



BRAZILIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY
REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

Official Organ of Brazilian Society of Rheumatology
Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Reumatologia

JANUARY/FEBRUARY 2012 • VOLUME 52 • NUMBER 1
JANEIRO/FEVEREIRO 2012 • VOLUME 52 • NÚMERO 1

ISSN: 0482-5004

EDITORIAL | EDITORIAL

- 1 The therapeutic potential of the HLA-G molecule
2 *O potencial terapêutico da molécula HLA-G*
Paulo Louzada-Junior, Max Victor Carioca Freitas

ORIGINAL ARTICLE | ARTIGO ORIGINAL

- 3 Switching between anti-TNF-alpha agents does not improve functional capacity in patients with long-standing and active rheumatoid arthritis
9 *Estratégia de troca entre agentes anti-TNF-alfa não melhora a capacidade funcional em pacientes com artrite reumatoide de longa evolução*
Maria Roberta Melo P. Soares, Edgard T. dos Reis Neto, Karine R. Luz, Rozana M. Ciconelli, Marcelo M. Pinheiro
- 16 Using questionnaires to assess the quality of life and multidimensionality of fibromyalgia patients
21 *Uso de questionários para avaliar a multidimensionalidade e a qualidade de vida do fibromiálgico*
Marielza Regina Ismael Martins, Leticia Oliveira Polvero, Carlos Eduardo Rocha, Marcos Henrique Foss, Randolpho dos Santos Junior
- 27 CysLT1 receptor inhibition in patients with Raynaud's phenomenon – capillaroscopic evidence of the role of leukotriene
30 *Bloqueio do receptor de leucotrieno CysLT1 em pacientes com fenômeno de Raynaud – evidência capilaroscópica do papel do leucotrieno*
Mario Newton Leitão de Azevedo, Edda Maria T. Bernardini, Elizabeth F. Salles, Felipe Heinzmann, Frederico Marcondes, Tatiana Mello, Blanca Elena Rios Gomes
- 33 Reduction in alveolar bone density of patients with juvenile idiopathic arthritis
38 *Redução da densidade óssea alveolar em pacientes com artrite idiopática juvenil*
Tânia Lúcia de Oliveira Silva, Flávia Silva Farah Ferreira Braga, Flavio Roberto Sztajnbock, Alessandra Areas e Souza, Fernanda de Brito Silva, Ricardo Guimarães Fischer, Carlos Marcelo da Silva Figueredo
- 44 Prevalence and genetic diversity of torque teno virus in patients with systemic lupus erythematosus in a reference service in Mato Grosso do Sul
49 *Prevalência e diversidade genética do torque teno vírus em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em serviço de referência no Mato Grosso do Sul*
Márcio Reis da Costa, Izaías Pereira da Costa, Sylvie Devalle, Ana Rita Coimbra Motta de Castro, Solange Zacalusni Freitas

- 55 25-Hydroxyvitamin D₃ levels in patients with systemic lupus erythematosus and its association with clinical parameters and laboratory tests
- 60 *Níveis séricos de 25-hidroxivitamina D₃ e sua associação com parâmetros clínicos e laboratoriais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico*
Thiago Sotero Fragoso, Andrea Tavares Dantas, Claudia Diniz Lopes Marques, Laurindo Ferreira da Rocha Junior, José Humberto de Lima Melo, Aline Jurema Gesteira Costa, Angela Luzia Branco Pinto Duarte

REVIEW ARTICLE | ARTIGO DE REVISÃO

- 66 Fibromuscular dysplasia: a differential diagnosis of vasculitis
- 70 *Displasia fibromuscular: um diagnóstico diferencial para as vasculites*
Thais de Carvalho Pontes, Geisa Pereira Rufino, Mariana Galvão Gurgel, Arnaldo Correia de Medeiros, Eutília Andrade Medeiros Freire
- 75 The role of the HLA-G gene and molecule on the clinical expression of rheumatologic diseases
- 82 *O papel do gene e da molécula HLA-G na expressão clínica das doenças reumatológicas*
Claiton Viegas Brenol, Tiago Degani Veit, José Artur Bogo Chies, Ricardo Machado Xavier
- 92 Current and relevant concepts in psoriatic arthritis
- 98 *Conceitos atuais e relevantes sobre artrite psoriásica*
Claudia Goldenstein-Schainberg, Maria Helena Sampaio Favarato, Roberto Ranza

CASE REPORT | RELATO DE CASO

- 107 Leukopenia and thrombocytopenia induced by etanercept: two case reports and literature review
- 110 *Leucopenia e trombocitopenia induzidas por etanercepte: relato de dois casos e revisão da literatura*
Valderílio Feijó Azevedo, Marília Barreto Gameiro Silva, Débora Karine Marinello, Felipe Dunin dos Santos, Guilherme Barreto Gameiro Silva
- 113 Ascites due to lupus peritonitis: a rare form of onset of systemic lupus erythematosus
- 116 *Ascite por peritonite lúpica: uma forma rara de início do lúpus eritematoso sistêmico*
Henrique Pott Júnior, André Amate Neto, Maria Aparecida Barone Teixeira, José Roberto Provenza
- 120 Livedo reticularis associated with autoimmune hemolytic anemia: prolonged remission induced by peripheral blood stem cell transplantation relapse after 10 years and restoration of hemoglobin levels by rituximab
- 122 *Livedo reticular associado com anemia hemolítica autoimune: remissão prolongada induzida pelo transplante de células-tronco do sangue periférico com recaída após 10 anos e restauração dos níveis de hemoglobina por rituximabe*
Eurípedes Ferreira, Andrezza Feitosa, Nelson Hamerschlak, Morton Aaron Scheinberg

BRIEF COMMUNICATION | COMUNICAÇÃO BREVE

- 125 Elevated serum homocysteine levels in paediatric patients with primary Raynaud's phenomenon
- 128 *Níveis séricos elevados de homocisteína em pacientes pediátricos com fenômeno de Raynaud primário*
Stepan Kutilek, Vladimír Nemeč, Eva Bockayova

O potencial terapêutico da molécula HLA-G

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

O gene do HLA-G apresenta diversas peculiaridades que o distinguem dos genes HLA de classe I. Sua singular estrutura molecular proporciona uma apresentação antigênica restrita e permite a modulação de células do sistema imunitário (células NK e linfomononucleares), funcionando como uma molécula tolerogênica e imunossupressora.¹ Sua principal função fisiológica está na participação da tolerância entre as células maternas e fetais na interface placentária.² O HLA-G está implicado na etiopatogenia de diversas doenças humanas, como infecções virais crônicas (HIV, citomegalovírus, hepatite C e hepatite B), rejeição a transplantes de órgãos sólidos (rim, coração), neoplasias e doenças autoimunes (artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, esclerose múltipla e *diabetes mellitus* do tipo I).³ Nesta edição, Brenol CV *et al.*⁴ revisam o papel do HLA-G nas diversas doenças reumáticas autoimunes (artrite reumatoide, lúpus, esclerose sistêmica, doença de Behçet, artrite idiopática juvenil, doença de Kawasaki, miopatas inflamatórias e sarcoidose). Os autores delineiam um painel geral da estrutura molecular do HLA-G, suas principais funções e como o estudo do polimorfismo dos alelos do HLA-G estão associados à ocorrência de doenças reumáticas autoimunes.

Sendo o HLA-G uma molécula imunossupressora e indutora de tolerância, aventa-se a possibilidade futura do seu uso no tratamento das doenças autoimunes, inclusive as reumáticas.⁵

Paulo Louzada-Junior
Max Victor Carioca Freitas

Editores-chefe da Revista Brasileira de Reumatologia

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Donadi EA, Castelli EC, Arnaiz-Villena A, Roger M, Rey D, Moreau P. Implications of the polymorphism of HLA-G on its function, regulation, evolution and disease association. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68(3):369–95.
2. Yao YQ, Barlow DH, Sargent IL. Differential expression of alternatively spliced transcripts of HLA-G in human preimplantation embryos and inner cell masses. *J Immunol* 2005; 175(12):8379–85.
3. Carosella ED, Moreau P, Lemaoult J, Rouas-Freiss N. HLA-G: from biology to clinical benefits. *Trends Immunol* 2008; 29(3):125–32.
4. Brenol CV, Veit TD, Chies JA, Xavier RM. The role of the HLA-G gene and molecule on the clinical expression of rheumatologic diseases. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52(1):75–91.
5. Carosella ED. The tolerogenic molecule HLA-G. *Immunol Lett* 2011; 138(1):22–4.

Estratégia de troca entre agentes anti-TNF-alfa não melhora a capacidade funcional em pacientes com artrite reumatoide de longa evolução

Maria Roberta Melo P. Soares¹, Edgard T. dos Reis Neto¹,
Karine R. Luz¹, Rozana M. Ciconelli², Marcelo M. Pinheiro³

RESUMO

Objetivos: Avaliar a resposta clínica após a estratégia de troca entre agentes antifator de necrose tumoral alfa (anti-TNF-alfa) em pacientes com artrite reumatoide (AR). **Pacientes e métodos:** Foram incluídos 99 pacientes com diagnóstico de AR (*American College of Rheumatology*, 1987), em uso de terapia anti-TNF-alfa, para avaliação da resposta terapêutica após 24 semanas. A estratégia de troca foi feita se, após 12 a 24 semanas, houvesse relato de evento adverso sério (T: toxicidade) ou se não ocorresse redução maior que 0,6 do índice de atividade da doença (DAS28) inicial (RI: resposta inadequada). Nesse último caso, o paciente foi considerado como falência primária (FP). Falência secundária (FS) foi definida se houvesse perda de resposta após melhora inicial. Remissão (DAS28 < 2,6), baixa atividade de doença (2,61 < 3,2) e melhora funcional [aumento > 0,2 do questionário de avaliação da saúde (HAQ) inicial] foram avaliadas por análise de regressão linear. $P < 0,05$ foi considerado significativo. **Resultados:** A estratégia de troca foi realizada em 39 (39,4%) pacientes, especialmente por FP (24,3%), FS (35,1%) e T (40,5%). A taxa de retenção ao primeiro agente foi de 60,1%, e o tempo médio para a troca foi de $14,2 \pm 10,9$ meses. Após a troca, houve tendência à queda do DAS28 ($4,7 \pm 1,4$; $P = 0,08$), mas não do HAQ ($1,2 \pm 0,77$; $P = 0,11$). Cerca de 43% deles alcançaram boa/moderada resposta EULAR. O principal determinante da troca foi o DAS28 inicial mais elevado, independente de idade, tempo de doença e capacidade funcional. **Conclusão:** A estratégia de troca entre agentes anti-TNF-alfa é válida para o controle da atividade de doença, embora com baixa probabilidade de remissão e sem melhora significativa da capacidade funcional.

Palavras-chave: artrite reumatoide, terapia anti-TNF-alfa, atividade da doença, *switching*, capacidade funcional.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

Na última década, o tratamento da artrite reumatoide (AR) sofreu grandes mudanças com a introdução da terapia antifator de necrose tumoral alfa (anti-TNF-alfa), especialmente com os avanços no controle clínico e radiográfico da doença. No entanto, alguns pacientes não respondem, ou respondem apenas parcialmente, aos bloqueadores do anti-TNF-alfa. Além disso, pacientes que inicialmente responderam podem perder eficácia ao longo do tempo ou apresentar eventos adversos (EA), com necessidade de novas estratégias terapêuticas.

No Brasil, até o momento, estão disponíveis para uso o infliximabe (IFX), o etanercepte (ETN) e o adalimumabe

(ADA), que geralmente são associados ao metotrexato (MTX) ou a outras drogas modificadoras do curso de doença (DMCD), exceto em casos de intolerância ou toxicidade. Embora apresentem eficácia clínica e custos semelhantes, esses agentes anti-TNF-alfa não são idênticos em sua estrutura molecular, farmacocinética, mecanismo de ação, potencial para formação de autoanticorpos e anticorpos humanos anti-quiméricos (HACA, do inglês, *human anti-chimeric antibodies*) ou anti-humanos (HAHA, do inglês, *human anti-humanized antibodies*), indução de apoptose e posologia.¹⁻³ Assim, a troca de um agente anti-TNF-alfa por outro pode ser uma opção de tratamento naqueles pacientes que apresentaram ineficácia ou intolerância ao primeiro tratamento.^{1,2}

Recebido em 03/02/2011. Aprovado, após revisão, em 02/11/2011. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses. Suporte Financeiro: Disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo – EPM/UNIFESP. Comitê de Ética: 1478/09. Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP.

1. Pós-Graduando em Reumatologia pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

2. Assistente-Doutor da Disciplina de Reumatologia e do Centro Paulista de Economia e Saúde (CPES) da UNIFESP

3. Assistente-Doutor e Chefe do Ambulatório de Espondiloartrites e Osteoporose da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP

Correspondência para: Marcelo M. Pinheiro. Av. Dr. Altino Arantes, 669/105 – Vila Clementino. CEP: 04042-033. São Paulo, SP, Brasil. E-mail: mpinheiro@uol.com.br

O objetivo desta pesquisa foi avaliar a resposta clínica, especialmente a capacidade funcional, após a troca de um agente anti-TNF-alfa por outro em pacientes com AR em atividade, de longa evolução e não respondedores às DMCD, incluindo o MTX.

PACIENTES E MÉTODOS

De janeiro de 2004 a janeiro de 2010 foi realizada análise retrospectiva do banco de dados de pacientes acompanhados no ambulatório de Artrite Reumatoide e Imunobiológicos da Disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP). Foram incluídos neste estudo todos os pacientes com diagnóstico de AR, de acordo com os critérios de classificação de 1987 do *American College of Rheumatology*,⁴ e em uso de terapia anti-TNF-alfa.⁵

Cerca de 1.300 pacientes com diagnóstico de AR são acompanhados anualmente pelo serviço; 99 (7,6%) preencheram os critérios de inclusão do estudo. Desses, 39 (39%) trocaram de agente anti-TNF-alfa durante o seguimento e foram incluídos nesta análise.

O critério de não inclusão adotado foi falta de dados (iniciais e após seis meses), bem como pacientes com classe funcional IV⁶ ou com incapacidade de responder às perguntas dos questionários. Pacientes com superposição de outras doenças reumáticas autoimunes, neoplasias ou outra doença incapacitante também não foram elegíveis para o estudo. Nesta coorte, somente dois pacientes foram excluídos, devido à falta de dados de seguimento após a estratégia de troca.

Os motivos de descontinuação do primeiro agente anti-TNF-alfa foram categorizados como falência primária (FP), falência secundária (FS), EA ou retirada do consentimento (motivos pessoais, viagem, perda de seguimento). FP foi definida como redução menor que 0,6 ponto do DAS28 (*Disease Activity Score*) após 12 semanas [ausência de resposta EULAR (do inglês, *EUropean League Against Rheumatism*)]. FS foi definida como perda de eficácia (aumento do DAS28 acima de 0,6 ponto do valor inicial) ao longo de 24 semanas, em pacientes que haviam respondido nas primeiras 12 semanas, de acordo com a queda do DAS28 maior que 0,6 ponto.⁷

EA foi definido como qualquer ocorrência médica não prevista inicialmente em um participante da pesquisa e que surgiu após a mudança da terapia anti-TNF-alfa. EA sério foi definido como qualquer ocorrência médica não prevista e que resultou em morte, acarretou perigo de morte ou requereu ou prorrogou a hospitalização em curso. Esses eventos podem, não necessariamente, ter relação causal com os procedimentos da pesquisa.⁸

As avaliações clínicas e laboratoriais incluíram DAS28, velocidade de hemossedimentação (VHS) e questionário de avaliação da saúde (HAQ, do inglês, *Health Assessment Questionnaire*), versão modificada para o Brasil.^{9,10} Todas as medidas foram realizadas antes e após três e seis meses de tratamento. A resposta à terapia foi avaliada de acordo com a queda do DAS28 e conforme os critérios propostos pelo EULAR⁷ (nenhuma: queda inferior a 0,6 ponto; moderada: queda entre 0,6 e 1,2 ponto; boa: queda superior a 1,2 ponto, entre duas medidas consecutivas). Remissão clínica foi definida pelo DAS28 quando menor que 2,6 pontos.¹⁰ Os dados demográficos e as características da doença também foram incluídos na análise. As DMCDs sintéticas que estavam sendo usadas no momento da troca de agentes anti-TNF-alfa não foram modificadas até o final da reavaliação em 24 semanas, incluindo dose estável e tipo de associação.

Os principais fatores de risco associados à descontinuação foram avaliados por meio de regressão linear univariada e logística. Três modelos foram confeccionados, tendo o HAQ (queda de pelo menos 0,2 ponto) como variável dependente no primeiro deles, resposta EULAR moderada/boa (queda maior que 0,6 ponto) no segundo e remissão (DAS28 < 2,6) no terceiro. Todas as outras variáveis foram consideradas como independentes. Para as análises estatísticas foi usado o SPSS (*Statistical Package for Social Science*) 15.0. $P < 0,05$ foi considerado significante.

RESULTADOS

Ao final do estudo, 37 pacientes (média de idade 52 anos), dos quais 89,3% eram do gênero feminino, foram analisados. A maioria dos pacientes tinha longo tempo de doença e doença erosiva, bem como elevada positividade para o fator reumatoide e prejuízo da capacidade funcional (classes funcionais II e III de Steinbrocker)⁶ (Tabela 1).

Tabela 1

Características clínicas e demográficas dos 37 pacientes com AR submetidos à estratégia de troca por outro agente anti-TNF-alfa

Idade (anos)	51,6 ± 11,7
Gênero feminino (%)	33 (89,3%)
Tempo de doença (meses)	181,4 ± 96,4
Classe funcional ACR	
I	3 (8,1%)
II	21 (56,8%)
III	13 (35,1%)
Fator reumatoide positivo	29 (78,4%)
Erosão radiográfica (mãos ou pés)	31 (83,8%)

Da mesma forma, a maioria dos pacientes estava em uso de prednisona, com dose média diária de quase 10 mg. Quase 50% deles estavam usando MTX em combinação aos bloqueadores do TNF-alfa, com dose média semanal próxima a 25 mg. Além disso, pouco mais de 80% dos pacientes usavam leflunomida (LFN) associada aos agentes anti-TNF-alfa. Destes, 21,6% usavam a associação de LFN com MTX (Tabela 2).

Tabela 2

Frequência do uso das DMCDs e de agentes anti-TNF-alfa em 37 pacientes com AR em uso de terapia imunobiológica

Dose diária da prednisona (mg)	9,5 ± 8,6
Dose semanal do metotrexato (mg)	23 ± 3,8
DMCDs	
Metotrexato	17 (46,8%)
Leflunomida	22 (59,5%)
Metotrexato + leflunomida	8 (21,6%)
Primeiro agente anti-TNF-alfa	
Infliximabe	23 (62,2%)
Adalimumabe	7 (18,9%)
Etanercepte	7 (18,9%)
Segundo agente anti-TNF-alfa	
Infliximabe	2 (5,4%)
Adalimumabe	21 (56,8%)
Etanercepte	14 (37,8%)

Antes do uso do primeiro anti-TNF-alfa, quase 20% dos pacientes utilizaram isoniazida para tratamento da infecção tuberculosa latente (ITBL), conforme preconiza a Sociedade Brasileira de Reumatologia.⁵ Em nenhum deles foi observado EA relevante que motivasse a troca de qualquer uma das medicações. Dos 39 pacientes que realizaram a troca entre agentes anti-TNF-alfa, nenhum usou isoniazida novamente, uma vez que não ocorreu reinvestigação de ITBL antes da introdução do segundo bloqueador do TNF-alfa. Dessa forma, não houve associação entre o uso da isoniazida, seja no primeiro ou no segundo momento, com os EAs que motivaram a troca entre os agentes. No entanto, em um paciente a estratégia de troca foi usada devido à epidemiologia profissional (agente de saúde comunitário do Programa de Saúde da Família).

Como primeiro agente anti-TNF-alfa, o IFX foi o mais utilizado, seguido por ETN e ADA em iguais proporções (Tabela 2). No entanto, na maioria deles (69,6%) foi necessário aumento de dose ou diminuição do intervalo da infusão do IFX, a fim de manter o benefício clínico ao longo do tempo. A média de tempo de uso do primeiro anti-TNF-alfa antes da troca foi de 14,6 ± 10,7 meses. Nesse período houve queda significativa do DAS28 e melhora significativa da capacidade funcional (Tabela 3).

Tabela 3

Avaliação clínica e laboratorial antes e após a estratégia de troca do primeiro para o segundo anti-TNF-alfa

	VHS (mm/1a h)	DAS28	HAQ
Primeiro anti-TNF-alfa			
Antes	35,5 ± 20,8	5,7 ± 1,2	1,2 ± 0,5
Depois	29,6 ± 19,5	4,6 ± 1,4	0,97 ± 0,6
P*	0,1	0,004	0,02
Segundo anti-TNF-alfa			
Antes	36,4 ± 26,8	5,2 ± 1,3	1,4 ± 0,7
Depois	36,2 ± 24,2	4,7 ± 1,4	1,2 ± 0,7
P**	0,9	0,08	0,1

*Diferença estatística entre início e término do primeiro agente anti-TNF-alfa (teste t de Student).
**Diferença estatística entre início e término do segundo agente anti-TNF-alfa (teste t de Student).

Cerca de 43,2% dos pacientes realizaram troca entre anticorpos monoclonais. Em quase 40% (n = 14) da amostra a troca foi de anticorpos monoclonais (IFX ou ADA) para antagonista do receptor solúvel do TNF-alfa (ETN). Sete pacientes (18,9%) trocaram de receptor solúvel para anticorpos monoclonais. Assim, como segundo agente anti-TNF-alfa, 21 pacientes (56,8%) utilizaram ADA, 14 pacientes (37,8%) usaram ETN e apenas dois (5,4%) fizeram trocaram para IFX (Figura 1).

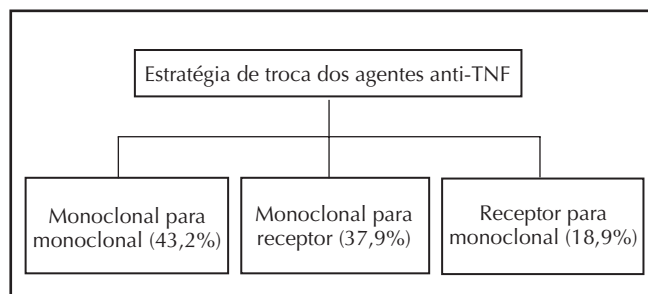


Figura 1

Estratégia de troca entre os agentes anti-TNF-alfa.

Dentre os motivos de troca do primeiro anti-TNF-alfa, nove pacientes (24,3%) o fizeram por FP, 13 (35,2%) por FS e 15 (40,5%) por EA. As principais reações indesejadas que motivaram a troca foram reação infusional (n = 4), urticária (n = 7), infecção respiratória (n = 1) e outras causas (n = 3), tais como hemorragia digestiva alta e forte epidemiologia para ITBL (contactuante profissional de pacientes bacilíferos) (Figura 2). Nos pacientes que trocaram de agente devido a EA, o tempo médio de uso do primeiro anti-TNF-alfa foi de 9,3 ± 6,9 meses. Nesses pacientes, a média do DAS28, antes e após o primeiro anti-TNF, foi de 5,9 ± 1,2 e 4,6 ± 1,1, respectivamente. Mais da metade deles (54,5%) havia atingido boa resposta EULAR,

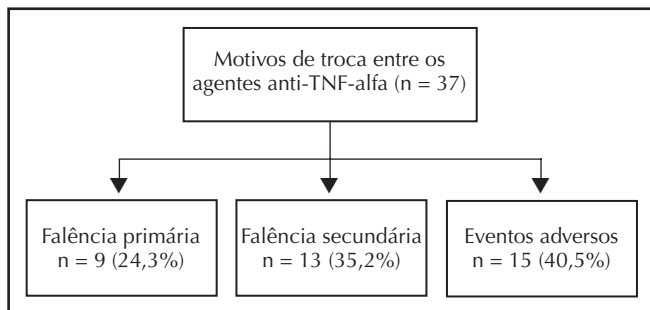


Figura 2
Motivos de troca do primeiro para o segundo agente anti-TNF-alfa.

enquanto 18,2% obtiveram resposta moderada, e 27,3% nenhuma resposta. Nas primeiras 24 semanas após a troca, nenhum EA relevante foi observado, mesmo nos pacientes que trocaram de medicamento por toxicidade ao primeiro agente.

