivo
Acometimento autonômico	Hipotensão postural Gastroparesia Disfunção erétil Disfunções intestinais e urinárias Alterações da sudorese

Fonte: adaptada de Félix EPV, Oliveira ASB<sup>(2)</sup>.

A seguir serão discutidas as principais categorias com ênfase na reumatologia.

## FRAQUEZA MUSCULAR SIMÉTRICA DISTAL E PROXIMAL COM PERDA SENSORIAL

O acometimento observado é normalmente simétrico inicialmente, de predomínio distal com progressão ascendente e em gradiente com diminuição ou ausência dos reflexos tendíneos profundos<sup>(2-4)</sup>. A principal etiologia nas doenças reumatológicas são as polineuropatias desmielinizantes inflamatórias. De acordo com o tempo de instalação, pode ser subclassificado em agudas (síndrome Guillain-Barré) e crônicas [polineuropatia desmielinizante crônica inflamatória (CIDP)]<sup>(2-4)</sup>.

A síndrome Guillain-Barré ocorre em 0,6-4/100.000 na população geral e 2/3 dos casos estão associadas à infecção<sup>(5)</sup>. É rara em doenças reumatológicas, mas tem sido descrita no lúpus eritematoso sistêmico (LES)<sup>(6,7)</sup>, síndrome de Sjögren (SS)<sup>(8)</sup>, Behçet<sup>(9)</sup>, vasculites primárias<sup>(10,11)</sup> e artrite reumatoide (AR). O diagnóstico clínico é corroborado com LCR com aumento de proteína e baixa celularidade e eletroneuromiografia (ENMG) com características desmielinizantes<sup>(12)</sup>. Infecção, neoplasia, atividade de doenças e efeito colateral de medicações<sup>(12-17)</sup> são as principais causas. O tratamento não farmacológico consiste em suporte clínico e ventilatório, se necessário. O tratamento farmacológico pode ser feito com imunoglobulina (2g/kg de 2-5 dias) ou plasmaférrese<sup>(12)</sup>. Nas doenças reumatológicas a associação com corticosteroides e imunossupressores tem sido descrita, porém, não há estudos randomizados comparando eficácia terapêutica<sup>(6-11)</sup>.

A polineuropatia desmielinizante crônica inflamatória (CIDP) é caracterizada por sintomas sensitivos e motores, ascendentes evoluindo por um tempo maior que oito semanas<sup>(12)</sup>. É descrito ocorrer na população geral de 1-7,7/100.000 e rara em doenças reumatológicas. O tratamento farmacológico depende da gravidade e consiste em corticosteroides e imunoglobulina. Plasmaférrese pode ser utilizada quando não há resposta a primeira linha de tratamento<sup>(12)</sup>. Em doenças reumatológicas autoimunes outras drogas imunossupressoras têm sido associadas<sup>(19-21)</sup>.

## FRAQUEZA DISTAL ASSIMÉTRICA COM PERDA SENSORIAL

Neste grupo incluímos as mononeuropatias e as mononeurites múltiplas, que, com a evolução, podem mimeitar polineuropatias simétricas<sup>(2-4)</sup>. São as neuropatias periféricas mais prevalentes em doenças autoimunes

(5-15%) e foram descritas na artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e vasculites primárias<sup>(22-27)</sup>. Esta manifestação neurológica está geralmente associada à atividade de doença e se caracteriza por vasculite da *vasa vasorum*, levando à perda axonal. É importante avaliar se a manifestação está ativa ou se os sintomas estão associados ao dano axonal. No primeiro caso, tratamento com corticosteroides e outros imunossupressores (ciclofosfamida, rituximabe, azatioprina, micofenolato) tem sido descrito<sup>(22-27)</sup>.

### **ALTERAÇÃO SENSITIVA E PROPIOCEPTIVA SEM FRAQUEZA**

A ganglionopatia tem sido descrita com maior frequência nas últimas décadas e associada principalmente a neoplasias e ao Sjögren primário<sup>(28)</sup>. Em até 60% dos casos pode ocorrer antes do diagnóstico do Sjögren e estudos recentes têm sugerido incluir investigação de síndrome de Sjögren em pacientes com ganglionopatias. Fisiopatologia inclui infiltração linfocítica, lesão por autoanticorpos, ou microvasculite<sup>(29)</sup>. Devido à raridade, não existem estudos randomizados avaliando tratamento em doenças reumatológicas autoimunes. Relatos de casos têm descrito tratamento com prednisona, ciclofosfamida, rituximabe, azatioprina, micofenolato e imunoglobulininas, entre outros<sup>(30-32)</sup>.