Após a troca para o segundo bloqueador do TNF-alfa, houve tendência para melhora da atividade da doença, embora com menor magnitude que com o primeiro agente, de acordo com a queda do DAS28, mas não da capacidade funcional (Tabela 3). Por outro lado, usando a definição da resposta EULAR, 17 pacientes (43,6%) alcançaram resposta boa a moderada após o segundo agente anti-TNF-alfa, embora somente dois (5,4%) tenham atingido remissão clínica. Isoladamente, a VHS não foi um bom parâmetro para avaliação da resposta laboratorial em curto prazo.

Somente dois (5,4%) pacientes realizaram troca de classe de medicação após uso do segundo bloqueador do TNF-alfa. Em ambos, o rituximabe foi usado devido à FP. Nenhum paciente fez uso de um terceiro agente anti-TNF-alfa.

Após 24 semanas, ao se categorizar os pacientes de acordo com o DAS28 final em baixa e moderada/alta atividade, observou-se que o primeiro grupo apresentava HAQ significativamente menor que o segundo (Tabela 4), bem como usava menores

Tabela 4
Características clínicas e laboratoriais dos grupos com baixa e moderada/alta atividade de doença, de acordo com o DAS28 final, após a estratégia de troca entre agentes anti-TNF-alfa

	DAS28 < 3,2	DAS28 > 3,21	P
Idade (anos)	52,8 ± 9,6	51,2 ± 12,3	0,81*
DAS28 inicial	3,89 ± 0,57	5,48 ± 1,19	0,017*
HAQ inicial	1,04 ± 0,73	1,38 ± 0,75	0,046*
Prednisona (mg/dia)	4,3 ± 9,5	9,7 ± 8,7	0,036*
Metotrexato (mg/semana)	13,4 ± 5,8	21,3 ± 4,6	0,029*
Fator reumatoide	72,4%	73,7%	0,95**
Presença de erosões radiográficas (baseline)	89,2%	85,7%	0,99**

*Teste t de Student. **Teste exato de Fisher.

doses de glicocorticosteroides (GC) e de MTX, independente de idade, tempo de doença, presença de fator reumatoide e erosões radiográficas. Esses aspectos talvez caracterizem uma doença com melhor evolução e prognóstico ($P < 0,05$).

Na análise linear univariada, idade, tempo de doença e doença erosiva não influenciaram significativamente a resposta clínica ao segundo agente anti-TNF-alfa. No modelo final de regressão logística para baixa atividade de doença (DAS28 entre 2,61 e 3,2) e boa/moderada resposta EULAR, nenhuma das variáveis estudadas foi significativa para explicar a melhora nesses pacientes, exceto uma tendência para o menor valor do DAS28 inicial (OR = 0,15; 95% IC 0,02–1,26; $P = 0,08$). Dessa forma, para cada aumento de uma unidade do DAS28 inicial houve redução de 85% da chance de haver baixa atividade de doença após a estratégia de troca de agentes anti-TNF-alfa, mesmo após ajustes estatísticos para idade, tempo de doença, fator reumatoide, HAQ inicial, erosões, prednisona, MTX, agente anti-TNF-alfa ou motivo da troca. O modelo final de regressão logística para a remissão (DAS28 < 2,6) não foi realizado, devido ao pequeno número de pacientes.

DISCUSSÃO

Nossos resultados mostraram que a estratégia de troca de um agente anti-TNF-alfa por outro foi realizada em 39% dos pacientes. Essa taxa de frequência é um pouco mais elevada que a relatada por outros autores, principalmente de dados provenientes de estudos de registros, nos quais 25%–40% dos pacientes interrompem o tratamento nos primeiros 12 meses por falta de eficácia ou por EAs.^{1-3,11-13} É importante ressaltar que o longo tempo de doença e a elevada prevalência de indivíduos com doença erosiva, embora com moderada incapacidade física, caracterizaram nossa coorte; esses aspectos podem explicar a maior prevalência dessa estratégia.

De modo geral, alguns aspectos devem ser considerados para a tomada de decisão e a escolha do primeiro ou do segundo agente anti-TNF-alfa (Quadro 1). Diversos motivos podem justificar a substituição (*switch*) de um agente anti-TNF-alfa por outro da mesma classe ou com mecanismo de ação semelhante, mas, em geral, falta de resposta (FP ou FS) e EA são os principais motivos observados nos estudos clínicos publicados.^{1,2}

De forma semelhante ao presente trabalho, Marchesoni *et al.*,¹³ em grande coorte de registros de pacientes em uso de terapia anti-TNF-alfa, observaram que dos 1.064 indivíduos avaliados, 38,1% interromperam o uso da medicação. Destes, 44,4% interromperam por ineficácia, 47,9% por EA e 2,5% por remissão da doença. Após 36 meses, o ETN apresentou melhor continuidade (62,5%) quando comparado ao IFX (49,1%) e ao ADA (53,2%). O maior risco de descontinuidade da terapia

Quadro 1

Aspectos considerados para tomada de decisão e escolha da terapia anti-TNF-alfa

Adesão do paciente	Opinião do paciente e do médico
Aspectos cognitivos do paciente	Comodidade de aplicação
Posologia e propriedades farmacológicas (meia-vida plasmática e tecidual, por exemplo)	Via de administração (endovenosa ou subcutânea)
Necessidade de terapia combinada ao MTX ou outras DMCD <i>versus</i> monoterapia	Risco potencial de infecções de repetição ou granulomatosas (tuberculose, hanseníase, esquistossomose etc.)
Doenças associadas, incluindo outras doenças reumáticas concomitantes à AR: síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, miopatias inflamatórias, vasculites etc.	Envolvimento de outros órgãos ou sistemas: ocular, hepático, intestinal, pulmonar, cardíaco, sistema nervoso, vascular

devido a algum EA foi associado à idade avançada e ao uso atual de GC, enquanto a falta de eficácia esteve associada ao uso prévio de mais de três DMCDs e à VHS mais elevada.¹³

Em 40,5% dos nossos casos, o motivo da troca do anti-TNF-alfa foi a presença de EA. Em geral, observa-se elevada taxa de retenção ao segundo anti-TNF-alfa no primeiro ano (50%–70%). A troca de um anti-TNF-alfa por outro pode apresentar resposta clínica adequada, especialmente se for motivada por toxicidade, conforme mostra uma recente revisão sistemática que avaliou cerca de 6 mil pacientes.³ Achado semelhante já havia sido relatado por Hyrich *et al.*,¹² que, ao avaliarem 503 pacientes com substituição do primeiro anti-TNF-alfa por ineficácia e 353 por toxicidade, mostraram elevada taxa de resposta e permanência de uso com o segundo anti-TNF-alfa (73%), especialmente quando motivada por toxicidade.¹² Dos nossos 15 pacientes (40,5%) que apresentaram EA, cinco (33%) obtiveram boa/moderada resposta EULAR após a troca. Seis (27,2%) dos pacientes que interromperam o uso do primeiro anti-TNF-alfa por resposta inadequada (59,5%) apresentaram boa/moderada resposta EULAR. De acordo com esses dados, portanto, a resposta clínica ao segundo agente anti-TNF-alfa foi independente do motivo da troca (30%, em média). Além disso, não foi verificada toxicidade ao segundo agente nas primeiras 24 semanas, mesmo nos pacientes com EAS ao primeiro anti-TNF-alfa, ressaltando, mais uma vez, que esses agentes são diferentes e a mudança de uma medicação para outra é uma importante estratégia no manejo clínico de tais pacientes.

Navarro-Sarabia *et al.*¹⁴ relataram menor taxa de troca para um segundo anti-TNF-alfa (19,9%), mas com frequência de boa/moderada resposta EULAR (47%) e motivos da troca semelhantes à nossa. Quase metade dos pacientes avaliados teve melhora do HAQ (acima de 0,22) com o segundo agente anti-TNF-alfa,¹⁴

enquanto somente 35% da nossa amostra obteve essa resposta. Caporali *et al.*,¹⁵ avaliando os dados do registro italiano de agentes anti-TNF-alfa, também encontraram menor taxa de troca (21,3%) que a nossa, especialmente por FP (36,3%). Pouco mais de 47% alcançaram boa/moderada resposta EULAR após seis meses, e 58,6% após 12 meses. Os pacientes com elevada atividade da doença e aqueles que trocaram por falta de eficácia tiveram maior chance de responder ao segundo agente.¹⁵

Quase 45% dos nossos pacientes realizaram troca entre anticorpos monoclonais, uma estratégia menos usada que aquela para antagonistas do receptor solúvel. Burmester *et al.*¹⁶ mostraram elevada taxa de boa resposta clínica, após 12 semanas, em 358 pacientes que tinham trocado IFX por ADA, com ACR20 em 63% dos indivíduos e ACR50/70 em 35% e 12%, respectivamente.¹⁶ Por um tempo mais prolongado (seis meses), porém com menor número de pacientes (n = 27), Wick *et al.*¹⁷ verificaram resposta similar com a mesma estratégia de troca de agentes anti-TNF-alfa, demonstrada pela redução significativa dos valores do DAS28 e proporção de indivíduos que alcançaram ACR20, mesmo quando comparados com um terceiro grupo de ADA-naïve.¹⁷ Estudos muito parecidos e com achados similares, em 12 meses, também foram publicados por Nikas *et al.*¹⁸ e Van der Bijl *et al.*¹⁹

A troca de anticorpos monoclonais para antagonistas do receptor solúvel foi observada em 37,8% dos nossos pacientes. A resposta clínica, de acordo com os critérios do ACR, foi estudada por Haraoui *et al.*²⁰ em pacientes com AR que tinham trocado de IFX para ETN por falta de eficácia ou EA. Foi observada resposta ACR20/50/70 em 64%, 23% e 5% dos pacientes, respectivamente.²⁰ Buch *et al.*²¹ substituíram o IFX por ETN e, após 12 semanas, observaram boa/moderada resposta EULAR em 73% dos pacientes. Vale a pena lembrar que nenhum dos pacientes que havia descontinuado o IFX por toxicidade apresentou EA ao ETN.²¹ Achado semelhante também foi relatado por outros autores.^{22–24}

Quase 20% dos nossos pacientes trocaram de receptor solúvel para anticorpos monoclonais. Com relação à troca de receptor solúvel para anticorpos monoclonais, Gomes-Reino *et al.*,¹¹ analisando os dados de registro espanhol, mostraram que 52 pacientes em uso de ETN trocaram para IFX, e 14 para ADA. Após 12 meses, os autores encontraram maior taxa de continuidade com o mesmo agente nos pacientes que trocaram para ADA (75%), comparados com os que tinham trocado para IFX (28%, dos quais 54% descontinuaram por algum EA).¹¹ A troca do ETN pelo ADA foi estudada por Wick *et al.*¹⁷ com queda significativa do DAS28. Com a mesma modificação de estratégia e tamanho amostral maior, porém com apenas três meses de seguimento, Burmester *et al.*¹⁶ observaram resposta ACR20/50/70 na proporção de 52/30/11, respectivamente.

Scrivero *et al.*² também avaliaram a resposta do ADA em pacientes que usaram ETN. Após três meses, 64% dos pacientes apresentaram adequada resposta EULAR, mas quase 40% não responderam.² Embora com poucos pacientes estudados, Furst *et al.*,²⁵ van Vollenhoven *et al.*,²⁶ Hansen *et al.*²⁷ e Cohen *et al.*²⁸ encontraram dados semelhantes.

Os principais fatores de risco associados à modificação de um agente anti-TNF-alfa para outro são os fatores de risco tradicionais de pior prognóstico, como má resposta às DMCDs, maior número de articulações edemaciadas, maior tempo de doença e grau de incapacidade, assim como provas de atividade inflamatória persistentemente elevadas. Embora ainda controversa na literatura, a presença de HACAs ou HAHAs parece estar mais relacionada com reações imunoalérgicas e infusionais que à perda de eficácia.²⁹ Em nosso estudo, apenas a maior atividade de doença, medida pelo DAS28, associou-se à pior resposta clínica após a estratégia de troca, independente de tempo da doença, idade, incapacidade física, fator reumatoide e erosões radiográficas.

Mais recentemente, Rémy *et al.*,³⁰ por meio de revisão sistemática da literatura com posterior metanálise de 32 estudos relevantes e inclusão de 4.441 pacientes, mostraram boa relevância clínica da estratégia de troca entre os agentes anti-TNF. As respostas ACR20 e aos critérios do EULAR foram observados em 55,1% e 74,9% dos pacientes, respectivamente – um achado muito semelhante aos estudos pivotais com indivíduos anti-TNF-alfa *naïve*. Mais uma vez os autores confirmaram resultados prévios, nos quais a troca por resposta inadequada associou-se a menor resposta ACR20 (54,3%) que aquela relacionada com EAs (62,5%). No entanto, não houve diferença significativa quando se avaliou estatisticamente esse desfecho por meio da resposta EULAR.³⁰

A maioria dos estudos publicados na literatura sobre a modificação de estratégia frente ao segundo agente anti-TNF-alfa tem abordado os parâmetros relacionados à melhora da atividade clínica,^{12,15–17,20,21,31} mas não aos outros desfechos, como os funcionais, de remissão, da qualidade de vida e do dano estrutural radiográfico. Este trabalho, entretanto, aborda a capacidade funcional e a remissão como desfechos primários. Utilizando os novos critérios de remissão (SDAI $\leq 3,3$ ou contagem de articulações dolorosas ou edemaciadas e avaliação global do paciente e PCR ≤ 1),³² recentemente propostos pelo ACR/EULAR, nenhum dos nossos pacientes os preencheriam.

Nosso trabalho tem algumas limitações, como o delineamento retrospectivo, com problemas inerentes a esse desenho, e o relativo número reduzido de pacientes em cada subgrupo, após a estratificação pelo motivo da troca, não sendo possível avaliar a efetividade da resposta em cada cenário clínico. No entanto, possui alguns pontos de ênfase, como baixa taxa

de perdas durante o seguimento e avaliação da capacidade funcional, um desfecho pouco relatado pela maioria dos estudos publicados. Ressalta-se, ainda, que embora os pacientes tivessem longo tempo de doença, os mesmos apresentavam incapacidade física moderada (HAQ médio menor que 1,5 e classe funcional II e III), aspecto que não promove viés de seleção e não compromete o resultado encontrado. Além disso, chama atenção pela maior dose semanal de MTX e maior frequência de usuários de leflunomida, diferente do referido pela literatura internacional.^{3,11,26,33} Outrossim, a ausência de vieses da medicação concomitante enfatiza o papel das medicações imunobiológicas, uma vez que as doses e o tipo de combinação das DMCDs sintéticas foram mantidos estáveis nas 24 semanas após a troca entre os agentes anti-TNF-alfa.

Assim, nossos dados sugerem que a troca de um agente anti-TNF-alfa por outro é uma estratégia válida para o manejo clínico de pacientes com AR, particularmente com a utilização dos critérios de melhora propostos pelo EULAR, embora com baixa probabilidade de remissão e sem melhora significativa da capacidade funcional. No entanto, mais estudos clínicos, especialmente com desenho prospectivo, randômico e controlado, bem como com maior tamanho amostral, são necessários para definir a melhor forma de manejar esses pacientes, incluindo a demonstração de benefício estrutural, ganho de qualidade de vida e perda laboral.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Keystone EC. Switching tumor necrosis factor inhibitors: an opinion. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2(11):576–7.
2. Scrivero R, Conti F, Spinelli FR, Truglia S, Magrini L, Di Franco M *et al.* Switching between TNF α antagonists in rheumatoid arthritis: personal experience and review of the literature. *Reumatismo* 2009; 61(2):107–17.
3. Carmona L, Ortiz A, Abad MA. How good is to switch between biologics? A systematic review of the literature. *Acta Reumatol Port* 2007; 32(2):113–28.
4. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(3):315–24.
5. Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FAC, Laurindo IM *et al.* Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47(3):151–9.
6. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolf F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification for global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35(5):498–502.
7. van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 1996; 39(1):34–40.

8. The tripartite core harmonized ICH guideline. Available from: <http://www.ich.org/cache/compo/475-272-1.html>. Accessed on October 2010.
9. Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, Atra E, Tugwell P. Cross-cultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. *J Rheumatol* 1990; 17(6):813–7.
10. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1):44–8.
11. Gomez-Reino JJ, Carmona L; BIOBADASER group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(1):R29.
12. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ. British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 2007; 56(1):13–20.
13. Marchesoni A, Zaccara E, Gorla R, Bazzani C, Sarzi-Puttini P, Atzeni F *et al*. TNF-alpha antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173:837–46.
14. Navarro-Sarabia F, Ruiz-Montesinos D, Hernandez B, Navarro-Compán V, Marsal S, Barcelo M *et al*. DAS-28-based EULAR response and HAQ improvement in rheumatoid arthritis patients switching between TNF antagonists. *BMC Musculoskelet Disord* 2009; 10:91.
15. Caporali R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Gorla R, Filippini M, Marchesoni A *et al*. Switching TNF-alpha antagonists in rheumatoid arthritis: the experience of the LORHEN registry. *Autoimmun Rev* 2010; 9(6):465–9.
16. Burmester GR, Monteagudo Saez I, Malaise MG, Canas da Silva J, Webber DG, Kupper H. Adalimumab (Humira®) is effective in patients who previously have been treated with TNF-antagonist (etanercept and/or infliximab) in widespread clinical practice: 12-week outcomes in the REACT trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:(Suppl. III):423.
17. Wick MC, Ernestam S, Lindblad S, Bratt J, Klareskog L, von Vollenhoven RF. Adalimumab (Humira) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade) or etanercept (Enbrel): results from the STURE registry at Karolinska University Hospital. *Scand J Rheumatol* 2005; 34(5):353–8.
18. Nikas SN, Voulgari PV, Alamanos Y, Papadopoulos CG, Venetsanopoulou AI, Georgiadis AN *et al*. Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(2):257–60.
19. van der Bijl AE, Breedveld FC, Antoni CE, Kalden JR, Kary S, Burmester GR *et al*. An open-label pilot study of the effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and previous infliximab treatment: relationship to reasons for failure and anti-infliximab antibody status. *Clin Rheumatol* 2008; 27(8):1021–8.
20. Haraoui B, Keystone EC, Thorne C, Pope JE, Chen I, Asare CG *et al*. Clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis after switching from infliximab to etanercept. *J Rheumatol* 2004; 31(12):2356–9.
21. Buch MH, Bingham SJ, Bejarano V, Bryer D, White J, Reece R *et al*. Therapy of patients with rheumatoid arthritis: outcome of infliximab failures switched to etanercept. *Arthritis Rheum* 2007; 57(3):448–53.
22. Di Poi E, Perin A, Morassi MP, Del Frate M, Ferraccioli GF, De Vita S. Switching to etanercept in patients with rheumatoid arthritis with no response to infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(1):85–7.
23. Ianone F, Trotta F, Montecucco C, Giacomelli R, Galeazzi M, Matucci-Cerinic M *et al*.; GISEA (Gruppo Italiano per lo Studio delle Early Arthritis). Etanercept maintains the clinical benefit achieved by infliximab in patients with rheumatoid arthritis who discontinued infliximab because of side effects. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(2):249–52.
24. Laas K, Peltomaa R, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Clinical impact of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27(7):927–32.
25. Furst DE, Gaylis N, Bray V, Olech E, Yocum D, Ritter J *et al*. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(7):893–9.
26. van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark S, Klareskog L. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice-versa: data from the STURE registry showing that switching tumour necrosis factor alpha blockers can make sense. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(12):1195–8.
27. Hansen KE, Hildebrand JP, Genovese MC, Cush JJ, Patel S, Cooley DA *et al*. The efficacy of switching from etanercept to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31(6):1098–102.
28. Cohen G, Courvoisier N, Cohen JD, Zaltini S, Sany J, Combe B. The efficiency of switching from infliximab to etanercept and vice-versa in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(6):795–800.
29. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L *et al*. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naïve patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(5):817–21.
30. Rémy A, Avouac J, Gossec L, Combe B. Clinical relevance of switching to a second tumour necrosis factor alpha inhibitor after discontinuation of a first tumour necrosis factor-alpha inhibitor in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29(1):96–103. Epub 2011 Feb 23.
31. Lloyd S, Bujkiewicz S, Wailoo AJ, Sutton AJ, Scott D. The effectiveness of anti-TNF-alpha therapies when used sequentially in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(12):2313–21.
32. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J *et al*. American College of Rheumatology; European League Against Rheumatism. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011; 63(3):573–86.
33. Hyrich KL, Lunt M, Dixon WG, Watson KD, Symmons DP, BSR Biologics Register. Effects of switching between anti-TNF therapies on HAQ response in patients who do not respond to their first anti-TNF drug. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(7):1000–5.

Uso de questionários para avaliar a multidimensionalidade e a qualidade de vida do fibromiálgico

Marielza Regina Ismael Martins¹, Leticia Oliveira Polvero²,
Carlos Eduardo Rocha³, Marcos Henrique Foss⁴, Randolfo dos Santos Junior⁵

RESUMO

A síndrome fibromiálgica (SFM) é uma síndrome dolorosa, de etiologia desconhecida, com alta prevalência e frequentes condições associadas, que causa grande impacto no cotidiano e na qualidade de vida dos pacientes. **Objetivo:** Verificar, devido ao seu caráter multifatorial, o poder discriminativo dos instrumentos, a fim de identificar indicadores que permitam expressar a autoavaliação e o autoconhecimento. **Pacientes e métodos:** Trata-se de um estudo descritivo, exploratório, comparativo, de corte transversal e amostra de um grupo-teste (T), com diagnóstico de SFM (n = 63), e de um grupo-controle (C) submetido a interconsulta na Clínica da Dor (n = 75). Os instrumentos utilizados foram: Questionário de Impacto de Fibromialgia (FIQ), Escala Visual Analógica (EVA), Questionário de Dor McGill e o Protocolo Pós-Sono (PSI). Para avaliar a qualidade de vida, foi utilizado Questionário SF-12. **Resultados:** Na amostra dos dois grupos houve predomínio do gênero feminino, média de idade de 42,3 ± 4,3 anos, 45% casados e média de escolaridade de 8 ± 3,5 anos. Foi relatado um tempo médio de dor de 3,2 anos e uma média de dois anos para o diagnóstico de SFM no grupo T. O grupo T apresentou níveis mais altos de dor, ansiedade e depressão, pior qualidade de sono, menos flexibilidade e pior qualidade de vida, embora alguns desses sintomas também estejam presentes entre os indivíduos do grupo C. **Conclusão:** Todos os instrumentos têm poder discriminativo (P < 0,05), destacando FIQ, EAV e PSI, que produziram maior área sob a curva (AUC) ROC.

Palavras-chave: fibromialgia, qualidade de vida, avaliação, clínicas de dor.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

A síndrome fibromiálgica (SFM) é uma síndrome reumática de etiologia desconhecida que acomete predominantemente mulheres. Caracteriza-se por dor musculoesquelética difusa e crônica, além de sítios anatômicos específicos dolorosos à palpação, chamados de *tender points*. Outros sintomas, como fadiga, distúrbios do sono e rigidez matinal, e distúrbios psicológicos, como ansiedade e depressão, estão frequentemente associados.¹

No indivíduo geneticamente predisposto, a SFM pode ser desencadeada por fatores como traumas físicos e psíquicos,

mudanças climáticas, sedentarismo e ansiedade. O estresse emocional também é responsável por agravar ou precipitar o quadro.²

Marques *et al.*³ avaliaram e compararam a dor relatada pelos pacientes com fibromialgia, osteoartrose e lombalgia. Concluíram que o sintoma doloroso da fibromialgia inclui não somente um componente físico, mas também os componentes afetivos e emocionais.