### **PERDA SENSORIAL SIMÉTRICA ± FRAQUEZA DISTAL**

Quando observamos perda sensorial simétrica com ou sem fraqueza muscular distal, devemos investigar primeiramente doenças metabólicas como diabetes melito tipo 2, doenças carenciais (exp: deficiência B12, ácido fólico), neoplasias e danos axonais secundários a drogas, álcool e toxinas<sup>(2-4)</sup>.

### **CONCLUSÃO**

Embora raras, as neuropatias periféricas estão associadas à elevada morbimortalidade em doenças reumatológicas. Atividade da classificação correta permite um tratamento adequado.

### **REFERÊNCIAS**

1. Postal M, Costallat LT, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology and management. CNS Drugs. 2011;25(9):721-36.
2. Félix EPV, Oliveira ASB. Rev Neurocienc. 2010;18(1):74-80.
3. Martyn CN, Hughes RAC. Epidemiology of peripheral neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997;62: 310-8.
4. Barohn RJ, Amato AA M.D.a, Anthony A. Pattern Recognition Approach to Neuropathy and Neuronopathy. Neurol Clin. 2013;31:343-61.
5. Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. Lancet Neurol. 2013;12:1180-8.
6. Xianbin W, Mingyu W, Dong X, Huiying L, Yan X, Fengchun Z, Xiaofeng Z. Peripheral neuropathies due to systemic lupus erythematosus in China. Medicine (Baltimore). 2015;94:e625.
7. Santiago-Casas Y, Peredo RA, Vilá LM. Efficacy of low-dose intravenous cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus presenting with Guillain-Barre syndrome-like acute axonal neuropathies: report of two cases. Lupus. 2013;22:324-7.
8. Awad A, Mathew S, Katirji B. Acute motor axonal neuropathy in association with Sjögren syndrome. Muscle Nerve. 2010 Nov;42(5):828-30.
9. Shugaiv E, Kiyat-Atamer A, Tüzün E, Deymeer F, Oflazer P, Parman Y, Akman-Demir G. Coexistence of Guillain-Barré syndrome and Behcet's disease. Clin Exp Rheumatol. 2013;31:88-9.
10. de Toni Franceschini L, Amadio S, Scarlato M, Fazio R, Quattrini A, Dell'antonio G, Comi G, Del Carro U. A fatal case of Churg-Strauss syndrome presenting with acute polyneuropathy mimicking Guillain-Barré syndrome. Neurol Sci. 2011;32:937-40.
11. Gutzler F, Andrassy K, Kommerell B, Krieger D. Guillain-Barré polyneuropathy in Wegener's granulomatosis with pulmonary-renal syndrome. Dtsch Med Wochenschr. 1990;115:372-7.
12. Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. Lancet Neurol. 2013;12:1180-8.
13. Silburn S, McIvor E, McEntegart A, Wilson H. Guillain-Barré syndrome in a patient receiving anti-tumour necrosis factor alpha for rheumatoid arthritis: a case report and discussion of literature. Ann Rheum Dis. 2008;67: 575-6.
14. Manganelli S, Rossi M, Tuccori M, Galeazzi M. Guillain-Barré syndrome following adalimumab treatment. Clin Exp Rheumatol. 2012;30:592.
15. Meyer Sauteur PM, Roodbol J, Hackenberg A, de Wit MY, Vink C, Berger C, Jacobs E, van Rossum AM, Jacobs BC. Severe childhood Guillain-Barré syndrome associated with Mycoplasma pneumoniae infection: a case series. J Peripher Nerv Syst. 2015 Jun 26. doi: 10.1111/jns.12122.