Os estudos epidemiológicos para a determinação da prevalência da fibromialgia são escassos.^{4,5} Até 1990, os dados eram conflitantes, devido às diferenças entre os padrões de referência

Recebido em 14/02/2011. Aprovado, após revisão, em 02/11/2011. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses. Comitê de Ética: 2384/2010. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP.

1. Doutora, Terapeuta Ocupacional, Departamento de Ciências Neurológicas, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

2. Aprimoramento em Terapia Ocupacional no Hospital de Base da FAMERP

3. Neurocirurgião da Clínica da Dor do Departamento de Ciências Neurológicas da FAMERP

4. Mestre, Fisioterapeuta do Departamento de Ciências Neurológicas da FAMERP

5. Mestre, Psicólogo do Serviço de Psicologia da Fundação Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FUNFARME/FAMERP

Correspondência para: Marielza Regina Ismael Martins. Departamento de Ciências Neurológicas. Av. Brigadeiro Faria Lima, 5416 – Vila São Pedro. CEP: 15090-000. São José do Rio Preto, SP, Brasil. E-mail: marielzamartins@famerp.br

de cada serviço, aos diferentes critérios diagnósticos utilizados, assim como às diferenças regionais entre as populações.

Há consenso de que a SFM é uma condição clínica significativa na população em geral, com alta prevalência em indivíduos com dor crônica e em mulheres entre 30 e 60 anos.⁶ No Brasil, embora não haja dados epidemiológicos, estima-se que sejam similares aos da literatura internacional.

Alguns estudos classificam a SFM em primária (com achados característicos de fibromialgia sem uma causa subjacente reconhecível) e secundária (com achados característicos secundários a uma causa conhecida ou a uma doença subjacente, e que apresenta melhora dos sintomas fibromiálgicos com o tratamento específico da condição de base).^{7,8}

O diagnóstico é essencialmente clínico, e são necessários testes laboratoriais para que se realize o diagnóstico diferencial.¹

Recentes estudos relacionam alterações centrais na modulação da dor e da fisiologia do sono, mas são inconclusivos. Eles relatam que o distúrbio do sono não REM (*non rapid eye movement*) conduz a fibromialgia ou é a consequência da fibromialgia ou de outras síndromes noturnas da dor.^{9,10} Referem também que o sono desordenado leva à redução da produção de serotonina e, conseqüentemente, à redução dos efeitos moduladores da endorfina nas dores e ao aumento dos níveis da substância P, combinado com mudanças no sistema nervoso simpático, resultando em isquemia muscular e aumento da sensibilidade à dor.^{9,11}

Além da substância P, a norepinefrina pode também estar envolvida na SFM, assim como os ritmos circadianos do sistema nervoso autônomo podem ser enfraquecidos em pacientes com fibromialgia, resultando em um nível constante da atividade do sistema nervoso simpático e uma diminuída resposta aos estímulos que causam estresse.^{11,12} Esses distúrbios poderiam contribuir para o desenvolvimento da SFM.

O tratamento é dividido em farmacológico e não farmacológico. No farmacológico, múltiplos medicamentos podem ser utilizados, como anti-inflamatórios, antidepressivos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares.^{1,13-15} O tratamento não farmacológico deve incluir atividades educativas, tratamentos psicológicos, reabilitação física e ocupacional, terapia cognitivo-comportamental, exercícios incorporando contrações isométricas, exercícios aeróbicos e relaxamento.^{14,15}

A fisiopatologia da SFM é multicausal, e vários experimentos demonstram que atuações não coordenadas dos mecanismos de nocicepção e de inibição da dor resultam de uma distorção sensorial. Essa distorção sensorial é a alteração global de atenção, na qual uma percepção global do meio ambiente, elevada por disfunções localizadas em regiões mais rostrais

do encéfalo, causaria a perversão de estímulos térmicos, táteis e proprioceptivos em sensações dolorosas.¹⁶

Associados a esses fatores, estudos clínicos relatam que indivíduos com fibromialgia apresentam alterações do sono que já foram associadas à cronificação de queixas dolorosas. Tais estudos também consideram a importância de fatores sociais, emocionais e familiares, aliados à característica de maior resposta aos estímulos dolorosos, ao baixo nível de condicionamento cardiovascular e ao desempenho muscular, que, associados no mesmo indivíduo, comprometem intensamente sua qualidade de vida.¹⁷⁻¹⁹

Dessa forma, uma abordagem ampla, com instrumentos que captassem amplo número de informações, permitiria maior conhecimento desses indivíduos e identificaria melhor questões que muitas vezes não são discriminadas.

Assim, o objetivo deste estudo foi verificar o poder discriminativo dos instrumentos utilizados para avaliar os pacientes fibromiálgicos, a fim de identificar bons indicadores que permitam expressar a autoavaliação, visando proporcionar-lhes maior autoconhecimento e qualidade de vida.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo, exploratório, comparativo, de corte transversal com abordagem quantitativa. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FAMERP (2384/2010) e realizado no Ambulatório da Clínica da Dor, Hospital de Base (FUNFARME/FAMERP). Foram incluídos indivíduos de ambos os gêneros, com nível cognitivo suficiente para entender os procedimentos e acompanhar as orientações dadas, consentir em participar do estudo e assinar o Termo de Consentimento Pós-Esclarecido e, para os fibromiálgicos, ter o diagnóstico segundo os critérios do *American College of Rheumatology*.¹ Pacientes com doença psiquiátrica e ausência de acompanhamento clínico na Clínica da Dor do Hospital de Base foram excluídos.

Os pacientes foram alocados em dois grupos: o grupo-teste (T), com diagnóstico de fibromialgia (n = 63), e o grupo-controle (C), submetido à interconsulta na Clínica da Dor e sem diagnóstico de patologias nos sistemas musculoesqueléticos e neurológicos, ou queixas incapacitantes nesses sistemas, com recomendação para realização de caminhadas (dor pélvica, causas vasculares, hormonais). O grupo C consistiu de indivíduos pareados para idade e nível educacional em relação ao grupo T (n = 75). A avaliação dos sujeitos foi realizada utilizando-se o Questionário de Impacto de Fibromialgia (FIQ),¹⁹ que envolve 20 questões distribuídas em 10 itens (capacidade funcional, sentir-se bem, faltas no trabalho, interferência dos sintomas

no trabalho, dor, fadiga, rigidez matinal, cansaço matinal, ansiedade e depressão); a Escala Visual Analógica (EVA),²⁰ que consiste em aferir a intensidade da dor no paciente e é um importante instrumento para verificar a evolução do paciente durante o tratamento e mesmo a cada atendimento de maneira mais fidedigna; o Questionário de Dor McGill,²⁰ que é um inventário com 78 descritores organizados em quatro grupos e 20 subgrupos (componentes da dor sensorial-discriminativa, afetiva-motivacional e avaliativa) e apresenta importantes índices de avaliação da dor presente nesses indivíduos; e o Protocolo Pós-Sono (PSI),²¹ que avalia a qualidade do sono e apresenta 30 itens divididos em três categorias: pré-sono (ao deitar), durante o sono e pós-sono (ao acordar). Para avaliar a qualidade de vida foi utilizado o Questionário Genérico de Qualidade de Vida SF-12,²² constituído de 12 questões que abordam o componente físico (capacidade funcional e limitação por aspectos físicos) e o componente mental (dor, vitalidade, aspectos sociais, limitação por aspectos emocionais e saúde mental).

Todos os sujeitos, de ambos os grupos, foram submetidos a uma única avaliação, e o poder discriminativo dos instrumentos foi verificado por meio da aplicação dos mesmos nos grupos.

A análise descritiva foi realizada no programa Excel. Os dados qualitativos foram analisados por *odds ratio*, e os ordinais, por testes não paramétricos. Toda a análise estatística foi realizada com nível de significância de 0,05.

Também foi realizada análise por meio das curvas ROC (*receiver operating characteristic*), que identificaram nos cinco instrumentos utilizados, com intervalo de confiança de 95%, o poder discriminativo, no qual quanto maior a área sobre a curva (AUC, *area under the curve*) ROC, maior o poder discriminativo do instrumento (programa STATA, versão 7.0).

RESULTADOS

Neste estudo procurou-se identificar bons indicadores da autoavaliação de indivíduos fibromiálgicos, a fim de se obter um perfil mais completo destes e, assim, proporcionar medidas mais eficazes de intervenção.

Na amostra dos dois grupos há predomínio do gênero feminino, média de idade de 42,3 ± 4,3 anos, 45% casados, e média de escolaridade de 8 ± 3,5 anos. Foi relatado um tempo médio de dor de 3,2 anos e uma média de dois anos para o diagnóstico clínico da fibromialgia no grupo T. Na Tabela 1 é possível verificar a caracterização da amostra dos dois grupos estudados (T e C).

Com relação ao impacto da fibromialgia avaliado pelo FIQ, verificou-se o status global de saúde incluindo medidas de capacidade funcional, sentir-se bem, faltas no trabalho, dor,

fadiga, rigidez matinal, cansaço matinal, ansiedade e depressão. Nove dos dez itens apresentam o maior escore como pior condição, sendo exceção o item “sentir-se bem”. Sete dos nove itens (quarto ao décimo) são pontuados utilizando-se a EVA, ou seja, entre 0 e 10 (Tabela 2).

Tabela 1
Caracterização da amostra dos grupos estudados

Variável	Grupo	n	Média e DP (±)	%
Idade	Teste	63	42,3 ± 4,3 anos	
	Controle	75	39 ± 3,5 anos	
Gênero	Teste	63		Feminino 88%
	Controle	75		Feminino 58%
Estado civil	Teste	63		Solteiro 11% Casado 54% Divorciado 32% Viúvo 3%
	Controle	75		Solteiro 20% Casado 42% Divorciado 31% Viúvo 7%
Tempo de dor	Teste	63	3,2 ± 2 anos	
	Controle	75	2,5 ± 1,2 ano	
Escolaridade	Teste	63	8 ± 3,5 anos	
	Controle	75	8 ± 4,6 anos	
Prejuízos sociais	Teste	63		Desemprego 53% Aposentadoria 18% Benefício 29%
	Controle	75		Desemprego 11% Aposentadoria 17% Benefício 35%
Tempo de diagnóstico	Teste	63	2 ± 1,1 ano	
	Controle	75	1,3 ± 1 ano	

Tabela 2
Dados obtidos com o FIQ nos grupos estudados (T e C)

Variáveis	Grupo T Média	Grupo C Média	P
Capacidade funcional	52,3	48	0,082
Sentir-se bem	3,05	18,2	0,016*
Faltas no trabalho	1,18	0,00	0,215
Habilidade de trabalhar	22,47	5,6	0,011*
Dor	56,4	32,2	0,043*
Fadiga	48,3	30,2	0,042*
Sono	53,4	36	0,003*
Rigidez matinal	58,9	38,3	0,009*
Ansiedade	49,5	30,2	0,022*
Depressão	50,3	38,2	0,012*

FIQ = Questionário de Impacto de Fibromialgia.

(*) nível descritivo de significância de 0,05 do teste não paramétrico de Mann-Whitney.

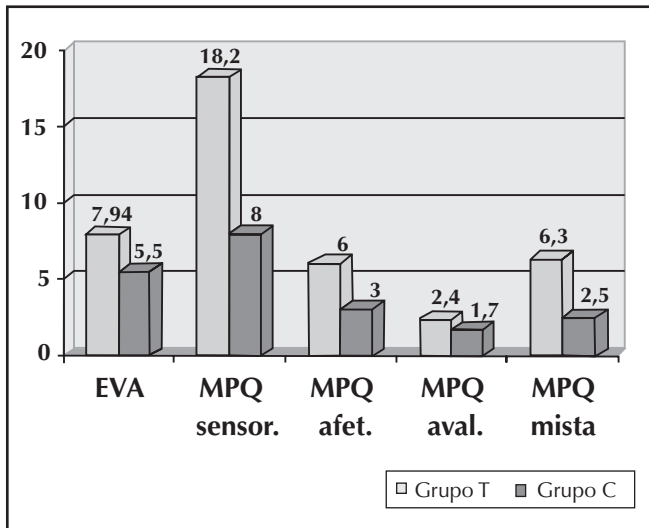


Figura 1
Grupos teste e controle comparados com relação à escala analógica de dor de McGill (MPQ) utilizada para avaliação dos aspectos sensoriais, afetivos e avaliativos da dor.

Tabela 3
Dados do PSI nos diferentes grupos

Sono (PSI)	Grupo T (n = 63) Média (DP)	Grupo C (n = 75) Média (DP)	P
Ao deitar	38,0 (13,6)	51,5 (15,3)	0,048*
Durante a noite	72,2 (21,3)	91,2 (23,3)	0,016*
Total	170,0 (51,4)	210,4 (59,7)	0,035*

PSI = Protocolo Pós-Sono.
(* nível descritivo de significância de 0,05 do teste não paramétrico de Friedman.

Em relação aos valores da EVA, o grupo T apresenta maiores escores. No questionário McGill, que expressa qualitativamente um descritor de sua experiência dolorosa, o maior número possível atribuído à intensidade da dor é 20. Este índice de dor é obtido pela soma dos valores de intensidade dos descritores escolhidos, e pode ser obtido para o total e para cada um dos quatro componentes do questionário: sensorial, afetivo, avaliativo e miscelânea (mista) (Figura 1).

Quanto à qualidade do sono, o PSI avaliou três categorias: pré-sono (oito itens), durante o sono (13 itens) e pós-sono (nove itens). Todas as questões são ancoradas nos extremos com afirmações opostas de mau e bom sono, com escala de 1 a 13. Para diminuir o viés das respostas, as afirmações de bom e mau sono alternam-se entre o lado direito e esquerdo. Os valores dos itens são somados entre 30 e 390, e maiores

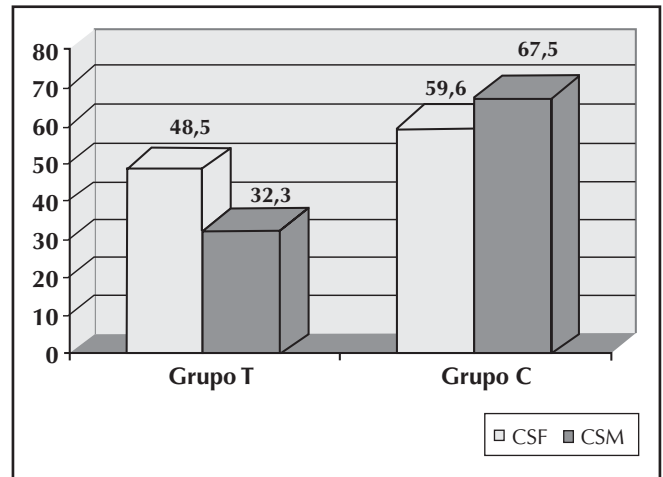


Figura 2
Escore total dos componentes de saúde física (CSF) e mental (CSM) do questionário genérico de qualidade de vida SF-12 comparando os grupos teste (T) e controle (C).

escores referem melhor qualidade de sono. Os resultados estão apresentados na Tabela 3. Verifica-se que o grupo C tem qualidade de sono superior ao grupo T, com diferença estatisticamente significativa.

Com relação à qualidade de vida, utilizou-se o questionário SF-12, que é uma medida genérica e não tem como alvo uma faixa etária específica ou grupo de doenças.²² Ele foi desenvolvido para proporcionar uma alternativa mais curta para o SF-36. As questões do SF-12 são ponderadas e resumidas para promover fácil interpretação para os componentes físico e mental. Os resultados são calculados usando a pontuação de 12 questões e escores de 0 a 100, onde zero indica baixos níveis de saúde e 100 indica altos níveis de saúde. Os resultados deste estudo estão expressos na Figura 2. Nota-se que tanto a saúde física quanto a mental estão comprometidas no grupo T.

Os valores nos componentes físico e mental apresentam poder discriminativo do grupo T em relação ao grupo C, visto que apresentam valor de $P < 0,05$.

Com relação a este poder de cada instrumento, curvas ROC foram geradas. As análises mostraram, no FIQ, AUC = 0,82, $P = 0,001$, sensibilidade = 78,2%, especificidade = 81,2%; na EVA, AUC = 0,77, $P = 0,03$, sensibilidade = 68,4%, especificidade = 79,5%; no questionário McGill, AUC = 0,63, $P = 0,05$, sensibilidade = 58,7%, especificidade = 68,7%; o PSI com a AUC = 0,66, $P = 0,01$, sensibilidade = 83,3%, especificidade = 56,2% e o SF-12 apresentando AUC = 0,62, $P = 0,04$, sensibilidade = 53,4%, especificidade = 79,8%.

DISCUSSÃO

A subjetividade dos sintomas e a pobreza do exame físico fazem com que se procurem novos parâmetros para o acompanhamento dos pacientes com SFM.²³ Diante dessa perspectiva, este estudo buscou identificar as várias dimensões envolvidas nesta síndrome para melhor direcionar as propostas de tratamento.

Em relação ao perfil populacional do estudo, sabe-se que mulheres foram a maioria em ambos os grupos (T e C). Estudo de Wolfe¹ observou prevalência da fibromialgia de 3,5% em mulheres e de 0,5% entre homens. Por sua vez, há diferenças entre homens e mulheres com relação a muitos aspectos da experiência de dor, porque essencialmente todos os tipos de dor clínica são mais comuns em mulheres. Assim, nota-se que ao diagnóstico o número de *tender points* é maior em mulheres em comparação aos homens.⁶ Em estudos experimentais, a sensibilidade de dor, especialmente em mulheres, parece envolver sensações de dor tônica profunda induzida por pressão, espasmo vascular e isquemia muscular, como aquelas experimentadas em enxaquecas, câibras e contraturas de músculos.¹⁰ Pelos estudos revistos, há consenso de que a fibromialgia é uma condição clínica significativa na população em geral, com alta prevalência em mulheres entre 30 e 60 anos e inativas.^{10,15,16}

Com relação à qualidade de vida, estudos como o de Martinez²⁴ revelam que esta é significativamente baixa, apresentando grande limitação funcional nas atividades de vida diária, limitação física relacionada ao trabalho, impacto de aspectos psicológicos (depressão, ansiedade) no bem-estar e maior intensidade de dor. Em estudos comparativos com outras doenças, como câncer de próstata e doença pulmonar obstrutiva crônica, os fibromiálgicos apresentaram menor índice de vitalidade e maior nível de dor.^{5,25}

No resultado do questionário McGill, verificou-se que as quatro categorias (sensorial, afetiva, avaliativa e mista) estavam descritas com maior intensidade no grupo T que no grupo C, prevalecendo a categoria sensorial. Contrapondo nossos resultados, o trabalho de Marques³ revela a categoria afetiva a mais comprometida quando comparada com grupos acometidos por osteoartrose e lombalgia. A qualidade do sono prejudicada nos pacientes fibromiálgicos também é corroborada por vários estudos,^{10,11,20} nos quais verifica-se que o sono não restaurador também é um forte discriminante nesta síndrome.

Quanto ao poder discriminativo dos instrumentos, no estudo de Assumpção *et al.*²⁶ o FIQ mostrou-se mais discriminativo que o SF-36 para avaliar a qualidade de vida de fibromiálgicos, e sugere que ambos sejam usados, uma vez que avaliam aspectos relevantes e complementares.

Neste estudo há também esta concordância, visto que todos os instrumentos apresentaram poder discriminativo e o uso concomitante destes sugere uma construção mais ampla do indivíduo avaliado.

Assim, devido à natureza multifatorial da SFM, faz-se necessária a utilização de questionários para uma avaliação mais objetiva dos sintomas subjetivos, auxiliando o diagnóstico e o tratamento dessa síndrome. Estudos atuais preconizam que o tratamento deve abordar o farmacológico,⁶ o psicoterápico,¹² programas educativos,^{14,26} controle da dor e fadiga,⁶ melhora do padrão do sono, controle de humor, melhora da funcionalidade e reintegração psicossocial,^{6,8,25} com interação assistencial interdisciplinar.^{6,26}

CONCLUSÃO

No presente estudo, a qualidade de vida dos pacientes fibromiálgicos era significativamente baixa, devido a limitações funcionais e físicas e maior impacto psicológico. O grupo T apresentou níveis mais altos de dor, ansiedade e depressão, pior qualidade de sono, menos flexibilidade e pior qualidade de vida, embora alguns desses sintomas também estejam presentes entre os indivíduos do grupo C.

O sofrimento imposto aos fibromiálgicos pela demora diagnóstica, o afastamento do trabalho e, conseqüentemente, da vida social, aumentam a gravidade da doença.

Todos os instrumentos utilizados confirmam a multidimensionalidade da SFM, pois avaliam fatores diferentes que se complementam. Esses instrumentos têm bom poder discriminativo ($P < 0,05$), destacando o FIQ, a EVA e o PSI, que produziram maior AUC ROC, portanto maior poder discriminativo.

A escassez de trabalhos publicados sobre o impacto da fibromialgia na qualidade de vida dificultou o uso de questionários metodológicos inerentes a esse tipo de estudo. Verificou-se que avaliar indivíduos com SFM com diversos instrumentos pode dar à equipe de saúde a real dimensão dos sintomas, tanto qualitativa quanto quantitativamente, contribuindo para condutas mais eficazes.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL *et al.* The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33(2):160-72.
2. West SG. Segredos em reumatologia: respostas necessárias ao dia-dia em rounds, na clínica, em exames orais e escritos. Porto Alegre: Artmed; 2000.

3. Marques AP, Mendonça LLF, Cossermelli W. Alongamento muscular em pacientes com fibromialgia a partir de um trabalho de reeducação postural global (RPG). *Rev Bras Reumatol* 1994; 34:232–4.
4. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum* 1981; 11(1):151–71.
5. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1):19–28.
6. Van Abbema R, Van Wilgen CP, Van Der Schans CP, Van Ittersum MW. Patients with more severe symptoms benefit the most from an intensive multimodal programme in patients with fibromyalgia. *Disabil Rehabil* 2011; 33(9):743–50.
7. Boggio C, Capristan M, Candela M, Ara P, Cabrera N, Vidal L *et al.* Prevalencia del síndrome de fibromialgia en artritis reumatoide. VIII Congreso Internacional de Medicina Interna XVI Curso Internacional de Medicina Interna. Octubre, 1994. Resumen No. 74.
8. Siegel DM, Janeway D, Baum J. Fibromyalgia syndrome in children and adolescents: clinical features at presentation and status at follow up. *Pediatrics* 1998; 101(3 Pt 1):377–82.
9. Kishi A, Natelson BH, Togo F, Struzik ZR, Papoport DM, Yamamoto Y. Sleep stage transitions in chronic fatigue syndrome patients with or without fibromyalgia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010; 2010:5391–4.
10. Okifuji A, Donaldson GW, Barck L, Fine PG. Relationship between fibromyalgia and obesity in pain, function, mood, and sleep. *J Pain* 2010; 11(12):1329–37.
11. O'Brien EM, Waxenberg LB, Atchison JW, Gremilion HA, Staud RM, MacCrae CS *et al.* Negative mood mediates the effect of poor sleep on pain among chronic pain patients. *Clin J Pain* 2010; 26(4):310–9.
12. Sobrinho DGR, Roizenblatt S, Lopes AC, Teixeira RCA, Tufik S. Estudo da capacidade de manter o alerta em pacientes com fibromialgia por meio do teste da manutenção da vigília. *Rev Bras Reumatol* 2008; 48(1):12–6.
13. Chaitow L. Síndrome da fibromialgia: um guia para o tratamento. Barueri: Manole; 2002.
14. Heymann RE, Paiva ES, Junior MH, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR *et al.* Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. *Rev Bras Reumatol* 2010; 50(1):56–66.
15. Daley J. Validity of risk-adjustment methods. In: Iezzoni LI (ed). *Risk adjustment for measuring healthcare outcomes*. Chicago: Health Administration Press, 1994.
16. Hoeger Bement MK, Weyer A, Hartley S, Drewek B, Harkins AL, Hunter SK. Pain perception after isometric exercise in women with fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92(1):89–95.
17. Schweinhardt P, Sauro KM, Bushnell MC. Fibromyalgia: a disorder of the brain? *Neuroscientist* 2008; 14(5):415–21.
18. Assumpção A, Cavalcante AB, Capela CE, Sauer JF, Chalot SD, Pereira CA *et al.* Prevalence of fibromyalgia in a low socioeconomic status population. *BMC Musculoskelet Disord* 2009; 10:64.
19. Marques AP, Santos AMB, Assumpção A, Matsutani LA, Lage LV, Pereira CAB. Validação da versão brasileira do Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). *Rev Bras Reumatol* 2006; 46(1):24–31.
20. Pimenta CAM. Escalas de avaliação de dor. In: Teixeira MD (ed). *Dor conceitos gerais*. São Paulo: Limay; 1994, pp. 46–56.
21. Webb WB, Bonnet M, Blume G. A post-sleep inventory. *Percept Motor Skills* 1976; 43:987–93.
22. Camelier A. Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com DPOC: estudo de base populacional com o SF-12 na cidade de São Paulo-SP. [thesis]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2004.
23. Verbunt JA, Pernot DH, Smeets RJ. Disability and quality of life in patients with fibromyalgia. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6:8.
24. Martinez JE, Baraúna Filho IS, Kubokawa K, Pedreira IS, Machado LA, Cevalco G. Análise crítica de parâmetros de qualidade de vida de pacientes com fibromialgia. *Acta Fisiatr* 1998; 5(2):116–20.
25. Broderick JE, Junghaenel DU, Schwartz JE. Written emotional expression produces health benefits in fibromyalgia patients. *Psychosom Med* 2005; 67(2):326–34.
26. Assumpção A, Pagano T, Matsutani LA, Ferreira EAG, Pereira CAB, Marques AP. Quality of life and discriminating power of two questionnaires in fibromyalgia patients: fibromyalgia Impact Questionnaire and Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health. *Rev Bras Fisioter* 2010; 14(4):284–9.

Bloqueio do receptor de leucotrieno CysLT1 em pacientes com fenômeno de Raynaud – evidência capilaroscópica do papel do leucotrieno

Mario Newton Leitão de Azevedo¹, Edda Maria T. Bernardini², Elizabeth F. Salles², Felipe Heinzmann³, Frederico Marcondes³, Tatiana Mello³, Blanca Elena Rios Gomes²

RESUMO

Objetivo: Avaliar a ação do medicamento inibidor do receptor de leucotrieno CysLT1 (montelucaste) nas alterações vasculares das mãos em pacientes com fenômeno de Raynaud. **Métodos:** Foram selecionadas pacientes com fenômeno de Raynaud secundário à doença inflamatória do tecido conjuntivo, excluindo tabagismo, hipertensão arterial e *diabetes mellitus*. As pacientes mantiveram a medicação prévia e iniciaram o uso de montelucaste 10 mg/dia por 60 dias. Foi realizada capilaroscopia periungueal dos dedos das mãos antes do uso da medicação e após 30 e 60 dias. A análise estatística foi feita por meio de porcentagem, média, desvio-padrão e teste exato de Fisher, com intervalo de confiança de 95%. **Resultados:** Foram estudadas cinco pacientes mulheres, brancas, com fenômeno de Raynaud secundário a doenças do tecido conjuntivo, das quais três apresentavam esclerodermia e duas apresentavam doença mista do tecido conjuntivo. A média de idade foi de $42,4 \pm 12,4$ anos, e a média de tempo de doença foi de $9,6 \pm 4,8$ anos. As pacientes estavam em uso de até 20 mg/dia de prednisona (pacientes com doença mista do tecido conjuntivo), nifedipina, pentoxifilina. As medicações foram mantidas. Após o uso de inibidor de receptor de leucotrieno por dois meses, o controle com capilaroscopia ungueal demonstrou diminuição do edema e da palidez e normalização do número, tamanho e distribuição dos capilares. **Conclusão:** O uso do montelucaste modificou as alterações capilares observadas na capilaroscopia periungueal de pacientes com fenômeno de Raynaud.

Palavras-chave: doença de Raynaud, antagonistas de leucotrienos, terapêutica, leucotrienos.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

Em uma observação episódica sobre o uso de inibidor de receptor de leucotrieno CysLT1 (montelucaste) em uma paciente com asma brônquica secundária ao uso de aspirina e com fenômeno de Raynaud trifásico, observou-se o desaparecimento da doença respiratória e dos sinais e sintomas vasculares e a normalização dos achados capilaroscópicos do leito ungueal das mãos.¹

No fenômeno de Raynaud sobressai a anormalidade de regulação vascular, em que se observa espasmo de microcirculação, edema e infiltração celular.²⁻⁴ Várias substâncias

participam, direta ou indiretamente, do processo de vasoconstrição – os leucotrienos, com participação ativa, agem por meio de receptores e também aderindo às células endoteliais, e são potentes broncoconstritores e vasoconstritores.⁵

Estabeleceu-se, então, um projeto de pesquisa sobre o uso de montelucaste em pacientes com doença inflamatória do tecido conjuntivo e fenômeno de Raynaud de difícil controle, com exame de capilaroscopia antes e depois do uso da medicação. O objetivo do projeto foi avaliar se o uso de inibidor de leucotrieno, em pacientes com fenômeno de Raynaud, é capaz de modificar a característica anormal do campo capilaroscópico do leito ungueal.

Recebido em 22/02/2011. Aprovado, após revisão, em 02/11/2011. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses. Comitê de Ética: HUCFF-UFRJ, nº 032/99.

Serviço de Reumatologia do Hospital Clementino Fraga Filho e Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro – HUCFF/UFRJ.

1. Professor-Associado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

2. Professora-Adjunta da Faculdade de Medicina da UFRJ

3. Médico, Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – HUCFF/UFRJ

Correspondência para: Mario Newton Leitão de Azevedo. Av. Lineu de Paula Machado, 850/604 – Lagoa. CEP: 22470-040. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Email: mnazevedo@uol.com.br

O estudo foi realizado no Serviço de Reumatologia do Hospital Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro – HUCFF-UFRJ, de forma aberta, observacional, não randomizada, prospectiva, em um grupo reduzido de pacientes com fenômeno de Raynaud trifásico e com doença inflamatória sistêmica de origem imunológica. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF-UFRJ. Os pacientes fizeram uso de um comprimido de montelucaste (10 mg) por dia durante dois meses. Essa droga é utilizada no tratamento de asma brônquica e apresenta baixo índice de efeitos colaterais. Os pacientes foram instruídos acerca da medicação e orientados a procurar os pesquisadores, caso necessário. Todos assinaram termo de consentimento esclarecido e encontravam-se em uso de medicamentos para controle das doenças básicas, que não foram suspensos. O requisito essencial para participar da pesquisa era diagnóstico de doença inflamatória do tecido conjuntivo, tratamento por mais de um ano e fenômeno de Raynaud com crises repetidas, de difícil controle.

Os pacientes foram avaliados por capilaroscopia periungueal dos dedos das mãos para a caracterização das alterações capilares encontradas no fenômeno de Raynaud. Os exames foram realizados por dois observadores, com intervalos de 30 dias. Os critérios de melhora pela capilaroscopia foram: diminuição das alterações da forma e da função capilar por meio da avaliação da diminuição da vasoespasticidade reconhecida pela alteração dos ramos capilares; aumento do número de alças por campo estudado; e regressão de edema, forma, coloração do campo, distribuição e tamanho dos capilares.³

Foram incluídas no estudo, de acordo com a ordem de chegada para a consulta médica, pacientes do gênero feminino com fenômeno de Raynaud de difícil controle, independente da doença básica, do tempo de doença e dos medicamentos em uso. Foram excluídas as pacientes tabagistas, com hipertensão arterial e *diabetes mellitus*. Com relação à terapia, manteve-se a prescrição médica em uso. As pacientes foram encaminhadas para realização de capilaroscopia periungueal, com os cuidados necessários, e novos exames foram marcados para 30 e 60 dias. Iniciou-se o uso de inibidor de montelucaste, 10 mg/dia, além da medicação já em uso. O tempo total de uso da medicação foi de 60 dias, devido à observação inicial do uso do inibidor do receptor de leucotrieno e da melhora na paciente com asma e síndrome vascular. Os resultados foram avaliados levando-se em conta somente a modificação da morfologia dos capilares ao exame capilaroscópico após o uso do inibidor de ação de leucotrieno, e não sendo considerados a evolução clínica, o diagnóstico, o tempo de doença, as medicações em uso e os exames laboratoriais. A análise estatística foi realizada por meio do cálculo da média, desvio-padrão, porcentagem e do teste exato de Fisher. Considerou-se intervalo de confiança de 95%, e significância estatística quando $P < 0,05$.

O exame capilaroscópico foi realizado por dois pesquisadores em aparelho de capilaroscopia periungueal, Wild M3C, em temperatura ambiente de 25 °C. Foram avaliadas cinco pacientes, brancas, com média de idade de $42,4 \pm 12,4$ anos, tempo de doença $9,6 \pm 4,8$ anos, com fenômeno de Raynaud secundário a esclerodermia sistêmica³ e doença mista do tecido conjuntivo.² As pacientes faziam uso de medicação

Tabela 1

Modificação das alterações capilaroscópicas do leito ungueal das mãos antes e depois do uso do inibidor de montelucaste em pacientes com fenômeno de Raynaud (n = 5)

Leito ungueal	Antes do montelucaste			Depois do montelucaste		
	Presença	Ausência	P	Presença	Ausência	P
Palidez	77,3% (4)	22,7% (1)	0,009	22,7% (0)	77,3% (5)	0,009
Edema	100% (5)	0% (0)	0,001	0% (0)	100% (5)	0,001
Capilares	Normal	Anormal	P	Normal	Alterado	P
Número	22,7% (2)	77,3% (3)	0,009	100% (5)	0% (0)	0,001
Tamanho	22,7% (2)	77,3% (3)	0,009	77,3% (3)	22,7% (2)	0,009
Forma	44,4% (2)	55,6% (3)	0,5	55,6% (3)	44,4% (2)	0,5
Distribuição	44,4% (2)	55,6% (3)	0,5	100% (5)	0% (0)	0,009

Teste exato de Fisher. Intervalo de confiança de 95%. Significância estatística $P < 0,05$.

vasodilatadora e anti-inflamatória com doses de prednisona de até 20 mg/dia (pacientes com doença mista do tecido conjuntivo), nifedipina até 30 mg/dia e pentoxifilina até 1.200 mg/dia. Nenhuma paciente fazia uso de aspirina ou de medicamento anticoagulante. Todas as pacientes fizeram uso de um comprimido diário de montelucaste durante 60 dias.

DISCUSSÃO

Para a avaliação capilaroscópica do fenômeno de Raynaud, é de extrema importância a caracterização da espasticidade dos capilares por meio de parâmetros como palidez e edema do campo, forma, número e distribuição dos capilares. Sobressai a presença de edema, provocado pelo extravasamento líquido do leito periungueal, que, associado ao espasmo capilar, provoca palidez. No grupo estudado encontra-se um dado importante: significativa presença de palidez do campo capilaroscópico, demonstrando que, apesar da diversidade de doenças, esse parâmetro é quase uma constante, observado em cerca de 80% da amostra. A morfologia capilar está alterada, mas sem diferenças significativas com relação a forma, número, tamanho e distribuição dos vasos, e secundária à dinâmica do processo fisiopatogênico. Com relação aos ramos, observam-se anormalidades mais pronunciadas no tocante à forma e à coloração coloração do ramo aferente. Na amostra estudada, essas alterações capilaroscópicas caracterizam uma alteração funcional dos vasos sanguíneos.

A anormalidade vascular é uma característica dentre os vários processos envolvidos para o desenvolvimento do fenômeno de Raynaud, com alterações na estrutura e na função vascular. Essas alterações provocam lesões capilares e ativam os mastócitos, por meio de macrófagos e células T que, em conjunto com a heparina, comprometem as células endoteliais, causando proliferação do endotélio, edema e instabilidade vascular.^{2,6} Em mais de 50% dos soros das pacientes com esclerodermia e fenômeno de Raynaud foi encontrada atividade citotóxica endotelial circulante. Um dos principais fatores para o desenvolvimento desse processo é a presença de leucotrieno LTB₄ ligado à proteína de baixo peso molecular.⁷ Dentre as ações patogênicas dos leucotrienos, ressalta-se a potente ação vasoconstritora e broncoconstritora, com estimulação da citotoxicidade endotelial e efeito mitogênico.⁸

Para a intervenção na via dos leucotrienos encontram-se em uso, atualmente, os antagonistas de receptores celulares de leucotrienos, que são eficientes para o bloqueio da constrição brônquica induzida especificamente pelos leucotrienos, e diminuem, após 48 horas, o número de basófilos e linfócitos no lavado broncoalveolar, assim como a concentração de histamina, mas sem ação sobre eosinófilos e macrófagos.^{9,10} Com base

nessas evidências, levantou-se a hipótese de que esse tipo de substância poderia influenciar benéficamente sobre o processo de instabilidade vascular encontrado no fenômeno de Raynaud.

Os resultados do monitoramento capilaroscópico (Tabela 1) demonstraram que o uso do inibidor de receptor de leucotrieno foi significativamente eficiente na diminuição da palidez do campo observado, o que pode ser explicado por melhor fluxo capilar, diminuição da espasticidade e redução do edema. Observou-se também a normalização significativa de número, tamanho e distribuição dos capilares no leito ungueal sem, no entanto, influenciar significativamente na forma. O início das melhoras ocorreu antes de 30 dias de uso da medicação em estudo. No tocante às doenças básicas, não se evidenciou diferença entre as mesmas, nem o desenvolvimento de efeitos colaterais.

Em conclusão, o uso de inibidor de receptor de leucotrieno foi capaz de modificar as características capilaroscópicas do leito ungueal de pacientes com fenômeno de Raynaud, e esse achado caracteriza a participação desse prostanoide na fisiopatogenia da síndrome. Por outro lado, como pode haver presença de fenômeno de Raynaud em outros órgãos, existe a possibilidade da melhoria clínica de forma sistêmica, havendo necessidade, porém, de estudos futuros direcionados e randomizados.

REFERÊNCIAS

REFERENCES

1. Azevedo MNL, Bernardini E, Tuma MF. Inibidor do receptor de leucotrieno sobre as alças capilares no fenômeno de Raynaud – Avaliação capilaroscópica. *Rev Bras Reumatol* 2000; 40(Supl 1):S39.
2. Kahaleh MB. Vascular disease in scleroderma. Endothelial T lymphocyte-fibroblast interactions. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16(1):53–7.
3. Claman HN. Mast cells and fibrosis. The relevance to scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16(1):141–8.
4. Contatore FP, Corrado A, Covelli M, Lapadula G. Morphologic study of microcirculation in connective tissue disease. *Ann Ital Med Int* 2000; 15(4):273–81.
5. Drazen JM. Pharmacology of leukotriene receptor antagonists and 5-lipoxygenase inhibitors in management of asthma. *Pharmacotherapy* 1997; 17(1 Pt 2):22S–30S.
6. Kallenberg CG. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16(1):11–30.
7. Henderson WR Jr. The role of leukotrienes in inflammation. *Ann Intern Med* 1994; 121(9):684–97.
8. Sampson AP. The leukotrienes: mediators of chronic inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 1996; 26(9):995–1004.
9. Sampson AP, Holgate ST. Modifiers of leukotrienes in treatment of asthma. London: Marin Dunitz; 1999, p.34–49.
10. Kalliner M. Mast cells mediators and asthma. In: Herzog H. *Perruchoud progress in respiration research asthma and bronchial hyperreactivity*. S. Karger, Brussels, Switserzland; 1985, p.72–81.

Redução da densidade óssea alveolar em pacientes com artrite idiopática juvenil

Tânia Lúcia de Oliveira Silva¹, Flávia Silva Farah Ferreira Braga², Flavio Roberto Sztajnbock³, Alessandra Areas e Souza⁴, Fernanda de Brito Silva⁵, Ricardo Guimarães Fischer⁶, Carlos Marcelo da Silva Figueredo⁷

RESUMO

Objetivos: Avaliar a densidade óssea alveolar (DOA) na região dos primeiros molares superiores em pacientes com artrite idiopática juvenil (AIJ) e compará-la à de controles sistemicamente saudáveis. Como objetivos secundários, a influência da medicação e a atividade de doença reumática na DOA foram avaliadas, além da correlação entre a DOA e os parâmetros clínicos periodontais e reumatológicos. **Pacientes e métodos:** Foram incluídos neste estudo 16 pacientes com AIJ (seis meninos e 10 meninas com idade média de $16,2 \pm 2$ anos) e 11 controles (seis meninos e cinco meninas com idade média de $16,4 \pm 2,1$ anos). A profundidade de sondagem (PS), o índice de placa visível (IPV), o índice de sangramento gengival (ISG) e o nível de inserção clínica (NIC) foram registrados. Radiografias *bite-wings* foram tiradas, e a DOA foi mensurada pelo sistema de radiografia digital RVG KODAK 6100, na região dos molares superiores. **Resultados:** DOA, percentual de sítios com $PS \geq 4$ mm e ISG foram significativamente menores nos pacientes com AIJ, comparado aos controles ($P = 0,001$; $P = 0,019$; $P = 0,011$, respectivamente). A DOA não foi influenciada pela medicação nem pela atividade da AIJ, e não apresentou correlação com os parâmetros clínicos periodontais e reumatológicos. **Conclusão:** A DOA foi menor nos pacientes com AIJ, e parece não ser influenciada por medicação ou por atividade de doença reumática. Além disso, não foram observadas correlações entre a DOA e os indicadores clínicos periodontais e reumatológicos.

Palavras-chave: artrite idiopática juvenil, perda óssea alveolar, densidade óssea, periodontite.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

Dentre as formas de doença periodontal, a periodontite é uma inflamação crônica e destrutiva que leva à perda do tecido de suporte dos dentes e, eventualmente, à perda dentária e ao edentulismo. O ligamento periodontal e o tecido ósseo são destruídos por uma resposta imune-inflamatória à presença de bactérias, especialmente as gram-negativas, no sulco gengival.^{1,2} Essa destruição é provavelmente mediada por uma resposta alterada do hospedeiro, tornando-o suscetível ao desafio bacteriano.¹⁻³

Ainda não está completamente esclarecido por que, em alguns indivíduos, a inflamação periodontal progride para a periodontite e, em outros, restringe-se apenas à gengivite. Há trabalhos demonstrando que condições reumatológicas, como a artrite reumatoide e a artrite idiopática juvenil (AIJ), podem ser modificadoras do processo saúde-doença periodontal,⁴ aumentando a suscetibilidade à doença periodontal destrutiva tanto em adultos⁵ como em idades precoces.⁶ Foi sugerido que o aumento na circulação de citocinas pode desempenhar papel-chave nesse processo.⁷

Recebido em 22/02/2011. Aprovado, após revisão, em 02/11/2011. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses. Suporte Financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa (FAPERJ). Comitê de Ética: 870-CEP/HUPE Faculdade de Odontologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ.

1. Mestre em Periodontia pela Universidade Veiga de Almeida – UVA

2. Doutora em Periodontia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ

3. Doutorando no programa de Clínica Médica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ; Responsável pelo Setor de Reumatologia do Nesa da UERJ; Professor-Assistente do Departamento de Pediatria da UFRJ e da Universidade do Grande Rio – Unigranrio; Médico do Setor de Reumatologia Pediátrica do IPPMG-UFRJ

4. Doutora em Periodontia pela UERJ; Professora-Adjunta de Clínica Odontológica da Universidade Federal Fluminense – UFF

5. Doutora em Periodontia pela UERJ; Professora-Assistente de Periodontia na UVA

6. Doutor em Periodontia pela Lund University, Suécia; Professor Titular de Periodontia da UERJ

7. Pós-doutor em Periodontia pelo Instituto Karolinska, Suécia; Professor-Assistente de Periodontia da UERJ

Correspondência para: Flávia Silva Farah Ferreira Braga. Rua Almirante Sadock de Sá, 26/201 – Ipanema. CEP: 22411-040. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

E-mail: flaviasffb@yahoo.com.br

A AIJ refere-se a um grupo de doenças que têm em comum a artrite crônica sem causa conhecida e várias manifestações sistêmicas, iniciando antes dos 16 anos de idade.⁸ Assim como na periodontite, a AIJ apresenta importante acometimento ósseo. Um complicador comum dessa doença é a diminuição da densidade mineral óssea em sítios distantes do foco primário da artrite, causando osteopenia em outros ossos esqueléticos.⁹⁻¹² Essa alteração pode atingir até 40% dos pacientes com AIJ e está relacionada a fatores como atividade de doença reumática,¹⁰ a aspectos nutricionais e ao uso crônico de corticosteroides.⁹ A redução sistêmica da densidade óssea na AIJ pode levar esses adolescentes a osteopenia, crescimento esquelético diminuído e maior risco de osteoporose sistêmica,¹² a qual pode acelerar a perda óssea periodontal,¹³ funcionando como uma ligação entre a artrite e a periodontite.¹⁴ Essas alterações podem levar à perda de função tanto das articulações acometidas como dos elementos dentários, com impacto direto na qualidade de vida dos pacientes.

Embora a osteopenia em pacientes com AIJ tenha sido investigada principalmente em ossos longos e na coluna vertebral, até onde se sabe nada é conhecido sobre qualquer mudança na densidade do osso alveolar (osso que suporta os dentes) e seu papel na doença periodontal.

A hipótese primária deste estudo foi que pacientes com AIJ teriam menor densidade óssea alveolar (DOA), quando comparados com indivíduos saudáveis da mesma idade, como ocorre em ossos longos e no esqueleto axial. A hipótese secundária do estudo foi de que a DOA pode estar relacionada à inflamação periodontal clínica e a parâmetros reumatológicos. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a DOA radiográfica de primeiros molares superiores em pacientes com AIJ e compará-la à de controles sistemicamente saudáveis. Como objetivos secundários, a influência da atividade de doença reumática e medicação na DOA foi avaliada, bem como a correlação entre DOA e parâmetros clínicos periodontais e reumatológicos.

MATERIAL E MÉTODOS

Participantes

Este estudo avaliou 16 pacientes com AIJ (10 meninas e seis meninos) com idade média de $16,2 \pm 2$ anos, e 11 controles sistemicamente saudáveis (seis meninos e cinco meninas) com idade média de $16,4 \pm 2,1$ anos. Todos os participantes foram atendidos consecutivamente no ambulatório de reumatologia do Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente (NESA) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Pedro Ernesto, UERJ, Rio de Janeiro, Brasil. Todos os participantes e seus

responsáveis legais foram informados sobre os objetivos e os métodos do estudo, e consentiram por escrito em participar. Os adolescentes foram voluntários a participar do estudo e se enquadraram nos critérios de inclusão. O diagnóstico de AIJ foi realizado por um único reumatologista pediátrico, de acordo com a classificação da *International League of Association for Rheumatology* (ILAR).⁸

Nenhum participante era fumante, usou antibiótico nos últimos três meses ou tinha histórico de outra condição sistêmica além da AIJ. Todas as meninas tiveram sua menarca no mínimo dois anos antes das avaliações. No grupo-controle, nenhum participante utilizou medicação anti-inflamatória nos três meses anteriores aos exames. Nenhum paciente do estudo apresentou distúrbios alimentares, como bulimia ou anorexia.

Questionários

Os participantes responderam a um questionário sobre seus dados pessoais e dieta. Além disso, os pacientes com AIJ responderam à versão brasileira do *children health assessment questionnaire* (CHAQ),¹⁵ um questionário sobre a capacidade funcional dos pacientes AIJ, variando de 0–3.