16. Heikema AP, Islam Z, Horst-Kreft D, Huizinga R, Jacobs BC, Wagenaar JA, Poly F, Guerry P, van Belkum A, Parker CT, Endtz HP. *Campylobacter jejuni* capsular genotypes are related to Guillain-Barré syndrome. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Jun 9.
17. Rajeswari B, Krishnan S, Sarada C, Kusumakumary P. Guillain-Barre syndrome with acute lymphoblastic leukemia. *Indian Pediatr.* 2013;50:791-2.
18. Vallat JM, Sommer C, Magy L. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. *Lancet Neurol.* 2010;9:402-12. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70041-7.
19. Jasmin R, Sockalingam S, Shahrizaila N, Cheah TE, Zain AA, Goh KJ. Successful treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in systemic lupus erythematosus (SLE) with oral cyclophosphamide. *Lupus.* 2012;21:1119-23.
20. Zoilo MA, Eduardo B, Enrique F, del Rocio MV. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in a boy with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2010;30:965-8.
21. Vina ER, Fang AJ, Wallace DJ, Weisman MH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in patients with systemic lupus erythematosus: prognosis and outcome. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35:175-84.
22. Puéchal X, Said G, Hilliquin P, et al. Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis. A clinicopathologic and prognostic study of thirty-two patients. *Arthritis Rheum.* 1995;38:1618-29.
23. Oomatta A, Fang H, Petri M, Birnbaum J. Peripheral neuropathies in systemic lupus erythematosus: clinical features, disease associations, and immunologic characteristics evaluated over a twenty-five-year study period. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:1000-9.
24. Cattaneo et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78: 1119-23.
25. Greco A, Rizzo MI, de Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Ruopolo G, Altissimi G, de Vincentiis M. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmun Rev.* 2015 Apr;14(4):341-8. Lally L, Spiera R. Current landscape of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: classification, diagnosis, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41:1-19.
26. Nakamura M, Yabe I, Yaguchi H, Kishimoto R, Mito Y, Fujiki N, Houzen H, Tsuji-Akimoto S, Niino M, Sasaki H. Clinical characterization and successful treatment of 6 patients with Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111:683-7.
27. de Groot K, Schmidt DK, Arlt AC, Gross WL, Reinhold-Keller E. Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Arch Neurol.* 2001;58: 1215-21.
28. Sghirlanzoni A, Pareyson D, Lauria G. Sensory neuron diseases. *Lancet Neurol* 2005; 4:349-361. Martinez AR, Nunes MB, Nucci A, França MC Jr. Sensory neuronopathy and autoimmune diseases. *Autoimmune Dis.* 2012;2012: 873587.
29. Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Mamali I, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, Dalakas MC. Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: A critical update on clinical features and pathogenetic mechanisms. *Journal of Autoimmunity.* 2012; 39: 27e33.
30. Molina JA, Benito-León J, Bermejo F, Jiménez-Jiménez FJ, Oliván J. Intravenous immunoglobulin therapy in sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;60:699.
31. Kastrup O, Maschke M, Diener HC. Pulse-cyclophosphamide in the treatment of ataxic sensory and cranial nerve neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005;107:440-1.
32. Gorson KC, Natarajan N, Ropper AH, Weinstein R. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: a prospective pilot trial. *Muscle Nerve.* 2007;35:66e9.

**Cite este artigo como:** Appenzeller S. Neuropatias periféricas em doenças autoimunes: abordagem clínica e aspectos terapêuticos. *Rev Paul Reumatol.* 2015; 14(2):21-4.

**Apoio financeiro:** Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – Brasil (Fapesp 2008/02917-0 e 2011/03788-2), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil (CNPq 300447/2009-4 e 471343/2011-0 e 302205/2012-8 e CNPq 473328/2013-5).

**Conflito de interesses:** nenhuma situação.



## A droga DECISIVA para o TRATAMENTO da artrite reumatoide<sup>1</sup>

### ● PADRÃO OURO no Tratamento da Artrite Reumatoide<sup>1</sup>

### ● EFICÁCIA:

Redução de sinais e sintomas,  
melhora do **estado funcional**  
e progressão das lesões radiográficas<sup>2</sup>

Resposta dentro de **3 a 6 semanas**  
de forma sustentada<sup>3</sup>

● Disponível nas **farmácias e drogarias** do Brasil.

Caixa com **20 comprimidos** de 2,5mg ►



**TECNOMET**<sup>®</sup> (metotrexato), Comprimidos de 2,5 mg de metotrexato. Embalagem contendo 20 comprimidos. Uso adulto. Uso oral. **Indicações:** Tecnomet<sup>®</sup> é indicado em casos de artrite reumatoide grave, ativa, clássica ou definida, com resposta terapêutica insuficiente ou que não tolerem um teste adequado de terapia de primeira linha, e no controle sintomático da psoríase severa, recalcitrante e incapacitante que não respondam a outras formas de terapia. **Contra-indicações:** Metotrexato é contra indicado a pacientes grávidas, e a gravidez deve ser evitada no mínimo 3 meses após o tratamento para homens e pelo menos um ciclo ovulatorio após o tratamento para mulheres. Não devem receber metotrexato pacientes com artrite ou psoríase com evidência clara ou laboratorial de síndrome de imunodeficiência adquirida: distúrbios hepáticos ou renais severos e discrasias sanguíneas como hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia, ou anemia. **Precauções e advertências:** Metotrexato tem alto potencial de toxicidade, normalmente relacionado à dose e os pacientes devem ser monitorados de tal forma que os sintomas e possíveis efeitos tóxicos sejam detectados e avaliados rapidamente. A maioria das reações adversas é reversível se detectada no início. Na ocorrência de tais reações o uso deve ser interrompido, associado às medidas apropriadas. Se a terapia for reiniciada, dar especial atenção as possíveis recidivas de toxicidade. Carcinogênese, mutagenesia e dano a fertilidade: Há relatos que o metotrexato causou morte fetal e anomalias congênitas, não sendo recomendado em mulheres com potencial para engravidar. Pacientes grávidas com psoríase ou artrite reumatoide não devem receber metotrexato. Também há relatos de prejuízo a fertilidade, oligospermia e disfunção menstrual em seres humanos durante a terapia e um pequeno período após seu término. Uso pediátrico: Segurança e eficácia em crianças não foram estabelecidas. Exames Laboratoriais: Os pacientes devem ser analisados antes do início do tratamento quanto a contagem de plaquetas, enzimas hepáticas, avaliação da função renal e raios-X de tórax. A avaliação dos parâmetros hematológicos é recomendada uma vez por mês e avaliação da função renal e hepática a cada 1 ou 3 meses. Anormalidades transitórias em exames de avaliação da função hepática foram observadas após a administração de metotrexato, e normalmente não há necessidade para modificar a terapia. Persistentes anormalidades nesses exames antes da nova dose e/ou diminuição dos níveis séricos de albumina podem indicar toxicidade hepática e requerem avaliação. Avaliação da função pulmonar é útil se houver suspeita de fibrose pulmonar induzida pelo metotrexato. Em pacientes idosos, doses relativamente baixas devem ser consideradas devido a diminuição da função renal e hepática, devendo ser monitorados de perto quanto a sinais prematuros de toxicidade. Gastrointestinais: Pode ocorrer desidratação caso ocorra vômito, diarreia e estomatite, devendo ser interrompido o uso de metotrexato até a recuperação. O metotrexato deve ser utilizado com cautela em pacientes com úlcera péptica ou colite ulcerativa. **Hematológicos:** Metotrexato pode causar anemia, leucopenia e/ou trombocitopenia. Em pacientes com neoplasia e deficiência hematopoiética preexistente, a droga deve ser utilizada com cautela. O uso de metotrexato deve ser imediatamente interrompido se houver queda significativa nas contagens sanguíneas. Pacientes com granulocitopenia severa e febre devem ser avaliados imediatamente, e normalmente requerem terapia parenteral de antibiótico de amplo espectro. **Hepáticas:** O metotrexato tem potencial para hepatotoxicidade aguda e crônica. A toxicidade crônica é potencialmente fatal e geralmente ocorre após o uso prolongado e após dose total de 1,5 g em pessoas com psoríase. A hepatotoxicidade parece ser em função da dose cumulativa e maior consumo de álcool, obesidade e idade avançada. Exames de função hepática, incluindo albumina sérica, devem ser feitos periodicamente antes de cada tratamento, mas com frequência estão normais quando há desenvolvimento de fibrose e cirrose. Em casos de psoríase, é recomendada uma biópsia quando a dose cumulativa total chegar a 1,5 g. Em caso de fibrose moderada ou qualquer cirrose, interromper o uso da droga, em caso de fibrose médica, repetir a biópsia após 6 meses; alteração histológica leve, como estenose ou inflamação portal de baixo grau são comuns antes da terapia. Infecções e estado imunológico: Metotrexato deve ser usado com cautela em pacientes com infecção ativa ou evidência clara ou laboratorial de síndrome de imunodeficiência. A imunização pode ser inefficaz se utilizada durante a terapia com metotrexato. Não é recomendada a imunização com vacinas a base de vírus. **Neurologicas:** Existem relatos de leucoencefalopatia após a administração intravenosa de metotrexato em pacientes que tinham feito radioterapia do sistema nervoso central. Leucoencefalopatia crônica também foi descrita em pacientes com osteossarcoma que receberam doses altas ou repetidas de leucovin, mesmo sem