Avaliação reumatológica

A avaliação reumatológica foi realizada por um único pediatra, e consistiu dos registros do número de articulações com dor (ADOR), edema e limitação de movimento (LOM). A avaliação global pelo médico (AGM) e a avaliação global pelo paciente (AGP) foram registradas em Escala Visual Analógica (EVA), variando de 0–10. Os pacientes foram divididos em medicados e não medicados. Além disso, foram classificados como ativos e inativos. Para essa classificação foram considerados parâmetros como AGM, AGP, CHAQ, número de articulações afetadas e velocidade de hemossedimentação (VHS),¹⁶ seguindo os mesmos critérios adotados por Miranda *et al.*⁷ Pacientes em atividade apresentaram valores de VHS acima de 20 mm/h e pelo menos uma articulação com dor e/ou edema. A VHS foi determinada pelo método Westergren na primeira hora.

Exame clínico periodontal

O exame clínico periodontal foi realizado por um único examinador calibrado [Kappa da Profundidade de sondagem (PS) = 0,92; Kappa do nível de inserção clínica (NIC) = 0,89] e consistiu nos registros da PS, do índice de sangramento gengival (ISG),¹⁷ do índice de placa visível (IPV)¹⁷ e do NIC em seis sítios de cada dente, exceto em terceiros molares, utilizando uma sonda periodontal de pressão controlada tipo Williams de 0,2 N (DB764R, Aesculap AG & Co., Tuttlingen,

Alemanha). O indivíduo com NIC proximal ≥ 2 mm em um ou mais sítios foi considerado portador de perda de inserção clínica (PIC) periodontal.¹⁸ Além disso, o número de dentes perdidos foi registrado em cada grupo.

Avaliação da densidade óssea alveolar

Radiografias *bite wings* foram realizadas de forma padronizada com um *kit* de posicionadores FPX (Fabinject). As tomadas radiográficas foram feitas utilizando o filme Kodak *ultra-speed*, com o aparelho de raios X digital Elitys (Trophy Trex, Beaubourg, França), utilizando 8 mA e 70 KV e com tempo de exposição de 0,3 segundos. Uma processadora automática AT 2000 XR (Air Techniques Hicksville, Nova York) foi utilizada para a revelação dessas radiografias. Posteriormente, as radiografias foram digitalizadas com um *scanner* de alta resolução HP Scanjet 5590 (Hewlett-Packard Company, EUA) e armazenadas no formato jpeg para análise radiográfica da DOA. Para mensuração da DOA utilizou-se o sistema de radiografia digital RVG Kodak 6100 (Rochester, Nova York, EUA), que avalia o nível de cinza (grau de escurecimento) dos *pixels* que formam a imagem digitalizada, variando de 0 (mais escuro) a 256 (mais claro). A região de interesse (ROI) para a avaliação da densidade radiográfica foi estabelecida 1 mm abaixo da crista óssea alveolar nas faces mesiais (mais próximas da linha média) dos primeiros molares superiores, dentes com maior prevalência de perda da altura da crista óssea alveolar em adolescentes.¹⁶ A avaliação da DOA radiográfica foi realizada por um único examinador calibrado. Foram calculadas médias por paciente entre as densidades dos elementos dentários 16 (primeiro molar superior direito) e 26 (primeiro molar superior esquerdo). Para a calibragem da mensuração da densidade na crista óssea alveolar, o examinador realizou 52 medidas na face mesial dos molares superiores direito e esquerdo, nos grupos AIJ e controle. Essas medidas foram repetidas 24 horas depois e, considerando uma variação de ± 5 na escala de cinza do *pixel*, que varia de 0–256, houve concordância em 100% das medições.

Análise estatística

O indivíduo foi considerado a unidade de análise, e o nível de significância foi estabelecido em 5%. Os dados foram expressos como médias e desvios-padrão ou como medianas e intervalos interquartis. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para verificar a diferença entre os grupos, bem como na comparação entre ativos *versus* inativos e entre medicados *versus* não medicados, para todas as variáveis analisadas. O coeficiente de correlação de Spearman foi calculado para

avaliar o grau de associação entre DOA e os parâmetros clínicos periodontais e reumatológicos. Foram aplicados testes não paramétricos, pois as variáveis não apresentaram distribuição normal (Gaussiana), devido a dispersão dos dados, falta de simetria da distribuição e/ou pelo tamanho pequeno da amostra em alguns subgrupos. A análise estatística foi processada pelo *software* SAS 6.11 (SAS Institute, Inc Cary, Carolina do Norte).

RESULTADOS

O percentual de mulheres no grupo com AIJ foi de 62,5%, contra 45,4% no grupo-controle. Considerando a distribuição étnica da amostra, os indivíduos caucasianos representaram 46,5% do grupo com AIJ e 55% do grupo-controle. Dentre os 16 pacientes com AIJ, oito apresentavam oligoartrite persistente, dois apresentavam artrite relacionada a entesite, três com artrite sistêmica e três com poliartrite FR negativo, estando 10 sob medicação. Os medicamentos utilizados foram o metotrexato, o naproxeno, a prednisona, a ciclosporina e o infliximabe. A média de tempo de medicação foi de $4,2 \pm 3,6$ anos. A dosagem do metotrexato variou de 10–15 mg/m²/semana. A dosagem de prednisona variou de 1–2 mg/kg/dia. As medianas e os intervalos interquartis para a idade de início da AIJ (em anos), tempo de AIJ (em anos), VHS (mm/h), CHAQ (score), AGP (score), dor (score), AGM (score), número de articulações com dor, LOM e edema foram 10 (7); 6 (7); 17,5 (19,5); 0,5 (0,64); 1,1 (4,07); 2,1 (4,9); 1,95 (5,75); 1 (2); 2 (4); 1 (1,75); respectivamente.

A Tabela 1 mostra os dados clínicos periodontais e as medianas da DOA nos grupos. A mediana da DOA

Tabela 1

Mediana e intervalo interquartil da idade, densidade óssea alveolar (DOA) e variáveis clínicas periodontais nos grupos AIJ e controle

Variável	AIJ (n = 16)	Controles (n = 11)	P*
Idade (anos)	16,5 (3,75)	16 (4)	0,78
DOA (nível de cinza)	96,75 (40,62)	153,5 (19,5)	0,001
MPS (mm)	3 (2)	3 (2)	0,45
DP (n)	0 (1)	0 (1)	0,91
PS ≥ 4 (%)	10,5 (19)	25 (16)	0,019
IPV (%)	17 (17,75)	22 (48)	0,27
ISG (%)	9 (28,75)	36 (21)	0,011

MPS = média da profundidade de sondagem nas faces mesiais dos primeiros molares superiores; DP = dentes perdidos; PS = profundidade de sondagem; IPV = índice de placa visível; ISG = índice de sangramento gengival.

*teste de Mann-Whitney ($P \leq 0,05$).

($P = 0,001$), o percentual de sítios com ISG ($P = 0,011$) e $PS \geq 4$ mm ($P = 0,019$) foram menores no grupo AIJ. Dentre todos os participantes do estudo, apenas três no grupo AIJ apresentaram PIC proximal ≥ 2 mm. Não foram encontradas diferenças significativas para as demais variáveis entre os grupos.

Na comparação entre pacientes AIJ ativos e inativos, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos para as variáveis clínicas periodontais e radiográficas analisadas. No entanto, os pacientes inativos apresentaram uma tendência ($P = 0,06$) para maiores percentuais de sítios com $PS \geq 4$ mm (Tabela 2). Com relação aos dados reumatológicos, observou-se que o subgrupo ativo apresentou AGM ($P = 0,001$), ADOR ($P = 0,014$), edema ($P = 0,001$) e dor ($P = 0,038$) significativamente maiores que o subgrupo inativo (Tabela 2). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as variáveis clínicas periodontais, reumatológicas e a DOA dos subgrupos AIJ medicados e não medicados (Tabela 2).

Correlações significativas foram observadas entre a DOA e a idade no grupo-controle ($r_s = 0,63$; $P = 0,03$), indicando que, nesse grupo, quanto maior a idade, maior a DOA. Quando a influência do gênero sobre a DOA foi avaliada, não houve diferença estatisticamente significativa entre meninas e meninos ($P = 0,47$).

DISCUSSÃO

Neste estudo foi demonstrada uma DOA significativamente menor nos primeiros molares superiores de pacientes com AIJ, comparados a controles saudáveis. Alguns estudos têm previamente mostrado uma densidade óssea reduzida em sítios distantes ao foco primário da artrite.⁹⁻¹¹ Recentemente, Hämäläinen *et al.*¹¹ relataram que pacientes com AIJ do gênero masculino têm conteúdo mineral ósseo reduzido no colo femoral. Além disso, Stagi *et al.*,¹² usando a técnica de absormetria de duplo raio X (DXA), observaram uma densidade

Tabela 2

Mediana e intervalo interquartil de idade, densidade óssea alveolar (DOA), variáveis clínicas periodontais e reumatológicas, nos grupos AIJ ativo, inativo, medicado e não medicado

Variável	AIJ ativo n = 10	AIJ inativo n = 6	p*	Medicados n = 10	Não medicados n = 6	p**
Idade (anos)	17 (4,5)	16 (2,75)	0,70	17 (3,25)	15,5 (5,25)	0,58
DOA (nível de cinza)	100,75 (46,62)	95,75 (54,12)	0,91	96,75 (29)	107,75 (58,25)	0,91
MPS (mm)	2,5 (2)	3 (2,25)	0,43	2,5 (2,25)	3 (1,5)	0,61
DP (n)	0 (0,25)	1 (1)	0,071	0 (1)	0 (1)	0,80
PS ≥ 4 (%)	5 (12,7)	21 (28)	0,064	10,5 (29)	8,5 (21)	0,79
IPV (%)	16 (16,5)	19,5 (36)	0,45	22,5 (22)	13 (16)	0,55
ISG (%)	6,5 (21)	10,5 (43)	0,62	8 (35)	9 (23)	0,99
Tempo de AIJ (anos)	4 (7,25)	8,5 (6,25)	0,28	5,5 (7)	7,5 (10,68)	0,74
Início (anos)	13 (6,7)	7,5 (5,25)	0,11	11,5 (6,75)	8 (7,5)	0,27
VHS (mm/h)	25 (44,25)	11 (12,5)	0,19	23 (24,5)	10 (24)	0,33
CHAQ (escore)	0,5 (0,44)	0,43 (1,5)	0,91	0,5 (0,76)	0,12 (0,68)	0,17
AGP (escore)	1,55 (4,32)	1,1 (3,87)	0,83	3,05 (4,62)	0,5 (1,92)	0,18
Dor (escore)	5 (4,97)	1 (1,6)	0,038	2,75 (5,75)	1,6 (5,05)	0,44
AGM (escore)	4,75 (4,27)	0 (0)	0,001	3,25 (5,35)	0 (3,37)	0,13
ADOR (n)	1,5 (2,5)	0 (0,25)	0,014	1 (2,5)	0 (1,5)	0,19
LOM (n)	2 (3,25)	3,5 (13,5)	0,44	3 (4,25)	1,5 (3,75)	0,38
Edema (n)	1 (1,75)	0 (0)	0,001	1 (2,75)	0 (1)	0,08

MPS = profundidade de sondagem na face mesial dos primeiros molares superiores; DP = dentes perdidos; PS = profundidade de sondagem; IPV = índice de placa visível; ISG = índice de sangramento gengival; AIJ = artrite idiopática juvenil; VHS = velocidade de hemossedimentação; CHAQ = questionário de avaliação da saúde em criança; AGM = avaliação global pelo médico; AGP = avaliação global pelo paciente; ADOR = articulação com dor; LOM = limitação de movimento.

P* teste de Mann-Whitney, $P \leq 0,05$: comparação entre AIJ ativos e inativos.

P** comparação entre medicados e não medicados.

mineral óssea reduzida na coluna vertebral de pacientes com AIJ. Entretanto, de nosso conhecimento, o presente estudo é o primeiro a avaliar a densidade óssea na crista alveolar em pacientes com AIJ usando radiografias intraorais. A redução sistêmica da densidade óssea na AIJ pode levar esses adolescentes a osteopenia, crescimento esquelético diminuído e maior risco de osteoporose sistêmica,¹² a qual pode acelerar a perda óssea periodontal,^{13,19} funcionando como uma ligação entre a artrite reumatoide e a periodontite.¹⁴

A verdadeira causa para a redução da densidade óssea sistêmica em pacientes com AIJ ainda é desconhecida. Tem sido sugerido que a perda óssea generalizada na artrite pode estar relacionada com aumento na atividade osteoclástica ou redução no processo de formação óssea.^{20,21} Atividade física reduzida e inadequada ingestão de cálcio e vitamina D são mencionados como fatores que podem influenciar a redução na densidade óssea.^{22,23} Além disso, os níveis de proteína C-reativa foram correlacionados à perda da densidade mineral óssea durante a artrite ativa.²⁰ Esse resultado sugere que citocinas pró-inflamatórias liberadas nas articulações inflamadas, as quais induzem a resposta de fase aguda sistêmica, podem também contribuir para a reabsorção óssea generalizada na artrite reumatoide.¹⁴ Entretanto, no presente estudo, a atividade de doença reumática não apresentou influência sobre a DOA. As medicações utilizadas neste estudo para o controle da AIJ, incluindo corticosteroides, também não influenciaram a DOA. Esses resultados estão de acordo com estudos prévios, que demonstraram reduzida massa óssea em pacientes com AIJ, independentemente da terapia com corticosteroides.^{10,24} Vale ressaltar que os resultados do presente estudo devem ser avaliados com cautela, devido ao reduzido número de participantes. Durante a seleção dessa amostra, um dos fatores limitantes foi o fato de só podermos incluir meninas após dois anos ou mais da menarca, quando os níveis hormonais estão estabilizados, para minimizar a influência dos hormônios sexuais sobre a densidade óssea. Como a AIJ é mais comum em meninas,²⁵ tal fator dificultou a seleção da amostra.

Além disso, o percentual de sítios com sangramento à sondagem e PS ≥ 4 mm foram significativamente menores no grupo AIJ ($P = 0,01$; $P = 0,01$ respectivamente). Uma possível explicação para essas diferenças pode estar associada ao regime de drogas antirreumáticas utilizadas para o controle da AIJ. De forma similar aos achados do presente estudo, trabalhos realizados por nosso grupo sugeriram uma possível ação protetora de drogas antirreumáticas sobre o periodonto.^{26,27} Um estudo prévio mostrou que, após dois anos, as condições reumatológicas e periodontais de pacientes com AIJ tornavam-se similares às de controles.²⁶ Em outro estudo, comparando

pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) juvenil a controles saudáveis, a percentagem de sítios com maior PS foi significativamente maior em indivíduos saudáveis. Na comparação entre os grupos LES e controle para os marcadores inflamatórios do fluido gengival, pacientes com LES tiveram significativamente menores níveis de IL-1 β e IL-18.²⁷ No entanto, o efeito específico das drogas antirreumáticas no periodonto ainda não é totalmente conhecido.

O metotrexato foi a principal droga antirreumática utilizada pelos pacientes com AIJ no presente estudo. Os mecanismos de ação desse medicamento incluem a redução na produção do TNF- α por células T, redução nos níveis de IL-1 β e IL-8. No entanto, parece não afetar a produção de INF- γ e IL-4, apresentando um efeito seletivo sobre citocinas, podendo modular a resposta imunológica.²⁸⁻³⁰ Sendo assim, é aceitável que esses medicamentos possam ter melhorado os parâmetros de inflamação clínica periodontal em pacientes com AIJ.

A DOA correlacionou-se positivamente com a idade somente no grupo-controle ($r = 0,63$; $P = 0,03$). Como pacientes com AIJ podem apresentar alterações no processo de maturação óssea e crescimento,¹⁰ é aceitável que essa mesma correlação não tenha sido observada nos adolescentes com AIJ. Outro achado importante foi o fato de a DOA não correlacionar com os parâmetros clínicos periodontais nos sítios onde a densidade foi mensurada. Isso sugere que talvez a alteração na DOA possa estar associada à presença da AIJ e não à inflamação periodontal local.

A consequência no longo prazo da redução da DOA em pacientes com AIJ ainda não está bem estabelecida. Não podemos afirmar se a artrite influencia na periodontite e vice-versa ou se o indivíduo é suscetível a doenças crônicas osteolíticas de uma forma geral, podendo manifestar tanto artrite quanto periodontite ou osteoporose. Um estudo prospectivo está sendo realizado por nosso grupo para observar os possíveis desfechos dessa redução na DOA em pacientes com AIJ, tanto com relação à velocidade de reabsorção da crista óssea alveolar como no diagnóstico precoce de alterações de densidade óssea sistêmica.

Sendo assim, pode-se concluir que os pacientes com AIJ apresentaram menor DOA, quando comparados a controles saudáveis. Além disso, a DOA não apresentou correlação com os parâmetros clínicos reumatológicos e periodontais, não sendo influenciada pela medicação ou atividade de doença reumática.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol* 2000 1997; 14:216-48.

2. Bartold PM, Cantley MD, Haynes DR. Mechanisms and control of pathologic bone loss in periodontitis. *Periodontol 2000* 2010; 53:55–69.
3. Figueredo CM, Fischer RG, Gustafsson A. Aberrant neutrophil reactions in periodontitis. *J Periodontol* 2005; 76(6):951–5.
4. Braga FSFF, Miranda LA, Miceli VC, Áreas A, Figueredo CMS, Fischer RG *et al.* Artrite crônica e periodontite. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47(4):276–80.
5. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72(6):779–87.
6. Miranda LA, Fischer RG, Sztajn bok FR, Figueredo CM, Gustafsson A. Periodontal conditions in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Periodontol* 2003; 30(11):969–74.
7. Miranda LA, Fischer RG, Sztajn bok FR, Johansson A, Figueredo CM, Gustafsson A. Increased interleukin-18 in patients with juvenile idiopathic arthritis and early attachment loss. *J Periodontol* 2005; 76(1):75–82.
8. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J *et al.* International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31(2):390–2.
9. Celiker R, Bal S, Bakkaloğlu A, Ozaydin E, Coskun T, Cetin A *et al.* Factors playing a role in the development of decreased bone mineral density in juvenile chronic arthritis. *Rheumatol Int* 2003; 23(3):127–9.
10. Lien G, Flato B, Haugen M, Vinje O, Sorskaar D, Dale K *et al.* Frequency of osteopenia in adolescents with early-onset juvenile idiopathic arthritis: a long-term outcome study of one hundred five patients. *Arthritis Rheum* 2000; 48(8):2214–23.
11. Hämäläinen H, Arkela-Kautiainen M, Kautiainen H, Haapasaari J, Leirisalo-Repo M. Bone mineral content in young adults with active or inactive juvenile idiopathic arthritis and in controls. *Scand J Rheumatol* 2010; 39(3):219–22.
12. Stagi S, Masi L, Capannini S, Cimaz R, Tonini G, Matucci-Cerinic M *et al.* Cross-sectional and longitudinal evaluation of bone mass in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis: the role of bone mass determinants in a large cohort of patients. *J Rheumatol* 2010; 37(9):1935–43.
13. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil KD. Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporos Int* 1999; 10(1):34–40.
14. Golub LM, Payne JB, Reinhardt RA, Nieman G. Can systemic diseases co-induce (not just exacerbate) periodontitis? A hypothetical “two-hit” model. *J Dent Res* 2006; 85(2):102–5.
15. Machado CS, Ruperto N, Silva CH, Ferriani VP, Roscoe I, Campos LM *et al.* The Brazilian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19(4):25–9.
16. Ravelli A, Viola S, Ruperto N, Corsi B, Ballardini G, Martini A. Correlation between conventional disease activity measures in juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56(3):197–200.
17. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1975; 25(4):229–35.
18. Jenkins WM, Papananou PN. Epidemiology of periodontal disease in children and adolescents. *Periodontol* 2000. 2001; 26:16–32.
19. Al Habashneh R, Alchalabi H, Khader YS, Hazzaa AM, Odat Z, Johnson GK. Association between periodontal disease and osteoporosis in postmenopausal women in Jordan. *J Periodontol* 2010; 81(11):1613–21.
20. Gough A, Sambrook P, Devlin J, Huissoon A, Njeh C, Robbins S *et al.* Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25(7):1282–9.
21. Compston JE, Vedi S, Croucher PI, Garrahan NJ, O'Sullivan MM. Bone turnover in non-steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53(3):163–6.
22. Hopp R, Degan J, Gallagher JC, Cassidy JT. Estimation of bone mineral density in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18(8):1235–9.
23. Cassidy JT, Langman CB, Allen SH, Hillman LS. Bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42(5):1017–33.
24. Henderson CJ, Specker BL, Sierra RI, Campaigne BN, Lovell DJ. Total-body bone mineral content in non-corticosteroid-treated postpubertal females with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43(3):531–40.
25. Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, Park JL, Mellins ED. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5(11):616–26.
26. Miranda LA, Braga F, Fischer RG, Sztajn bok FR, Figueredo CM, Gustafsson A. Changes in periodontal and rheumatological conditions after 2 years in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Periodontol* 2006; 77(10):1695–700.
27. Figueredo CM, Areas A, Sztajn bok FR, Miceli V, Miranda LA, Fischer RG *et al.* Higher elastase activity associated with lower IL-18 in GCF from juvenile systemic lupus patients. *Oral Health Prev Dent* 2008; 6(1):75–81.
28. Neurath MF, Hildner K, Becker C, Schlaak JF, Barbulescu K, Germann T *et al.* Methotrexate specifically modulates cytokine production by T cells and macrophages in murine collagen-induced arthritis (CIA): a mechanism for methotrexate-mediated immunosuppression. *Clin Exp Immunol* 1999; 115(1):42–55.
29. Thomas R, Carroll G J. Reduction of leukocyte and interleukin-1 beta concentrations in the synovial fluid of rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1993; 36(9):1244–52.
30. Leung BP, Culshaw S, Gracie JA, Hunter D, Canetti CA, Campbell C *et al.* A role for IL-18 in neutrophil activation. *J Immunol* 2001; 167(5):2879–86.

Prevalência e diversidade genética do torque teno vírus em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em serviço de referência no Mato Grosso do Sul

Márcio Reis da Costa¹, Izaias Pereira da Costa², Sylvie Devalle³,
Ana Rita Coimbra Motta de Castro⁴, Solange Zacalusni Freitas⁵

RESUMO

Estudos recentes sobre o torque teno vírus (TTV), gênero *Anellovirus*, permitiram construir a hipótese de que esse vírus pode ser um desencadeante ou tenha algum papel patogênico nas doenças reumáticas autoimunes. **Objetivos:** Verificar a frequência da infecção pelo TTV em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), e sua diversidade gênica, a existência de correlação entre a infecção pelo TTV e as manifestações clínicas do LES, sua evolução clínica e o perfil sorológico. **Pacientes e métodos:** Foram obtidas 46 amostras de soro de pacientes com LES atendidos no Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário de Campo Grande (NHU/FAMED/UFMS). Para os controles, utilizaram-se 46 amostras de soro de doadores de sangue. O DNA viral foi extraído das amostras utilizando o QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Hilden, Alemanha), e amplificado utilizando a técnica de *nested* PCR. **Resultados:** Foi encontrada positividade para o TTV em 17 (37%) dos pacientes lúpicos, e em apenas sete (15,2%) dos controles (teste z, P = 0,03). Não houve correlação entre a infecção pelo TTV, as manifestações clínicas, o perfil sorológico e a evolução clínica dos pacientes avaliados neste estudo. **Conclusão:** A presença do TTV nos pacientes com LES necessita ser mais bem compreendida a partir deste estudo inicial.