radioterapia. Manifestações clínicas incluem comportamento inadequado, sinais sensoriais focais e reflexos anormais. **Pulmonares:** sintomas pulmonares ou pneumonite não específica que podem ocorrer durante a terapia com metotrexato são indicativos de lesão potencialmente perigosa e requerem suspensão do tratamento e cuidadosa investigação. O paciente com doença pulmonar induzida por metotrexato apresenta febre, tosse, dispneia, hipoxemia e infiltrado intersticial ao raios-X de tórax, devendo-se excluir processo infecioso. **Renais:** A nefrototoxicidade se deve, primariamente, à precipitação de metotrexato e 7-hidroximetotrexato nos túbulos renais. Para uma segura administração recomenda-se uma adequada hidratação, alcalinização urinária, avaliação da função renal e dose sérica de metotrexato e creatinina. **Interações Medicamentosas:** Antinflamatórios não-esteroides (AINS) não devem ser administrados antes ou concomitante a doses elevadas de metotrexato. A administração concomitante de alguns AINS com metotrexato tem sido descrita como responsável pelo elevado e prolongado nível de metotrexato sérico, que resulta em morte por toxicidade hematológica e gastrintestinal severa. Deve-se tomar cuidado com a administração concomitante de AINS e salicálicos a doses baixas de metotrexato, pois pode ocorrer aumento da toxicidade. Nos casos de artrite reumatoide normalmente incluem o uso concomitante de metotrexato com AINS sem problemas aparentes. Deve-se considerar que as doses utilizadas na artrite são menores que as utilizadas na psoríase, e que doses maiores podem levar a toxicidade inesperada. O metotrexato se liga parcialmente à albumina sérica, podendo ter sua toxicidade aumentada quando administrado com salicálicos, fenitoína e sulfonamidas. O transporte tubular renal também pode ser diminuído por probenecida, devendo ser monitorado o uso de metotrexato. Antibióticos orais, como tetracíclicos, cloranfenicol e antibióticos de amplo espectro podem diminuir a absorção intestinal de metotrexato ou interferir com a circulação enteroepitelial por inibição da flora intestinal e não metabolismo bacteriano da droga. Preparações vitamínicas contendo ácido fólico ou seus derivados podem diminuir a resposta ao metotrexato sistematicamente administrado. Estado de deficiência de folato pode aumentar a toxicidade do metotrexato. Trimetoprima/sulfametoxazol raramente aumentam a depressão medular em pacientes recebendo metotrexato. **Reações adversas:** As mais comuns são: estomatite ulcerativa, leucopenia, náuseas e mal-estar abdominal. Outras reações relatadas são: indisposição, fadiga excessiva, calafrios e febre, tontura e resistência reduzida a infecções. **Posologia:** Artrite Reumatoide: Esquema recomendado de dose inicial: 1) dose única oral de 7,5 mg uma vez por semana; 2) posologia oral fracionada de 2,5 mg a cada 12 horas, por 3 doses administradas como um ciclo, uma vez por semana. A posologia deve ser ajustada para alcançar uma resposta ótima, não excedendo uma dose semanal total de 20 mg. Doses superiores a 20 mg/semana podem aumentar a intensidade e severidade das reações tóxicas sérias. Una vez alcançada a resposta clínica, a dose deve ser reduzida para a menor dose efetiva possível. A resposta começa entre 3 e 6 semanas, e pode continuar por 12 semanas ou mais. A duração da terapia ótima é desconhecida, mas dados indicam que a melhora inicial clínica é mantida por mais 2 anos com a manutenção da terapia. Quando o uso de metotrexato é interrompido, a artrite piora dentro de 3 a 6 semanas. Psoríase: Esquema recomendado de dose inicial: 1) dose única oral de 10-25 mg por semana, até que a resposta adequada seja alcançada; 2) dose oral fracionada 2,5 mg cada a 12 horas, por 3 doses. As posologias devem ser ajustadas para alcançar resposta clínica ótima, não excedendo a dose de 30 mg semanais. Alcançada a resposta clínica, ajustar a dose para a menor possível e aumentar o período de descanso. O uso de metotrexato pode permitir retorno a terapia tópica convencional, que deve ser priorizada. Quimioterapia para psoríase e artrite reumatoide: o paciente deve estar informado dos riscos e estar sob supervisão médica. A avaliação da função hepática, pulmonar, renal e elementos sanguíneos devem ser feitos pela história clínica, exames físicos e testes laboratoriais antes de iniciar, durante e antes de restituir a terapia com metotrexato após um período de descanso. Medidas de contracepção devem ser tomadas durante a terapia e por no mínimo 8 semanas após seu término. O esquema de doses deve ser continuamente ajustado ao paciente de maneira individual. Uma dose-teste inicial uma semana antes do início do tratamento é recomendada para detectar qualquer idiossincrasia. Depressão medular máxima normalmente ocorre entre 7 e 10 dias. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA, Reg. MS - 1.2214.0018, SAC: 0800-166575.** "Informações adicionais disponíveis aos profissionais de saúde mediante solicitação a Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A. Edifício Berrini 500 Praça Prof. José Lannes, 40 - CEP 04571-100 - São Paulo - SP". Para informações completas, consultar a bula do produto.