Palavras-chave: *Anellovirus*, doenças autoimunes, lúpus eritematoso sistêmico, torque teno vírus.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

Em 1997, Nishizawa *et al.*¹ isolaram um novo vírus a partir de amostras de soro de um paciente com hepatite pós-transfusional de etiologia desconhecida. Esse vírus foi inicialmente denominado vírus TT (em inglês, TTV). Mais tarde o vírus seria chamado de vírus torque teno, conservando as iniciais TTV.^{2,3}

A partícula viral do TTV não possui envelope lipídico externo, e o genoma é formado por uma fita simples de DNA circular com aproximadamente 3.800 pares de bases.⁴ No entanto, ao contrário de outros DNA vírus, o TTV exibe alta heterogeneidade genética.⁵ Devido a essa característica, são

conhecidos mais de 30 genótipos de TTV, classificados em cinco grupos genômicos maiores.⁶

Embora o TTV tenha sido inicialmente associado à doença hepática e à alta mortalidade entre pacientes com hepatite aguda pelo vírus da hepatite B (VHB), essa associação não foi confirmada por estudos mais recentes.⁵

Estudos epidemiológicos têm evidenciado a presença do TTV em várias condições patológicas, tais como doença de Hodgkin,⁷ anemia aplástica,⁸ fibrose pulmonar idiopática,⁹ doença pulmonar aguda,¹⁰ pênfigo bolhoso,¹¹ piora do prognóstico do câncer de laringe¹² e redução da sobrevida em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência

Recebido em 10/04/2011. Aprovado, após revisão, em 02/11/2011. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses. Comitê de Ética: CEP/UFMS nº 900. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS.

1. Professor-Auxiliar da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS; Mestre em Ciências da Saúde pela UFMS

2. Professor-Associado III do Departamento de Clínica Médica da UFMS; Professor de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFMS e de Doenças Infecciosas e Parasitárias; Coordenador do Programa de Residência Médica em Reumatologia do Hospital Universitário da UFMS; Doutor em Medicina pela Universidade de São Paulo – USP

3. Doutora em Biologia Parasitária pela Fundação Oswaldo Cruz – FioCruz; Pós-Doutoranda pelo Institute Ludwig for Cancer Research

4. Professora-Adjunta da UFMS; Doutora em Biologia Parasitária pela FioCruz

5. Farmacêutica Bioquímica da UFMS; Mestre em Saúde Coletiva pela UFMS

Correspondência para: Márcio Reis da Costa. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Avenida Senador Filinto Müller s/nº – Ipiranga. CEP: 79056-010. Campo Grande, MS, Brasil. E-mail: marciocostamed@hotmail.com

humana (HIV).¹³ Contudo, esses estudos não conseguiram caracterizar o real significado da presença do TTV nessas enfermidades.¹⁴

Atualmente, tem-se discutido o papel das infecções virais como fator desencadeador das doenças autoimunes.¹⁵ Conhecimentos recentes da biologia do TTV permitiram construir a hipótese de que ele possa ser desencadeador de doenças reumáticas autoimunes.^{14,16} Entretanto, existem poucos trabalhos relacionando infecção pelo TTV com tais doenças reumatológicas.

Em 2005, Gergely *et al.*¹⁷ observaram uma frequência de infecção pelo TTV em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) de 56,87%, significativamente mais alta que a frequência nos controles saudáveis, de 33,16% ($P < 0,001$). Foi observado, ainda, que parentes de primeiro grau de pacientes lúpicos apresentavam frequência de infecção (51,28%) significativamente menor que a de seus respectivos parentes (66,11%; $P = 0,0184$), mas significativamente maior que a dos controles saudáveis sem grau de parentesco (33,16%; $P = 0,0026$). Especulou-se, então, que fatores genéticos para a suscetibilidade para o LES poderiam, ainda, influenciar na infecção pelo TTV.¹⁷

O presente trabalho tem como objetivos verificar a frequência da infecção pelo TTV e sua diversidade gênica em pacientes com LES, assim como verificar se ocorre correlação entre a presença do vírus, as manifestações clínicas e o perfil sorológico de autoanticorpos antinucleares apresentados pelos pacientes lúpicos.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram utilizadas neste trabalho 46 amostras de soro obtidas aleatoriamente de pacientes portadores de LES, entre 14 e 51 anos, atendidos no Ambulatório de Reumatologia do Núcleo do Hospital Universitário de Campo Grande da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (NHU/FAMED/UFMS). Para os controles foram utilizadas 46 amostras de soro, obtidas de doadores de sangue saudáveis do Hemonúcleo do NHU/FAMED/UFMS.

Todos os pacientes selecionados deveriam apresentar pelo menos quatro dos 11 critérios de classificação revisados para LES do *American College of Rheumatology*,¹⁸ concordar em participar da pesquisa após explicação e entendimento da mesma, e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Nenhum paciente poderia apresentar outras doenças infecciosas associadas, neoplasias malignas ou outras doenças autoimunes.

A partir de seus prontuários médicos arquivados no Serviço de Arquivamento Médico do NHU/FAMED/UFMS, foram pesquisados os seguintes dados dos pacientes selecionados: gênero, idade, manifestações clínicas do LES, tempo de doença, presença de fator antinúcleo (FAN, técnica de imunofluorescência indireta, substrato células HEp2) e presença dos autoanticorpos anti-DNA (imunofluorescência indireta, substrato *Crithidia luciliae*), anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP (técnica de ELISA), além de tratamentos prévio e atual.

Para a análise dos resultados, o tratamento dos pacientes foi considerado como baixa imunossupressão quando uso de cloroquina e/ou prednisona na dose de até 20 mg/dia. O uso de prednisona com dose acima de 20 mg/dia e/ou azatioprina e/ou metotrexato e/ou ciclofosfamida e/ou ciclosporina foi considerado como alta imunossupressão.

Para a extração do DNA viral a partir do soro foi utilizado o QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Hilden, Alemanha), de acordo com as instruções do fabricante. O DNA viral extraído foi então amplificado utilizando-se a técnica de reação de cadeia de polimerase *nested* (*nested* PCR), descrita por Devalle e Niel.¹⁹ Todos os oligonucleotídeos utilizados pela técnica de PCR (T1S e T2S, senso; T1A, T2G1A, T2G2A, T2G3A, T2G4A e T2G5A, antissenso) foram descritos por Devalle e Niel em 2004.⁶

A relação entre TTV e LES foi avaliada por meio do teste exato de Fisher. O mesmo teste foi utilizado para avaliar a relação entre o LES e os genogrupos do TTV, entre TTV e os sinais clínicos, entre TTV e os resultados observados na sorologia, e entre TTV e o esquema de tratamento utilizado. A comparação do percentual de indivíduos com TTV positivo entre o grupo-controle e aquele de indivíduos com LES foi realizada por meio do teste z. Já a comparação entre indivíduos com TTV positivo e com TTV negativo em relação ao tempo de doença (LES) foi realizada por meio do teste *t* de Student.²⁰ A análise estatística foi realizada utilizando-se os *softwares* SigmaStat, versão 2.0, e SPSS, versão 13.0, considerando diferenças e relações significativas quando $P < 0,05$.

Este trabalho foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da UFMS.

RESULTADOS

A idade média dos indivíduos com LES foi de $31,8 \pm 9,4$ anos (média \pm desvio-padrão). Com relação ao gênero, 44 (95,7%) eram feminino. O tempo médio de doença foi de $6,0 \pm 4,1$ anos. Entre os controles, a idade média foi de $38,8 \pm 11,5$ anos, e 45 (97,8%) pacientes eram do gênero feminino (Tabela 1).

Tabela 1

Frequência relativa e absoluta de indivíduos com relação ao TTV e ao LES. Campo Grande, 2011

LES	TTV	
	Positivo	Negativo
Sim	37,0%* (n = 17)	63,0% (n = 29)
Não	15,2% (n = 7)	84,8% (n = 39)

Os dados estão apresentados em frequência relativa (frequência absoluta).

*Diferença significativa com relação ao grupo-controle.

No teste z, valor de P = 0,03.

Entre os indivíduos portadores de LES, 17 (37,0%) apresentavam TTV positivo e 29 (63,0%) apresentavam TTV negativo. Já entre os indivíduos do grupo-controle, apenas sete (15,2%) apresentavam TTV positivo, enquanto 39 (84,8%) apresentavam TTV negativo. Houve relação significativa entre LES e presença do TTV (teste exato de Fisher, P = 0,02), com percentual de indivíduos com LES e TTV positivo significativamente maior que o observado para aqueles do grupo-controle (teste z, P = 0,03) (Tabela 2).

Entre os indivíduos com LES e TTV positivo (n = 17), sete (41,2%) apresentavam TTV do genogrupo 1, nenhum (0,0%) apresentava TTV do genogrupo 2, sete (41,2%) apresentavam TTV do 3, outros sete (41,2%) apresentavam TTV do 4 e, finalmente, outros sete (41,2%) apresentavam TTV do genogrupo 5 (Tabela 2).

Com relação às coinfeções entre vários genogrupos, nove (52,9%) indivíduos apresentavam TTV de apenas um genogrupo, enquanto os oito restantes (47,1%) apresentavam TTV de mais de um genogrupo. Especificamente, seis indivíduos (35,3%) apresentavam TTV de dois genogrupos, um (5,9%) apresentava TTV positivo de três genogrupos, um (5,9%) apresentava TTV positivo de quatro genogrupos e nenhum indivíduo apresentava TTV positivo dos cinco genogrupos (Tabela 2). Não houve relação entre ter ou não LES e a quantidade de genogrupos TTV positivos observados (teste exato de Fisher, P = 0,19).

Os sinais clínicos pesquisados entre os indivíduos lúpicos estão apresentados na Tabela 3. Não houve relação entre TTV e cada um dos sinais clínicos avaliados neste estudo (teste exato de Fisher, P variando entre 0,07 e 1,00).

Os dados da sorologia estão apresentados na Tabela 4. Não houve relação entre TTV e FAN (teste exato de Fisher, P = 0,23). Da mesma forma, não houve relação entre TTV e os autoanticorpos avaliados neste estudo (teste exato de Fisher, valor de P variando entre 0,12 e 1,00).

Tabela 2

Frequência relativa e absoluta de indivíduos nos grupos controle e portadores de LES, de acordo com a positividade do TTV e seu genogrupo. Campo Grande, 2011

Característica	Frequência	
	LES	Controle
TTV		
Positivo	37,0% (n = 17)*	15,2% (n = 7)
Negativo	63,0% (n = 29)	84,8% (n = 39)
Genogrupo		
1	41,2% (n = 7)	0,0% (n = 0)
2	0,0% (n = 0)	0,0% (n = 0)
3	41,2% (n = 7)	42,9% (n = 3)
4	41,2% (n = 7)	57,1% (n = 4)
5	41,2% (n = 7)	14,3% (n = 1)
Coinfeção		
Um genogrupo	52,9% (n = 9)	85,7% (n = 6)
Dois genogrupos	35,3% (n = 6)	14,3% (n = 1)
Três genogrupos	5,9% (n = 1)	0,0% (n = 0)
Quatro genogrupos	5,9% (n = 1)	0,0% (n = 0)
Cinco genogrupos	0,0% (n = 0)	0,0% (n = 0)

Os dados estão apresentados em frequência relativa (frequência absoluta).

*Diferença significativa com relação aos indivíduos do grupo-controle (teste z, P = 0,03).

Tabela 3

Frequência relativa e absoluta de indivíduos com LES, de acordo com o sinal clínico observado e sua relação com o TTV. Campo Grande, 2011

Sinal clínico	TTV	
	Positivo	Negativo
Eritema	41,2% (n = 14)	58,8% (n = 20)
Lesão cutânea discoide	50,0% (n = 2)	50,0% (n = 2)
Fotossensibilidade	37,8% (n = 14)	62,2% (n = 23)
Úlcera	44,4% (n = 12)	55,6% (n = 15)
Artrite	37,5% (n = 15)	62,5% (n = 25)
Serosite	33,3% (n = 5)	66,7% (n = 10)
Manifestação renal	24,0% (n = 6)	76,0% (n = 19)
Manifestação neurológica	66,7% (n = 2)	33,3% (n = 1)
Manifestação hematológica	39,3% (n = 11)	60,7% (n = 17)

Os dados estão apresentados em frequência relativa (frequência absoluta).

Não houve relação entre TTV e cada um dos sinais clínicos avaliados neste estudo (teste exato de Fisher, P variando entre 0,07 e 1,00).

Com relação ao tratamento para o LES, entre os indivíduos com a doença e que apresentavam TTV positivo ($n = 17$), três (17,6%) estavam sendo tratados com imunossupressão baixa e 14 (82,4%) estavam sendo submetidos à imunossupressão alta. Já entre os que apresentavam TTV negativo ($n = 29$), 10 (34,5%) estavam sendo tratados com imunossupressão baixa e 19 (65,5%) com imunossupressão alta. Não houve relação entre o esquema de tratamento utilizado e o TTV (teste exato de Fisher, $P = 0,32$) (Tabela 5).

Tabela 4

Frequências relativa e absoluta de indivíduos com LES, de acordo com a sorologia observada, e sua relação com o TTV. Campo Grande, 2011

Sorologia	TTV	
	Positivo	Negativo
Fator antinúcleo (FAN)	34,3% (n = 12)	65,7% (n = 23)
Anticorpo anti-DNA	30,8% (n = 8)	69,2% (n = 18)
Anticorpo anti-Sm	14,3% (n = 1)	85,7% (n = 6)
Anticorpo anti-Ro	31,8% (n = 7)	68,2% (n = 15)
Anticorpo anti-La	14,3% (n = 1)	85,7% (n = 6)
Anticorpo anti-RNP	33,3% (n = 2)	66,7% (n = 4)

Os dados estão apresentados em frequência relativa (frequência absoluta). Não houve relação entre TTV, FAN e autoanticorpos avaliados neste estudo (teste exato de Fisher, P variando entre 0,12 e 1,00).

Tabela 5

Frequências relativa e absoluta de indivíduos com LES, de acordo com seu grau de imunossupressão, e sua relação com o TTV. Campo Grande, 2011

Imunossupressão	TTV	
	Positivo	Negativo
Alta	82,4% (n = 14)	65,5% (n = 19)
Baixa	17,6% (n = 3)	34,5% (n = 10)

Os dados estão apresentados em frequência relativa (frequência absoluta). No teste exato de Fisher, valor de $P = 0,32$ não significante.

DISCUSSÃO

Encontramos prevalência de infecção pelo TTV mais baixa que a relatada na literatura,^{21,22} seja nos pacientes lúpicos (37,0%, $n = 17$), seja nos controles (15,2%, $n = 7$).

Para a detecção do DNA viral, são críticos os métodos de extração do DNA e a região do genoma viral reconhecido pelos oligonucleotídeos iniciadores utilizados na técnica de PCR.²³

De Paula *et al.*,²⁴ ao compararem quatro métodos diferentes de extração de RNA do vírus da hepatite A (VHA) em amostras de soro e fezes, concluíram que os métodos que utilizam

fenol-clorofórmio são mais eficientes para extração de RNA viral em amostras de soro, enquanto os métodos que utilizam a guanidina são mais eficientes em amostras fecais. Embora o TTV seja um DNA vírus, essa observação talvez seja válida e possa explicar a baixa prevalência encontrada, uma vez que o QIAamp DNA Blood Mini Kit utilizado neste trabalho não contém fenol-clorofórmio, mas utiliza guanidina.

Niel *et al.*,²⁵ utilizando método de extração de DNA à base de fenol-clorofórmio, encontraram prevalência de infecção pelo TTV em doadores de sangue normais de 62% ($n = 45$), e 71% ($n = 37$) em pacientes com hepatite não A-C. Devalle *et al.*,⁶ utilizando os mesmos oligonucleotídeos dirigidos à região UTR utilizados neste estudo e com método de extração de DNA à base de fenol-clorofórmio, encontraram prevalência de 46% ($n = 11$) em doadores de sangue.

Encontrou-se neste trabalho uma associação estatisticamente significativa entre LES e infecção pelo TTV. Dessa forma, o TTV, ao infectar indivíduos suscetíveis, pode ser um fator desencadeante para o desenvolvimento do LES, e vários poderiam ser os meios pelos quais o vírus levaria à doença.

Shirai *et al.*²⁶ relataram que vírus com tropismo por linfócitos, como o TTV, têm potencial para ativação policlonal de células B e T, inclusive linfócitos autorreativos. Assim, o TTV levaria à proliferação de células B, causando aumento da produção de anticorpos, resultando em acúmulo de complexos imunes circulantes que poderiam causar dano ao hospedeiro.²⁷ Ou, ainda, poderia estimular a expansão de células T autorreativas que já estavam presentes dentro do próprio organismo do hospedeiro, mas devido ao seu pequeno número eram incapazes de causar uma doença autoimune.^{28,29}

Ao infectar as células do hospedeiro, muitos vírus, pela ação de suas proteases, alteram o metabolismo das mesmas.³⁰ Após infectar células do sistema imunológico, como macrófagos e células T, o TTV poderia interferir como o processamento e a apresentação de antígenos, gerando novos epítomos, que serviriam de desencadeantes para a autoimunidade. Poderia ainda, semelhante ao que ocorre com o citomegalovírus, interferir com a expressão de moléculas de MHC classe I.³¹ Dessa forma, o TTV estimularia a indução de diversas citocinas que podem desviar as células T regulatórias para a suscetibilidade ao LES.

Em alguns isolados de TTV foi observada a presença de uma proteína putativa com potencial apoptótico, denominada proteína indutora de apoptose derivada do TTV (em inglês, TAIP). Essa proteína apresentou capacidade de induzir apoptose em linhagens de células humanas cancerígenas, como células de carcinoma hepatocelular, osteossarcoma e carcinoma pulmonar de pequenas células.^{32,33} Anormalidades na apoptose

poderiam levar à perda de linfócitos regulatórios essenciais para o controle da autoimunidade. Ou, ainda, a produção excessiva de restos apoptóticos, ou mesmo a produção de restos apoptóticos qualitativamente diferentes devido à apoptose anormal, associadas à depuração defeituosa geneticamente mediada ou induzida pelo vírus, poderiam estimular células B autorreativas via receptores *toll-like* (TLR).³⁴ Em estudo publicado em 2009, Rocchi *et al.*³⁵ observaram que o DNA do TTV poderia induzir células esplênicas de camundongo a produzir e secretar IF γ , IL-6 e IL-10, e que este efeito seria mediado via TLR 9.

Além disso, o mimetismo molecular entre antígenos do TTV e autoantígenos poderia estimular linfócitos autorreativos, sinalizando para o desenvolvimento de uma resposta de autoimunidade.³⁶

Gergely *et al.*¹⁷ observaram a resposta cruzada entre o autoantígeno nuclear HRES-1/p28, peptídeos específicos do TTV e o autoantígeno lúpico 70kU1 snRNP, mas o significado clínico dessa resposta ainda não foi estabelecido.

A associação encontrada entre a infecção pelo TTV e o LES poderia, no entanto, ser decorrente da imunossupressão provocada pelo seu tratamento, à base de corticosteroides e imunossupressores, tais como azatioprina e ciclofosfamida. Nesse caso, deveríamos considerar a infecção pelo TTV como oportunista. A relação entre a infecção pelo TTV e o nível de imunossupressão dos pacientes foi avaliada, e não houve diferença estatística significativa entre os indivíduos que apresentavam alta e baixa imunossupressão. Apesar de este dado sugerir não haver relação entre a imunossupressão e a infecção pelo TTV, ele deve ser considerado com cautela, pois um dos grupos (TTV positivo submetido à imunossupressão baixa) apresentou número muito baixo de indivíduos (n = 3), o que dificulta a avaliação estatística.

Niel *et al.*³⁷ sugeriram ser comum no Brasil a coinfeção entre vários genótipos de TTV. Apesar disso, em nosso trabalho a maioria dos indivíduos infectados pelo TTV, seja do grupo-controle, seja do grupo com LES, apresentou infecção por apenas um genótipo (respectivamente, 85,1% e 52,9%). Não houve diferença estatística entre esses dados.

Entre os pacientes lúpicos, todos os genótipos foram encontrados, exceto os genótipos 2 e 4, que são os menos comuns do TTV no Brasil.⁶

Neste trabalho, as manifestações clínicas mais prevalentes do LES (artrite, fotossensibilidade, eritema malar, alterações hematológicas, úlceras orais ou nasais e alterações renais) foram semelhantes ao que foi observado por Bezerra *et al.*³⁸ Não houve relação estatisticamente significativa entre TTV e cada um dos sinais clínicos avaliados neste estudo. Porém, as

manifestações neurológicas apresentaram frequência maior nos indivíduos TTV positivos, enquanto as outras manifestações, principalmente as renais, predominaram entre os indivíduos TTV negativos. Em 2005, Gergely *et al.*¹⁷ também não conseguiram associar a detecção do DNA do TTV a alterações sistêmicas do LES ou aos escores SLEDAI.

Soroprevalências elevadas do TTV têm sido observadas em várias regiões do mundo, mesmo em pessoas aparentemente saudáveis,²² e, como atualmente todo o potencial patogênico do TTV baseia-se em levantamentos epidemiológicos, alguns pesquisadores têm inclusive duvidado deste potencial.¹⁴ Portanto, não existem ainda evidências para se indicar tratamento para a infecção pelo TTV; também ainda não há evidências de que a erradicação do TTV no organismo possa alterar o curso de alguma doença em evolução.

Porém, depende-se deste estudo, e do material que se encontra nos artigos científicos a respeito, que o TTV poderia utilizar mais de um mecanismo para desenvolver a doença autoimune, mas que ainda são necessários outros trabalhos a fim de determinar o real potencial patogênico do TTV dentro do sistema imune, sua capacidade de induzir uma resposta autoimune alterada, modificar o curso clínico ou desencadear o LES em indivíduos geneticamente predispostos.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 241(1):92–7.
2. Simmonds P, Davidson F, Lycett C, Prescott LE, MacDonald DM, Ellender J *et al.* Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. *Lancet* 1998; 352(9137):1394.
3. Biagini P, Todd D, Bendinelli M, Hino S, Mankertz A, Mishiro S *et al.* Anellovirus. In: Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA. *Virus Taxonomy. Eighth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. London: Academic Press; 2004, p.335–41.
4. Bendinelli M, Pistello M, Maggi F, Fornai C, Freer G, Vatteroni ML. Molecular properties, biology, and clinical implications of TT virus, a recently identified widespread infectious agent of humans. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14(1):98–113.
5. Watanabe MAE, Miranda HC, Oliveira KB, Oliveira CEC, Tristão FSM, Duarte LM *et al.* Aspectos patológicos, imunológicos e propriedades moleculares do TT vírus. *J Bras Patol Med Lab* 2005; 41(4):223–8.
6. Devalle S, Niel C. Distribution of TT virus genomic groups 1–5 in Brazilian blood donors, HBV carriers, and HIV-1-infected patients. *J Med Virol* 2004; 72(1):166–73.
7. Garbuglia AR, Iezzi T, Capobianchi MR, Pignoloni P, Pulsoni A, Sourdis J *et al.* Detection of TT virus in lymph node biopsies of B-cell lymphoma and Hodgkin's disease, and its association with EBV infection. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003; 16(2):109–18.

8. Miyamoto M, Takahashi H, Sakata I, Adachi Y. Hepatitis associated aplastic anemia and transfusion-transmitted virus infection. *Intern Med* 2000; 39(12):1068–70.
9. Bando M, Ohno S, Oshikawa K, Takahashi M, Okamoto H, Sugiyama Y. Infection of TT virus in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2001; 95(12):935–42.
10. Jones MS, Kapoor A, Lukashov VV, Simmonds P, Hecht F, Delwart E. New DNA viruses identified in patients with acute viral infection syndrome. *J Virol* 2005; 79(13):8230–6.
11. Blazsek A, Sillo P, Ishii N, Gergely P Jr, Poor G, Preisz K *et al.* Searching for foreign antigens as possible triggering factors of autoimmunity: Torque Teno virus DNA prevalence is elevated in sera of patients with bullous pemphigoid. *Exp Dermatol* 2008; 17(5):446–54.
12. Szládek G, Juhász A, Kardos G, Szoke K, Major T, Sziklai I *et al.* High co-prevalence of genogroup 1 TT virus and human papillomavirus is associated with poor clinical outcome of laryngeal carcinoma. *J Clin Pathol* 2005; 58(4):402–5.
13. Christensen JK, Eugen-Olsen J, Sørensen M, Ullum H, Gjedde SB, Pedersen BK *et al.* Prevalence and prognostic significance of infection with TT virus in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2000; 181(5):1796–9.
14. Gergely P Jr, Pearl A, Poór G. Possible pathogenic nature of the recently discovered TT virus: does it play a role in autoimmune rheumatic diseases? *Autoimmun Rev* 2006; 6(1):5–9.
15. Alvarez-Lafuente R, Fernández-Gutiérrez B, Miguel S, Jover JA, Rollin R, Loza E *et al.* Potential relationship between herpes viruses and rheumatoid arthritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(9):1357–9.
16. Maggi F, Focosi D, Albani M, Lanini L, Vatteroni ML, Petrini M *et al.* Role of hematopoietic cells in the maintenance of chronic human torquetenovirus plasma viremia. *J Virol* 2010; 84(13):6891–3.
17. Gergely P Jr, Pullmann R, Stancato C, Otvos L Jr, Koncz A, Blazsek A *et al.* Increased prevalence of transfusion-transmitted virus and cross-reactivity with immunodominant epitopes of the HRES-1/p28 endogenous retroviral autoantigen in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* 2005; 116(2):124–34.
18. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.
19. Devalle S, Niel C. A multiplex PCR assay able to simultaneously detect Torque teno virus isolates from phylogenetic groups 1 to 5. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38(6):853–60.
20. Shott S. *Statistics for health professionals*. London: W.B. Saunders; 1990.
21. Abe K, Inami T, Asano K, Miyoshi C, Masaki N, Hayashi S *et al.* TT virus infection is widespread in the general populations from different geographic regions. *J Clin Microbiol* 1999; 37(8):2703–5.
22. Prescott LE, MacDonald DM, Davidson F, Mokili J, Pritchard DI, Arnot DE *et al.* Sequence diversity of TT virus in geographically dispersed human populations. *J Gen Virol* 1999; 80(Pt 7):1751–8.
23. Vasconcelos HC, Menezes ME, Niel C. TT virus infection in children and adults who visited a general hospital in the south of Brazil for routine procedure. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96(4):519–22.
24. De Paula VS, Villar LM, Coimbra Gaspar AM. Comparison of four extraction methods to detect hepatitis A virus RNA in serum and stool samples. *Braz J Infect Dis* 2003; 7(2):135–41.
25. Niel C, De Oliveira JM, Ross RS, Gomes SA, Roggendorf M, Viazov S. High prevalence of TT virus infection in Brazilian blood donors. *J Med Virol* 1999; 57(3):259–63.
26. Shirai T, Hirose S. *Molecular pathogenesis of SLE*. Springer Semin Immunopathol 2006; 28(2):79–82.
27. Ferri C, Zignego AL. Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12(1):53–60.
28. Murali-Krishna K, Altman JD, Suresh M, Sourdive DJ, Zajac AJ, Miller JD *et al.* Counting antigen-specific CD8 T cells: a reevaluation of bystander activation during viral infection. *Immunity* 1998; 8(2):177–87.
29. Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest* 2001; 108(8):1097–104.
30. Graham KL, Utz PJ. Sources of autoantigens in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17(5):513–7.
31. Pandey JP, LeRoy EC. Human cytomegalovirus and the vasculopathies of autoimmune diseases (especially scleroderma), allograft rejection, and coronary restenosis. *Arthritis Rheum* 1998; 41(1):10–5.
32. Kooistra K, Zhang YH, Henriquez NV, Weiss B, Mumberg D, Noteborn MH. TT virus-derived apoptosis-inducing protein induces apoptosis preferentially in hepatocellular carcinoma-derived cells. *J Gen Virol* 2004; 85(Pt 6):1445–50.
33. De Smit MH, Noteborn MH. Apoptosis-inducing proteins in chicken anemia virus and TT virus. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009; 331:131–49.
34. Anders HJ. A Toll for lupus. *Lupus* 2005; 14(6):417–22.
35. Rocchi J, Ricci V, Albani M, Lanini L, Andreoli E, Macera L *et al.* Torquetenovirus DNA drives proinflammatory cytokines production and secretion by immune cells via toll-like receptor 9. *Virology* 2009; 394(2):235–42.
36. Bach JF. Infections and autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2005; 25 Suppl:74–80.
37. Niel C, Saback FL, Lampe E. Coinfection with multiple TT virus strains belonging to different genotypes is a common event in healthy Brazilian adults. *J Clin Microbiol* 2000; 38(5):1926–30.
38. Bezerra ELM, Vilar MJP, Barbosa OFC, Santos SQ, Castro MA, Trindade MC *et al.* Lúpus eritematoso sistêmico (LES): perfil clínico-laboratorial dos pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN – Natal/Brasil) e índice de dano nos pacientes com diagnóstico recente. *Rev Bras Reumatol* 2005; 45(6):339–42.

Níveis séricos de 25-hidroxivitamina D₃ e sua associação com parâmetros clínicos e laboratoriais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Thiago Sotero Fragoso¹, Andrea Tavares Dantas², Claudia Diniz Lopes Marques³,
Laurindo Ferreira da Rocha Junior⁴, José Humberto de Lima Melo⁵,
Aline Jurema Gesteira Costa⁶, Angela Luzia Branco Pinto Duarte⁷

RESUMO

Introdução: O papel imunorregulatório da vitamina D tem sido alvo de um crescente número de estudos em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). **Objetivos:** Determinar os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D₃ [25(OH)D] em pacientes com LES e verificar a associação da insuficiência/deficiência de 25(OH)D com parâmetros clínicos e laboratoriais. **Métodos:** Estudo de corte transversal, prospectivo, realizado no ambulatório de LES do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Foram incluídos 78 pacientes portadores de LES e 64 voluntários (grupo de comparação) pareados por gênero e idade. **Resultados:** Constatou-se insuficiência/deficiência de 25(OH)D em 45 (57,7%) pacientes com LES e em 25 (39%) indivíduos do grupo de comparação. Os níveis séricos médios de 25(OH)D foram 29,3 ng/mL (6,1–55,2 ng/mL) nos pacientes com LES e 33,12 ng/mL (15,9–63,8 ng/mL) no grupo de comparação; essa diferença é considerada estatisticamente significativa (P = 0,041). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de idade dos dois grupos. Não houve associação estatisticamente significativa entre insuficiência/deficiência de 25(OH)D e tempo de diagnóstico, atividade de doença (SLEDAI ≥ 6), fadiga, uso de corticosteroides e de antimaláricos e anti-DNA. **Conclusões:** Foi constatada alta prevalência de insuficiência/deficiência de 25(OH)D nos pacientes com LES (57,7%), com diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo de comparação. Não evidenciamos associação de insuficiência/deficiência de vitamina D com as variáveis clínicas e laboratoriais estudadas. Os autores enfatizam a importância da determinação dos níveis séricos de 25(OH)D em todos os pacientes com LES, independente de onde residam e do tempo de diagnóstico da doença.

Palavras-chave: vitamina D, doenças autoimunes, lúpus eritematoso sistêmico.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) constitui uma das doenças autoimunes reumatológicas mais frequentes na população. Tem como uma das principais características a presença de múltiplos

autoanticorpos, e são alvos possíveis dessa doença os mais diversos órgãos e sistemas. O LES acomete principalmente mulheres em idade fértil, na proporção 8–12:1. Apresenta altos índices de morbidade, e até mesmo o desfecho fatal de alguns pacientes é uma possível consequência.^{1,2}

Recebido em 23/05/2011. Aprovado, após revisão, em 02/11/2011. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses. Suporte Financeiro: Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) (APQ-0367- 4.01/08). Comitê de Ética: 1313-08.

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco – HC/UFPE.

1. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE; Coordenador do Ambulatório de Pesquisa Clínica do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas – HC/UFPE

2. Mestre em Ciências da Saúde pela UFPE; Coordenadora do Ambulatório de Esclerose Sistêmica/Miopatias do Serviço de Reumatologia da UFPE

3. Doutora; Tutora da Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS

4. Biólogo; Mestre em Medicina Tropical pela UFPE

5. Reumatologista; Mestrando em Inovação Terapêutica pela UFPE

6. Graduada em Medicina pela FPS

7. Doutora em Reumatologia pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP; Professora Titular de Reumatologia da UFPE

Correspondência para: Thiago Sotero Fragoso. Av. Professor Moraes Rego, s/n - Cidade Universitária. CEP: 50670-420. Recife, PE, Brasil.

E-mail: thiagofragoso@uol.com.br

Embora os fatores que contribuem para a patogenia da doença não estejam completamente esclarecidos, sabe-se que mecanismos genéticos, fatores ambientais, hormonais e imunológicos estão implicados.² Dentre os fatores ambientais, a vitamina D vem sendo alvo de um número crescente de estudos nos últimos anos, demonstrando seu papel na autoimunidade.³⁻⁶

A vitamina D é um hormônio esteroide cujas principais funções consistem na regulação da homeostase do cálcio, na formação e na reabsorção óssea, por meio de sua interação com as paratireoides, os rins e os intestinos.³ Sua principal fonte é representada pela formação endógena nos tecidos cutâneos após exposição à radiação ultravioleta B (UVB), e exerce seu efeito biológico por meio do seu receptor (RVD), que é amplamente distribuído no organismo, inclusive em células do sistema imune.³ A vasta distribuição e expressão do RVD na maioria das células imunes, incluindo monócitos, macrófagos, células dendríticas, células *natural killer* e linfócitos T e B, além das ações na proliferação e na diferenciação celular, tornam a vitamina D uma candidata potencial na regulação do sistema imunológico.⁷

Pacientes com LES apresentam múltiplos fatores de risco para deficiência de vitamina D. A fotossensibilidade característica da doença determina menor exposição do indivíduo ao sol e recomendação quanto ao uso de protetor solar que bloqueie a radiação UVB, diminuindo a produção cutânea de vitamina D. O uso crônico de corticosteroides, fármaco de uso frequente no tratamento de pacientes com LES, altera seu metabolismo. Além disso, o comprometimento renal grave, que pode ocorrer em pacientes com nefrite lúpica, pode alterar a etapa de hidroxilação da vitamina D.⁸

Estudos têm relacionado insuficiência/deficiência de vitamina D com várias doenças autoimunes, incluindo *diabetes mellitus* insulino-dependente,⁹ esclerose múltipla,¹⁰ doença inflamatória intestinal⁴ e LES.^{4,5,11,12} Diante dessas associações, sugere-se que a insuficiência/deficiência de vitamina D seja um fator extrínseco capaz de modificar a prevalência de doenças autoimunes como o LES⁵ e ainda interferir em sua gravidade.^{11,12}

Estudos realizados no Brasil nas cidades de Recife¹³ e São Paulo¹⁴ em indivíduos normais demonstraram alta prevalência de insuficiência/deficiência de vitamina D. Diante desse contexto, o presente estudo teve por objetivo determinar os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D₃ [25(OH)D] em pacientes com LES atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE), e verificar a associação de insuficiência/deficiência de 25(OH)D com parâmetros clínicos e laboratoriais.

PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado estudo de corte transversal, prospectivo, desenvolvido no período de abril de 2009 a março de 2010, no ambulatório de Lúpus Eritematoso Sistêmico do Serviço de Reumatologia do HC/UFPE. A amostra foi obtida por conveniência. Foram incluídos 78 pacientes portadores de LES que apresentavam quatro ou mais dos critérios de classificação do *American College of Rheumatology* (ACR)¹⁵ e 64 voluntários, que formaram o grupo de comparação, pareados por gênero e idade, não portadores de LES. Foram excluídos do estudo todos os indivíduos com diagnóstico de outras doenças autoimunes.

Para registro das informações, foi elaborado e utilizado um Protocolo de Coleta de Dados, que foi preenchido pelo pesquisador responsável. As respostas foram adquiridas diretamente com o paciente e em seu prontuário. Os pacientes foram avaliados clinicamente e, em seguida, amostras de sangue (5 mL) foram coletadas e centrifugadas. Os soros foram separados e estocados a -20 °C até a realização dos exames laboratoriais. Os níveis séricos de 25(OH)D foram determinados por meio do método de quimioluminescência (Elecys 2010, Roche®).¹⁶ Definiu-se como níveis séricos normais de 25(OH)D valores ≥ 30 ng/mL,¹⁷ e insuficiente/deficiente quando < 30 ng/mL. O anti-DNA foi analisado por meio do método de imunofluorescência em Crithidia.¹⁸

Foi avaliada a associação de insuficiência/deficiência de 25(OH)D com as seguintes variáveis: tempo de diagnóstico, fadiga por meio da escala visual analógica (EVA),¹⁹ atividade de doença pelo SLEDAI,²⁰ uso de corticosteroides e cloroquina, e anti-DNA.

Para análise dos dados foram obtidas distribuições absolutas e percentuais das variáveis na escala nominal, e para as variáveis numéricas, as medidas de estatística descritiva média, desvio-padrão, valores mínimo e máximo. Para testar a associação individual entre as variáveis independentes e a insuficiência/deficiência da 25(OH)D realizou-se análise univariada utilizando o teste qui-quadrado de Pearson. A comparação das médias de idade e dos níveis de 25(OH)D entre os grupos foi feita por meio do teste *t* de Student para amostras independentes, com intervalo de confiança de 95%.

Os dados foram digitados em planilha Excel, e o *software* estatístico utilizado para a obtenção dos cálculos estatísticos foi o SPSS, versão 17.0. O nível de significância utilizado nas decisões dos testes estatísticos foi de 5,0%.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob parecer número 1313-08, em 05/12/2008,

conforme determina a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e a Declaração de Helsinque VI, promulgada em Edimburgo, Escócia, em outubro de 2000.

RESULTADOS

Foi constatada insuficiência/deficiência de 25(OH)D em 45 (57,7%) pacientes com LES e em 25 (39%) indivíduos no grupo de comparação. A Tabela 1 descreve as variáveis clínicas, epidemiológicas e laboratoriais encontradas na amostra de pacientes.

Os níveis séricos médios de 25(OH)D foram 29,3 ng/mL (6,1–55,2 ng/mL) nos pacientes com LES e 33,12 ng/mL (15,9–63,8 ng/mL) no grupo de comparação. Essa diferença foi considerada estatisticamente significativa. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de idade dos dois grupos (Tabela 2).

Não houve associação estatisticamente significativa entre insuficiência/deficiência de 25(OH)D e tempo de diagnóstico, fadiga, atividade de doença (SLEDAI \geq 6), anti-DNA, uso de corticosteroides e de antimaláricos (Tabela 3).

Tabela 1

Descrição das variáveis clínicas, epidemiológicas e laboratoriais no grupo LES

Variáveis	n = 78	%
Gênero		
Feminino	76	97,4
Masculino	2	2,6
Tempo de diagnóstico		
Até 36 meses	22	28,2
> 36 meses	56	71,8
Presença de fadiga	52	66,7
SLEDAI \geq 6	20	25,6
Anti-DNA positivo	19	24,4
Uso de antimalárico	32	41,0
Uso de corticosteroides	61	78,2
Dose de corticosteroide		
< 7,5 mg/dia	35	44,9
7,5 a 30 mg/dia	38	48,7
> 30 mg/dia	5	6,4
Níveis de vitamina D		
< 30 ng/mL	45	57,7
\geq 30 ng/mL	33	42,3

Tabela 2

Comparação entre as médias de idade (anos) e dos níveis de 25(OH)D (ng/mL) entre os grupos LES e de comparação

Variáveis	Grupos				P*
	LES (n = 78)		Comparação (n = 64)		
	Média	DP	Média	DP	
Idade	36,9	\pm 10,672	38,13	\pm 9,704	0,625
Níveis de 25(OH)D	29,3	\pm 10,284	33,12	\pm 10,350	0,041

*Teste *t* de Student para amostras independentes. IC = 95%.

Tabela 3

Associação entre insuficiência/deficiência de 25(OH)D e as variáveis gênero, tempo de diagnóstico, fadiga, SLEDAI, anti-DNA, uso de corticosteroides e de cloroquina

Variáveis	Níveis de 25(OH)D				Total (n = 78)	P
	< 30 ng/mL		\geq 30 ng/mL			
	n	%	n	%		
Gênero						0,343**
Feminino	45	59,2	31	40,8	76	
Masculino	0	0,0	2	100,0	2	
Tempo de diagnóstico						0,357*
Até 36 meses	15	68,2	7	31,8	22	
> 36 meses	30	53,6	26	46,4	56	
Fadiga						0,808*
Sim	29	55,8	23	44,2	52	
Não	16	61,5	10	38,5	26	
SLEDAI \geq 6*						0,971*
Sim	12	60,0	8	40,0	20	
Não	29	36,9	22	43,1	51	
Anti-DNA						0,435*
Positivo	9	47,4	10	52,6	19	
Negativo	36	61,0	23	39,0	59	
Uso de corticosteroide						0,701*
Sim	34	55,7	27	44,3	61	
Não	11	64,7	6	35,3	17	
Uso de cloroquina						0,986*
Sim	19	59,4	13	40,6	32	
Não	26	56,5	20	43,5	46	

*Qui-quadrado de Pearson; **Teste exato de Fisher.

* Em sete pacientes não foi possível calcular o SLEDAI devido à falta de informações laboratoriais.

DISCUSSÃO

A vitamina D é um nutriente essencial para diversos órgãos e tecidos e está envolvida em múltiplos processos biológicos além do metabolismo ósseo. Nos últimos anos, os diversos “papéis” da vitamina D têm merecido destaque. Recente metanálise sugere que poderia haver diminuição na taxa de mortalidade em indivíduos que realizassem sua suplementação.²¹ Além de sua importância sobre a saúde geral do indivíduo, a vitamina D tem múltiplas ações imunorregulatórias, podendo inclusive estar implicada na etiopatogenia de doenças autoimunes.²²

Embora presente em diversos alimentos, sua principal fonte ainda é representada pela formação endógena nos tecidos cutâneos após exposição à radiação UVB.²³ Dependendo da latitude, do horário e da idade do indivíduo, cerca de 20 minutos de exposição solar podem produzir até 20.000 unidades de vitamina D, quantidade suficiente para suprir as necessidades de um adulto durante aproximadamente 25 dias e equivalente ao adquirido em 200 copos de leite.²⁴ No entanto, cada vez mais os hábitos da “vida moderna” nos conduzem a evitar a síntese endógena de vitamina D.

Recife (PE, Brasil), local em que foi realizada a investigação, tem clima tropical, quente e úmido, com média anual de temperatura de 25,2 °C. O município está localizado na latitude 8° 04' 03" Sul e longitude 34° 55' 00" Oeste, com altos índices de insolação durante todo o ano.²⁵ Os pacientes do grupo LES, bem como os do grupo de comparação, foram provenientes de Recife e de outras cidades de Pernambuco, onde há áreas com índices ainda maiores de insolação e temperaturas médias anuais superiores.

Apesar da localização geográfica e das características climáticas, foram encontrados níveis séricos inadequados de 25(OH)D (< 30 ng/mL) em 57,7% dos pacientes com LES e em 39% no grupo de comparação. Quando da comparação dos níveis séricos médios, estes foram mais baixos no grupo com LES (29,3 ng/mL) que no de comparação (33,12 ng/mL), diferença considerada estatisticamente significativa.

A alta prevalência de insuficiência/deficiência de vitamina D encontrada neste estudo (região de alta insolação) é semelhante à de outros, que demonstraram níveis inadequados de 25(OH)D entre 50%–75% dos pacientes portadores de LES, tanto em locais de baixa^{6,8,26} como de alta insolação.²⁷ Acreditamos que a alta prevalência de insuficiência/deficiência de vitamina D encontrada em nossos pacientes com LES seja justificada como decorrente das recomendações do uso de filtro solar e, principalmente, de evitar a exposição ao sol.

Embora 78,2% dos pacientes com LES utilizassem corticosteroides, não foi verificada associação entre sua utilização

e insuficiência/deficiência de vitamina D. No entanto, deve ser considerada a existência de viés de informação, devido à impossibilidade de aferir a regularidade do uso e a dose cumulativa de corticosteroides.

A cloroquina pode inibir a etapa de 1 α -hidroxilação da 25(OH)D, causando decréscimo nos níveis do seu metabólito mais ativo, todavia sem ocasionar alterações nos níveis da 25(OH)D.²⁸ Não encontramos associação de insuficiência/deficiência de vitamina D com uso de cloroquina, aspecto também observado por Huisman *et al.*;²³ entretanto, esses autores demonstraram níveis séricos diminuídos de 1,25 dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D). No presente estudo não foram aferidos os níveis de 1,25(OH)₂D, não sendo possível realizar conclusões a respeito.

Em relação à atividade de doença, parece haver controvérsia sobre a influência dos níveis séricos de 25(OH)D nos pacientes lúpicos. Não foi verificada associação com atividade de doença, em concordância com outros estudos,^{8,27,29} embora tenham utilizado variados pontos de cortes do SLEDAI. Recentemente, Borba *et al.*,¹¹ bem como Amital *et al.*,¹² descreveram associação de níveis séricos 25(OH)D com atividade de doença. Considerando as funções imunorregulatórias da vitamina D já descritas na literatura, a expectativa seria de que pacientes com LES e baixos níveis séricos de 25(OH)D tivessem doença mais grave e mais frequentemente ativa. Entretanto, os dados existentes na literatura são discordantes. Isso pode ser decorrente de aspectos como metodologias empregadas, desenho dos estudos, características dos pacientes e variedade dos pontos de corte do SLEDAI e da 25(OH)D. Além disso, não é conhecido um ponto de corte a partir do qual a 25(OH)D interfira na atividade de doença. Desse modo, ainda são necessários mais estudos e com populações maiores, a fim de definir o real papel da vitamina D na atividade de doença de pacientes com LES e a partir de que níveis séricos de 25(OH)D haveria influência sobre a atividade de doença.

A deficiência de vitamina D tem sido identificada como causa de fraqueza muscular e mialgia em pacientes idosos,^{30,31} e a associação de baixos níveis séricos de 25(OH)D com fadiga em pacientes com LES tem sido relatada.⁸ Embora a fadiga estivesse presente em 66,6% dos pacientes com LES, não constatamos associação com insuficiência/deficiência de 25(OH)D. Neste estudo não foi testada a associação entre fadiga em pacientes com LES e atividade de doença, uso de fármacos e comorbidades. Esses fatores poderiam justificar a prevalência de fadiga observada nos pacientes com LES deste estudo.

Não verificamos associação entre insuficiência/deficiência de vitamina D e tempo de diagnóstico da doença. Foram observados níveis séricos de 25(OH)D < 30 ng/mL em 15 (68,2%)

pacientes com LES há menos de três anos. Essa observação sugere que nos primeiros anos de diagnóstico pode ocorrer insuficiência/deficiência de vitamina D. Assim, seria importante a recomendação da dosagem da 25(OH)D quando do diagnóstico de LES, uma vez que também tem sido encontrada alta prevalência de insuficiência/deficiência de vitamina D em indivíduos previamente saudáveis,^{31,32} assim como nos primeiros anos de doença.

A associação entre insuficiência/deficiência de vitamina D e anti-DNA em pacientes com LES é controversa. No presente estudo não foi observada associação, em concordância com os achados de Toloza *et al.*,⁶ contrariando os resultados de Carvalho *et al.*,³³ que verificaram associação de níveis séricos de 25(OH)D com presença de anti-DNA. Ainda são necessários mais estudos com o objetivo de testar a associação do perfil de autoanticorpos com os níveis séricos de 25(OH)D.