**Referências Bibliográficas:** 1. KAY, J. and WESTHOVEN, R. Methotrexate: the gold standard without standardisation. Ann Rheum Dis July 2009 Vol 68 No 7; 2. MOTA, L. M. H. et al. Revista Brasileira de Reumatologia: Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide. Guidelines for the drug treatment of rheumatoid arthritis. REV. BRAS. REUMATOL. 2013; 53(2):158-183; 3. WEINBLATT, M. E. Methotrexate in rheumatoid arthritis: a quarter century of development. Transactions of the american clinical and climatological association, vol. 124, 2013.

**SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

**Contraindicação:** é contraindicado a pacientes durante a gravidez.

**Interação medicamentosa:** preparações vitamínicas que contêm ácido fólico ou seus derivados podem diminuir a resposta do metotrexato sistematicamente administrado.

Material para distribuição exclusiva á profissionais de saúde.



**UPTODATE**



**PUBLICAÇÕES**



**FÓRUM**



**BLOG**



**RESPONSABILIDADE SOCIAL**

E MUITO MAIS...

**ACESSE NOSSO NOVO SITE**  
**[www.reumatologiasp.org.br](http://www.reumatologiasp.org.br)**



# Influência da obesidade sobre a prevalência de osteoporose e fraturas por baixo impacto em mulheres: análise de dois estudos epidemiológicos brasileiros

Nome: **Bruna Aurora Nunes Cavalcante Castro**

Orientador: **Marcelo de Medeiros Pinheiro**

Dissertação apresentada em 12 de junho de 2015

na Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM)  
para a obtenção de título de mestre em Ciências da Saúde Aplicadas à Reumatologia

## INTRODUÇÃO

Diversos estudos têm demonstrado o efeito protetor do peso corporal sobre o risco de osteoporose (OP) e de fraturas por baixo impacto (Fx). No entanto, mais recentemente, tem sido verificada maior taxa de fraturas por fragilidade óssea, especialmente dos membros inferiores, em indivíduos com sobrepeso e obesidade.

## OBJETIVOS

Determinar a prevalência de Fx e OP em mulheres, de acordo com a estratificação do IMC. Além disso, foi avaliada a relação entre o elevado IMC, OP e Fx, bem como o desempenho da ferramenta SAPORI (SAo Paulo Osteoporosis Risk Index) em cada categoria de IMC.

## PACIENTES E MÉTODOS

Foram estudadas 6.182 mulheres acima de 40 anos de idade, incluindo pré, peri e pós-menopausa, provenientes de unidades básicas de saúde da área metropolitana de São Paulo. Todas elas responderam a questionário detalhado sobre os fatores clínicos de risco (FCR) para OP e Fx, bem como realizaram densitometria óssea da coluna lombar e fêmur proximal (DPX NT, GE-Lunar). A estratificação do IMC, proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS), foi usada para avaliar a prevalência dos fatores clínicos de risco (FCR), OP e Fx em cada categoria de IMC. Foram criados modelos de regressão logística multivariada para estabelecer a associação entre OP e Fx por baixo impacto com DMO e os FCR. Foi também verificada a acurácia da ferramenta SAPORI para o rastreamento de baixa massa óssea de acordo com o IMC.

## RESULTADOS

A prevalência de osteoporose em mulheres com sobrepeso e obesidade foi de 33,6% e 20,8%, respectivamente.

O aumento do IMC (analisado como variável contínua) desempenhou papel protetor para osteoporose densitométrica ( $OR = 0,88$ ; IC 95% 0,87-0,89;  $p < 0,001$ ). Em relação às fraturas por baixo impacto, sua prevalência pouco variou de acordo com as categorias do IMC, não se verificando diferença estatística ( $p = 0,81$ ) entre elas: 13,7%, 12,3%, 11,8% e 12,7% nos grupos baixo peso, eutrófico, sobrepeso e obesidade, respectivamente. As fraturas de punho foram as mais prevalentes (24,9%), seguidas pelas de metatarso (24,5%), úmero (11,0%) e tornozelo (11,1%). Na população com fratura por baixo impacto, excluindo-se as mulheres com baixo peso, observou-se que a chance de fratura de fêmur foi menor em obesas comparadas a não obesas ( $OR 0,44$ ; IC 95% 0,20-0,97;  $p = 0,03$ ), não havendo diferença nos demais sítios avaliados. Houve comprometimento da sensibilidade do SAPORI para identificar mulheres com baixa densidade óssea em função da elevação do IMC, considerando o ponto de corte do escore maior ou igual a zero (valor validado no estudo original). No entanto, a área sob a curva ROC da ferramenta se manteve semelhante em todas as categorias de IMC.

## CONCLUSÃO

Nossos resultados mostraram que as medidas antropométricas exercem impacto relevante sobre as medidas da densidade óssea em mulheres, mas não sobre a frequência de fraturas por baixo impacto, sugerindo que fatores independentes da densidade óssea possam estar implicados com a maior fragilidade óssea em indivíduos com maior IMC. Os resultados verificados com a aplicação da ferramenta SAPORI sugerem a necessidade futura de identificar novos pontos de corte a fim de melhorar a sensibilidade e especificidade em cada subgrupo de IMC para identificação de mulheres com baixa densidade óssea e risco de fratura por baixo impacto.

# Noticiário

## XXI ERA 2015 – ENCONTRO DE REUMATOLOGIA AVANÇADA

Entre os dias 30 de abril e 2 de maio, foi realizado o XXI ERA 2015 – Encontro de Reumatologia Avançada. Cerca de 550 participantes puderam acompanhar temas relevantes e de alta complexidade. Foram convidados os doutores Bhaskar Dasgupta e Cees Kallenberg, respectivamente da Inglaterra e da Holanda, dois grandes nomes da reumatologia mundial. Destaque, também, para o Curso Pré-Congresso, que abordou “Lúpus grave” e “Pneumopatia intersticial nas doenças reumáticas”. Foram expostos 12 pôsteres e 16 trabalhos orais, evidenciando o elevado nível da produção científica paulista e nacional. Os trabalhos vencedores foram:

- 1º Lugar: “Transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas para esclerose sistêmica” – Moraes DA, Elias JB, Stracieri ABPL, Darrigo-Jr LG, Grecco CES, Costa-Pereira KR, Zombrilli AF, Leopoldo V, Simoes BP, Oliveira MC – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (FMRP-USP).
- 2º Lugar: “O impacto dos antimialáricos na prevalência da síndrome metabólica em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico na pré-menopausa” – Muniz LF, Bonfá E, Silva TF, Pereira RMR, Borba EF – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).
- 3º Lugar: “Teste ergométrico como ferramenta importante para diagnóstico de incompetência cronotrópica e prescrição de exercício físico em pacientes com doenças reumáticas inflamatórias sistêmicas” – Klemz BNC, dos Reis Neto ET, Jennings F, Klemz FK, Pinheiro HH, Siqueira US, Sato EI, Natour J, Szejnfeld VL, Pinheiro MM – Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM).



**XXI ERA 2015 – Encontro de Reumatologia Avançada:** (1) Premiação – da esquerda para a direita: Luciana F. Muniz, Daniela Aparecida de Moraes, Marcelo M. Pinheiro e Simone Appenzeller; (2) da esquerda para a direita: Cees Kallenberg, Bhaskar Dasgupta e Alexandre Wagner Silva de Souza; (3) da esquerda para a direita: Dawton Y. Torigoe, Marcelo M. Pinheiro e Cristiano Barbosa Campanholo; (4) visão geral da plateia.

# FÓRUM DE DEBATES EM REUMATOLOGIA

## PRIMEIRO FÓRUM DE DEBATES (7 DE ABRIL DE 2015)

### *Discussão de caso clínico*

**Tema:** "Uveíte refratária na doença de Behçet"

**Coordenação:** Dr. Cristiano Barbosa Campanholo (médico assistente da Reumatologia da Santa Casa de São Paulo)

**Apresentação:** Dra. Juliana D'Agostino Gennari (R4 de Reumatologia da Santa Casa de São Paulo)

**Debatedores:** Dr. Dawton Torigoe (professor assistente da Reumatologia da Santa Casa de São Paulo), Dra. Maria Auxiliadora Monteiro Frazão (chefe do Setor de Uveítes do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo)



## SEGUNDO FÓRUM DE DEBATES (2 DE JUNHO DE 2015)

### *Discussão de caso clínico*

**Tema:** "Osteoporose grave: oportunidade para terapia combinada"

**Coordenação:** Dra. Vera Lúcia Szejnfeld (professora adjunta da disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina – Unifesp-EPM)

**Apresentação:** Dr. Ricardo Amaro Noleto Araújo (R4 da disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina – Unifesp-EPM).

**Debatedores:** Dra. Vera Lúcia Szejnfeld (professora adjunta da disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina – Unifesp-EPM), Dra. Elaine de Azevedo (chefe do Ambulatório de Osteoporose do Hospital do Servidor Público Estadual – HSPE-FMO-IAMSPE)



**Primeiro Fórum de Debates:** (1) da esquerda para a direita: Dr. Dawton Torigoe, Dra. Maria Auxiliadora Monteiro Frazão, Dra. Juliana D'Agostino Gennari e Dr. Cristiano Barbosa Campanholo. **Segundo Fórum de Debates:** (2) da esquerda para a direita: Dr. Dawton Torigoe, Dra. Elaine de Azevedo, Dr. Charlles Heldan de Moura Castro, Dra. Vera Lúcia Szejnfeld e Dr. Ricardo Amaro Noleto Araújo.

# Agenda 2015

12 DE OUTUBRO  
DIA MUNDIAL DA ARTRITE

## NACIONAIS

### ► Reuma Rio 2015

**Local:** Windsor Atlântica Hotel – Av. Atlântica, 1.020, Copacabana, Rio de Janeiro-RJ  
**Data:** 7 e 8 de agosto  
**Contato:** reumatologia@reumatorj.com.br

### ► Fórum em Reumatologia

**Local:** Associação Paulista de Medicina – Av. Brigadeiro Luís Antônio, 278, Bela Vista, São Paulo-SP  
**Data:** 22 de agosto  
**Contato:** inscricoes@apm.org.br/www.apm.org.br

### ► XXXII Congresso Brasileiro de Reumatologia

**Local:** Expo Unimed Curitiba – R. Prof. Pedro Viriato Parigot de Souza, 5.300 – Campo Comprido, Curitiba-PR  
**Data:** 7 a 10 de outubro  
**Contato:** www.sbr2015.com.br

## INTERNACIONAIS

### ► XI Congreso de La Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral – SIBOMM

**Local:** Hotel Tryp Lisboa Aeroporto, Lisboa, Portugal  
**Data:** 27 a 29 de agosto  
**Contato:** <http://www.admedic.pt/eventos/xi-congreso-de-la-sociedad-iberoamericana-de-osteologia-y-metabolismo-mineral.html>

### ► Lupus 2015

**Local:** Hofburg Vienna Congress Center – Heldenplatz, Viena, Áustria  
**Data:** 2 a 6 de setembro  
**Contato:** <http://lupus2015.org/web>

### ► 17th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress in Conjunction with IRA Annual Congress (IRACON 2015)

**Local:** ITC Grand Chola, Chennai, Índia  
**Data:** 6 a 9 de setembro  
**Contato:** [www.aplar2015.com](http://www.aplar2015.com)

### ► 2015 ACR/ARHP Annual Meeting

**Local:** São Francisco, Califórnia, EUA  
**Data:** 6 a 11 de novembro  
**Contato:** [www.acrannualmeeting.org](http://www.acrannualmeeting.org)

# Fórum de Debates em Reumatologia **2015**

**Sempre às terças-feiras, às 20 horas**

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

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

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

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

## PRÓXIMOS ENCONTROS:

- **4 DE AGOSTO – UNICAMP**
- **1 DE SETEMBRO – HSPE**
- **27 DE OUTUBRO – FMUSP**





**SOCIEDADE  
PAULISTA DE  
REUMATOLOGIA**