A insuficiência/deficiência de vitamina D parece não ser uma exclusividade dos pacientes portadores de LES, apesar de terem, em geral, níveis séricos médios mais baixos que a população saudável, conforme demonstrado neste estudo. Níveis inadequados de vitamina D ocorrem também em crianças saudáveis, adultos jovens, idosos e pacientes hospitalizados.¹⁷ Essa relação também foi verificada em recente metanálise³¹ com indivíduos caucasianos saudáveis.

No presente estudo, a porcentagem de insuficiência/deficiência de vitamina D no grupo de comparação, 39% (25/64), foi semelhante à de estudos europeus, que demonstraram prevalência de 40%–80%, descritos em recente revisão.³² Provavelmente essa alta prevalência verificada nos indivíduos saudáveis é consequência de atividades da “vida moderna”, que nos fazem evitar a exposição solar e, conseqüentemente, a síntese de vitamina D.

Este estudo teve como principais limitações a impossibilidade de avaliar a dose cumulativa nos pacientes que faziam ou fizeram uso de corticosteroides e a regularidade de utilização de fotoprotetores. Não foi estudada a influência da raça, por esta ser uma variável de difícil definição em nossa população. Outras dificuldades foram na comparação dos nossos resultados com o de outros estudos existentes, pois confrontamos dados de regiões com diferentes níveis de insolação. Além disso, outros aspectos como metodologias, desenho dos estudos, características dos pacientes e variedade dos pontos de corte do SLEDAI dificultaram comparações.

Concluimos, com base em nossos resultados, que 57,7% dos pacientes com LES têm baixos níveis séricos de 25(OH)D, os quais foram significativamente menores que no grupo de comparação. Não se observou associação de insuficiência/deficiência de vitamina D com tempo de diagnóstico, atividade da

doença, fadiga, anti-DNA, bem como uso de corticosteroides e cloroquina.

Sendo assim, levando em consideração os múltiplos “papeis” da vitamina D, enfatizamos a importância da determinação dos níveis séricos da 25(OH)D em todos os pacientes com LES, independente de onde residam e do tempo de diagnóstico da doença.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

- Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16(5):847–58.
- Petri M. Systemic Lupus Erythematosus. In: Imboden J, Hellman D, Stone S. *Current Diagnosis & Treatment – Rheumatology*. 2. ed. Lange Medical Books, 2004.
- Arnsen Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(9):1137–42.
- Cantorna MT. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223(3):230–3.
- Cantorna MT, Mahon B. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Bio Med (Maywood)* 2004; 229(11):1136–42.
- Toloza SMA, Cole DE, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus* 2010; 19(1):13–19.
- Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26(5):662–87.
- Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, Martinez-Berriotxoa A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(6):920–3.
- EURODIAB study group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42(1):51–4.
- Munger KL, Zhang SM, O’Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC *et al.* Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62(1):60–5.
- Borba VZ, Vieira JG, Kasamatsu T, Radominski SC, Sato EI, Lazaretti-Castro M. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int* 2009; 20(3):427–33.
- Amital H, Szekanecz Z, Szücs G, Dankó K, Nagy E, Csépany T *et al.* Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6):1155–7.
- Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E. Vitamin D deficiency: A global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50(4):640–6.
- Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LM, Vieira JG, Maeda SS *et al.* Prevalence of vitamin D deficiency, insufficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly inpatients and living in the community of the city of São Paulo, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51(3):437–42.

15. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25(11):1271–7.
16. Leino A, Turpeinen U, Koskinen P. Automated Measurement of 25-OH vitamin D₃ on the Roche Modular E170 analyzer. *Clin Chem* 2008; 54(12):2059–62.
17. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3):266–81.
18. Aarden LA, de Groot ER, Feltkamp TE. Immunology of DNA III. Crithidia luciliae, a simple substrate for the determination of anti-dsDNA with the immunofluorescence technique. *Ann N Y Acad Sci* 1975; 254:505–15.
19. Verdon F, Burnand B, Stubi CL, Bonard C, Graff M, Michaud A *et al.* Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anemic women: double blind randomized placebo controlled trial. *BMJ* 2003; 326(7399):1124.
20. Hawker G, Gabriel S, Bombardier C, Goldsmith C, Caron D, Gladman D. A reliability study of SLEDAI: a disease activity index for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20(4):657–60.
21. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167(16):1730–7.
22. Maruotti N, Cantatore FP. Vitamin D and the immune system. *J Rheumatol* 2010; 37(3):491–5.
23. Huisman AM, White KP, Algra A, Harth M, Vieth R, Jacobs JW *et al.* Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatol* 2001; 28(11):2535–9.
24. Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev* 2008; 13(1):6–20.
25. Prefeitura da Cidade do Recife. A cidade do Recife. Available from: www.recife.pe.gov.br/pr/secplanejamento/infocrec. [Accessed in March 13, 2011].
26. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2006; 5(2):114–7.
27. Thudi A, Yin S, Wandstrat AE, Li QZ, Olsen NJ. Vitamin D levels and disease status in Texas patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* 2008; 335(2):99–104.
28. Barnes TC, Bucknall RC. Vitamin D deficiency in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(3):393–4.
29. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* 2002; 75(4):611–5.
30. Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *BMJ* 2005; 330(7490):524–6.
31. Hagenau T, Vest R, Gissel TN, Poulsen CS, Erlandsen M, Mosekilde L *et al.* Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int* 2009; 20(1):133–40.
32. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121(1–2):297–300.
33. Carvalho JF, Blank M, Kiss E, Tarr T, Amital H, Shoenfeld Y. Anti-vitamin D, vitamin D in SLE: preliminary results. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1109:550–7.

Displasia fibromuscular: um diagnóstico diferencial para as vasculites

Thaís de Carvalho Pontes¹, Geísa Pereira Rufino¹, Mariana Galvão Gurgel¹,
Arnaldo Correia de Medeiros², Eutília Andrade Medeiros Freire³

RESUMO

A displasia fibromuscular (DFM) envolve artérias de pequeno e médio calibre e é uma causa bem conhecida de hipertensão em mulheres jovens caucasianas, quando envolve as artérias renais. A etiologia da DFM permanece desconhecida, a despeito de inúmeras teorias. Há suspeita de um componente genético, já que a doença atinge primariamente caucasianos. Também é descrita associação entre DFM e antígeno de histocompatibilidade HLA-DRw6. Os principais sítios acometidos são as artérias renais, cerebrais, carótidas, viscerais, ilíacas, subclávias, braquiais e poplíteas. As manifestações clínicas correlacionam-se com o sítio acometido, e a hipertensão arterial sistêmica é um sintoma frequente pelo acometimento das artérias renais em 60%–75% dos casos. O diagnóstico da DFM é feito por meio de exame histopatológico e/ou angiográfico. A DFM pode apresentar-se como doença vascular sistêmica, mimetizando vasculites. Essa compreensão é importante porque tanto a vasculite quanto a DFM podem ter curso clínico grave, e exigem tratamentos diferentes. O diagnóstico diferencial pode ser difícil diante de uma apresentação clínica atípica ou da incapacidade de obter a confirmação histopatológica. Há relatos isolados de DFM mimetizando poliarterite nodosa, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Alport, feocromocitoma, síndrome de Marfan e arterite de Takayasu. Os reumatologistas devem estar atentos para fazer esse diagnóstico diferencial. O tratamento da DFM é recomendado apenas em casos sintomáticos, e consiste em revascularização (cirúrgica ou por angioplastia percutânea transluminal). Na DFM, efeitos da corticoterapia podem ser direta e rapidamente deletérios para a parede vascular, levando à piora das lesões.

Palavras-chave: displasia fibromuscular, vasculite, diagnóstico diferencial.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

DEFINIÇÃO, ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

A displasia fibromuscular (DFM) é uma doença vascular não inflamatória e não aterosclerótica, que envolve artérias de pequeno e médio calibre¹⁻⁴ e afeta predominantemente mulheres caucasianas, magras, entre 15 e 50 anos,⁵ sem história familiar da doença.¹ A etiologia da DFM permanece desconhecida, a despeito de inúmeras teorias. Supõe-se que haja um componente genético, já que a doença atinge primariamente caucasianos e associa-se com o antígeno de histocompatibilidade HLA-DRw6. É importante lembrar que a DFM foi descrita inicialmente em pares de primos e gêmeos monozigóticos. A predominância feminina e a frequência de descoberta da DFM

durante a gravidez sugerem que o estrogênio desempenhe algum papel na patogênese da doença.⁶

Além desses achados sugestivos de etiologia genética e hormonal, foram descritos casos de DFM associados a transtornos de coagulação, como a mutação do fator V Leiden, a presença de anticorpos antifosfolípidos, estresse mecânico⁵ e tabagismo.³

CLASSIFICAÇÃO

A classificação da doença é dada segundo a camada atingida primariamente. A DFM pode ser classificada em íntima, média ou adventícia. A displasia da camada média ainda é subdividida

Recebido em 15/07/2010. Aprovado, após revisão, em 02/11/2011. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses. Universidade Federal da Paraíba – UFPB.

1. Graduanda de Medicina pela Universidade Federal da Paraíba – UFPB

2. Doutor em Bioquímica pela Universidade de São Paulo – USP; Professor-Adjunto do Departamento de Medicina Interna na UFPB

3. Doutora em Reumatologia pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP; Professora-Adjunta do Departamento de Medicina Interna na UFPB

Correspondência para: Eutília Andrade Medeiros Freire. Av. Cabo Branco, 3524/501 – Cabo Branco. CEP: 58045-010. João Pessoa, PB, Brasil.

E-mail: eutilia@terra.com.br

em DFM medial, perimedial e medial hiperplásica.⁷ A lesão da camada íntima ocorre em menos de 10% dos pacientes, tem evolução mais rápida e, histologicamente, há uma deposição circunferencial de colágeno, sem componente lipídico ou inflamatório envolvidos. Pode haver oclusão arterial e envolvimento simultâneo de várias artérias de médio calibre, como renal, carótida e mesentérica, mimetizando uma vasculite necrotizante.⁷ A lesão da camada média é a mais comum (90% dos casos),⁸ e tem progressão mais lenta. Já a lesão da camada adventícia é bem menos frequente.^{3,5}

PRINCIPAIS ARTÉRIAS ACOMETIDAS

A frequência da DFM na população geral é inferior a 1%, refletindo apenas a forma sintomática.³ Esta enfermidade, porém, é uma causa bem conhecida de hipertensão em mulheres jovens caucasianas, quando envolve as artérias renais.^{1,2}

A DFM afeta as artérias renais com frequência de 60%–75%. A lesão está confinada aos dois terços distais desta artéria,^{1,5} envolvendo seus ramos em cerca de 39% dos pacientes. A artéria renal direita é o local dominante da DFM, mas a doença ocorre bilateralmente em 39%–66% de casos. O papel do estresse mecânico como fator etiológico é corroborado pela predominância de lesões à direita, uma vez que a mobilidade desse rim é mais importante que a do rim esquerdo.⁶

Outros leitos vasculares, no entanto, também podem estar envolvidos em 28% dos pacientes com DFM. Lesões displásicas das artérias cefálicas são descritas em 25%–30% dos casos,⁹ ocorrem em mulheres adultas jovens (85% dos casos), e a artéria carótida interna é a mais frequentemente afetada (95% dos casos de acometimento das artérias cefálicas), geralmente de modo bilateral (60%–85%), podendo coexistir com a participação das artérias vertebrais.¹⁰ Além disso, foi descrito o acometimento de artérias viscerais, ílfacas, subclávias, braquiais e poplíteas.^{1,2,4,11,12}

QUADRO CLÍNICO

As manifestações clínicas da DFM são determinadas pela artéria acometida e pelo grau de comprometimento do fluxo sanguíneo arterial. Sintomas cerebrovasculares, decorrentes de DFM em artéria carótida, e hipertensão arterial secundária à DFM em artéria renal são as manifestações mais comuns. O acometimento em outras artérias pode permanecer assintomático.^{2,10,11}

Na DFM da artéria renal, em decorrência da obstrução arterial, ocorre isquemia e progressiva perda de parênquima renal, além do quadro clínico de hipertensão arterial.¹³

As manifestações neurológicas incluem ataques isquêmicos transitórios, acidente vascular cerebral, hemorragia subaracnoidea e achados inespecíficos, como dores de cabeça, vertigem e zumbido, hemianopsias,⁹ paraparesias atáxicas¹⁴ e alterações mentais, dependendo da área afetada do cérebro. Foram descritas hiperorexia, sono excessivo, falta à escola e ao trabalho e alucinações visuais relacionadas com a afecção do núcleo caudado⁸ devido à oclusão.¹¹

Em caso de estenose de artérias coronárias, o paciente pode não se apresentar com sintomas, como angina, mas geralmente apresenta alterações ao eletrocardiograma, como fibrilação ventricular, aparecimento de onda Q e elevação de segmento ST.¹⁵

DIAGNÓSTICO

Em caso de acometimento renal, o único achado no exame físico que pode sugerir DFM é um sopro sistólico e diastólico abdominal ou em flanco.¹ A ecografia com *doppler*, a angiotomografia computadorizada e a angiorressonância magnética são úteis na detecção de lesões de DFM em alguns casos. Esses exames devem ser realizados para descartar a presença de aneurismas intracranianos.^{16–18}

O diagnóstico da DFM é feito por exame histopatológico ou angiográfico.^{2,11} Esse exame, além de método diagnóstico, sugere qual é a camada acometida, uma vez que cada uma apresenta padrão diferenciado ao exame de imagem. O envolvimento da camada média é visto como o clássico padrão de “colar de pérolas”, em que há espessamento e afinamento sequencial do seguimento de artéria afetada.^{2,19} As artérias carotídea e vertebral são afetadas em suas porções média e distal.⁹ Enquanto a lesão da camada íntima apresenta-se com imagem de estenose focal e concêntrica, a lesão da camada adventícia tem aspecto de estenose tubular na angiografia.^{3,5}

Além desses padrões, a parede da artéria pode estar mais delgada pela ruptura da lâmina elástica interna, dando origem ao aneurisma. Ou pode estar espessada por lesões displásicas, dando origem à estenose – que ocorre em cerca de 16%–38% dos casos que acometem artérias renais. Vale salientar que, em caso de estenose, raramente a oclusão é completa.¹

TRATAMENTO

A DFM é uma doença progressiva, por isso faz-se necessário o acompanhamento de pacientes com angiografias periódicas. Seu tratamento ainda é objeto de discussão,¹⁰ e é recomendado apenas em casos sintomáticos.^{2,10}

O tratamento consiste em revascularização,⁵ que pode ser cirúrgica ou por angioplastia percutânea transluminal (PTA).²

A colocação de *stent* intravascular é o tratamento de escolha, e apresenta a mesma taxa de êxito de técnicas cirúrgicas tradicionais, porém com menor taxa de mortalidade, de complicações e de reestenose.^{5,12} Um estudo prospectivo envolvendo 27 pacientes com DFM em artéria renal avaliou a taxa de reestenose e a resposta da pressão arterial à PTA, no qual verificou-se que 74% dos pacientes obtiveram bom controle da pressão arterial.²⁰

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Vasculites

A DFM pode apresentar-se como uma doença vascular sistêmica, mimetizando a poliarterite nodosa (PAN), o que lhe confere a denominação de pseudovasculite. A angiografia visceral é uma importante ferramenta de diagnóstico, mas não é específica em alguns pacientes. Como tanto a vasculite quanto a DFM podem ter curso clínico grave e exigem tratamentos diferentes, é importante compreender as limitações da angiografia no diagnóstico dessas doenças.² A DFM é, por definição, uma doença não inflamatória – então nenhum estigma de inflamação é observado, exceto nos casos de infartos associados. Por outro lado, os sinais biológicos da inflamação são ausentes em cerca de um terço dos casos de vasculite.⁶

Quando ocorre vasculite, pode haver estenose vascular, provocando isquemia do órgão ou lesão do vaso sanguíneo, resultando na formação de aneurisma ou hemorragia.²¹ O diagnóstico de vasculite geralmente baseia-se no reconhecimento dos padrões característicos de apresentação clínica, que incluem febre, suores noturnos, mal-estar, perda de peso, artralgia e mialgia. Em alguns casos há achados laboratoriais, como anemia normocítica e normocrômica, leucocitose, trombocitose, elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da proteína C-reativa (PCR) e, em alguns tipos, ANCA positivo. Devem ser realizadas angiografia e biópsia de prova, sempre que possível.^{10,22–24} O exame histológico é frequentemente considerado padrão ouro. Uma imagem histológica característica pode confirmar um diagnóstico de vasculite e excluir outras doenças, como neoplasias e infecção. Pode também ter papel no estabelecimento da causa da deterioração da condição do paciente, especialmente nos rins.²⁵

Os critérios de classificação das vasculites foram estabelecidos em 1990; no entanto, quando aplicados na prática clínica, várias apresentações iniciais permanecem difíceis de classificar. Nessas situações, o diagnóstico diferencial deve incluir sempre pseudovasculites.^{22–24} Há relatos isolados de DFM mimetizando PAN, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Alport, feocromocitoma, síndrome de Marfan e arterite de Takayasu (AT).

PAN e DFM podem ser diagnosticados por angiografia, sem confirmação histopatológica. Esse critério diagnóstico estabelecido levanta a questão de o perfil arteriográfico dessas doenças não ser verdadeiramente patognômico e característico. O achado de aneurisma visceral pode causar confusão entre as duas doenças.²

As características clínicas da PAN incluem sintomas constitucionais, como febre e perda de peso. O envolvimento de órgãos na PAN é representado por hipertensão arterial, insuficiência renal, neuropatia periférica, dor abdominal e acometimento do sistema musculoesquelético.² Menos frequentemente, podem ocorrer acidente vascular encefálico e envolvimento da pele (púrpura palpável, livedo reticular, lesões necróticas e infartos das pontas dos dedos).²² Os critérios de classificação consistem em elementos clínicos e não clínicos – desses últimos, a descoberta de várias dilatações aneurismáticas de até 1 cm de tamanho na angiografia visceral é considerada suficiente para o diagnóstico de PAN, mesmo na ausência de evidência histológica da doença, o que leva à confusão com a DFM.² Os exames laboratoriais, incluindo anticorpos antinucleares, fator reumatoide, ANCA etc., são geralmente negativos em PAN, tornando o diagnóstico diferencial ainda mais difícil.²²

AT e DFM são doenças vaso-oclusivas, e os sinais e sintomas dos dois processos refletem algum dano de extremidade de órgão. A presença de inflamação deve sugerir diagnóstico de AT; no entanto, a maioria dos pacientes na fase crônica vaso-oclusiva da doença não apresenta sinais inflamatórios.²⁶ Os critérios diagnósticos do *American College of Rheumatology* para a AT são idade menor que 40 anos, claudicação das extremidades, diminuição do pulso braquial, diferença de pressão arterial maior que 10 mmHg, sopro de artéria subclávia ou aorta e anormalidades angiográficas. É alarmante o fato de os critérios de classificação não incluírem quaisquer sinais de inflamação, carecendo, assim, de especificidade.²⁷ Algumas vezes a DFM pode ser diferenciada da AT apenas pelo exame histopatológico. Embora não ocorra na prática clínica, a realização de três biópsias consecutivas aumenta a probabilidade diagnóstica, já que o aspecto histopatológico de ambas as doenças evolui ao longo do tempo, podendo apresentar erros em avaliação única.²⁶

A síndrome de Marfan é muitas vezes a primeira consideração diagnóstica em pacientes jovens com aneurismas da aorta ascendente. Embora essa não seja uma localização frequente para a DFM, na presença de aneurismas ela é sempre um diagnóstico diferencial. A síndrome de Marfan é uma desordem hereditária do tecido conjuntivo devido a uma mutação no gene fibrilina-1 no cromossomo 15. O paciente clássico é alto e magro, com aracnodactilia e membros longos. A envergadura

pode ultrapassar a altura. O segmento superior do corpo é menor que o segmento inferior. Podem ocorrer deformidades do peito, escoliose ou cifose da coluna. Mais de 80% dos pacientes com síndrome de Marfan têm alterações cardíacas detectadas pela ecocardiografia, mais comumente insuficiência mitral por prolapso da cúspide posterior.²⁸ O diagnóstico diferencial com a DFM é facilitado por esse quadro clínico característico.

As implicações desse diagnóstico são relevantes, uma vez que o tratamento potencialmente curativo pode não ser executado, ao passo que os regimes de tratamento, como os corticosteroides e os agentes citotóxicos, podem ser direta e rapidamente deletérios para a parede vascular, levando à piora das lesões.²⁴ Como as alterações de vasculites e pseudovasculite são relativamente raras, a falta de familiaridade do clínico pode retardar o diagnóstico correto.^{11,22}

Aterosclerose

Outro diagnóstico diferencial importante é o de aterosclerose. A DFM das artérias renais é uma causa conhecida de hipertensão secundária, geralmente fácil de diferenciar da aterosclerose da artéria renal, uma vez que a DFM tende a ocorrer em mulheres mais jovens (menores de 35 anos), com baixo risco para doença cardiovascular aterosclerótica. A DFM das artérias tibiais e fibulares tem sintomatologia muito semelhante à da aterosclerose de membros inferiores. Os pacientes podem apresentar claudicação intermitente, isquemia crítica do membro ou microembolismo periférico. A DFM sintomática nas pernas pode ser tratada com angioplastia periférica.²⁹

Síndrome do anticorpo anticardiolipina

Há relatos de DFM com oclusão da artéria carótida. Clinicamente, o paciente pode ter características de síndrome antifosfolípide – perda visual, atrofia óptica, angina e acidentes vasculares recorrentes. Os anticorpos anticardiolipina (ACA) constituem uma classe de imunoglobulinas adquiridas que se ligam a uma variedade de fosfolípidos aniônicos, e representam um subconjunto de autoanticorpos antiendoteliais. A associação com oclusões arteriais ou venosas é devida à sua natureza trombogênica. A relação etiopatogênica entre ACA e DFM não é clara. Dois mecanismos patogênicos têm sido considerados:

- As lesões endoteliais na DFM expõem os sítios de ligação do anticorpo antifosfolípide, induzindo sua produção;
- A interação dos anticorpos com o endotélio levaria à produção de fatores tróficos, que favoreceriam a proliferação de fibroblastos e miofibroblastos, que levariam à DFM.³⁰

CONCLUSÃO

Diante de condições vaso-oclusivas em diferentes leitos arteriais, devemos ficar atentos não apenas às verdadeiras vasculites, mas a outras condições não inflamatórias que mimetizam vasculites. Dentre essas situações, destacamos a DFM, que pode representar um desafio diagnóstico e, quando não lembrada, pode determinar conduta inadequada.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Prisant LM, Szerlip HM, Mulloy LL. Fibromuscular dysplasia: an uncommon cause of secondary hypertension. *J Clin Hypertens* 2006; 8(12):894–8.
2. Siegert CE, Macfarlane JD, Hollander AM, van Kemenade F. Systemic fibromuscular dysplasia masquerading as polyarteritis nodosa. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(7):1356–8.
3. Verdure P, Triquenot-Bagan A, Perdu J, Gerardin E, Laquerriere A, Hannequin D *et al.* Dissections artérielles cervicales multiples chez deux frères: dysplasie fibro-musculaire ou maladie du tissu conjonctif? *Rev Neurol* 2008; 164(S3):F211–5.
4. Rice RD, Armstrong PJ. Brachial artery fibromuscular dysplasia. *Ann Vasc Surg* 2010; 24(2):255.e1–4.
5. Díaz Rodríguez C, Santos Hernández M, Camacho Cascajo G, García Pérez L, Cao Vilarinho M, Tresancos C *et al.* Infarto renal agudo: complicación de displasia fibromuscular. *Hipertensión* 2006; 23(2):63–6.
6. la Batide Alanore A, Perdu J, Plouin PF. Dysplasie fibromusculaire artérielle. *Presse Med* 2007; 36(6 Pt 2):1016–23.
7. Begelman SM, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12(1):41–7.
8. Birnbaum LA, Sherry R, Pereira E. Isolated intracranial fibromuscular dysplasia presents as stroke in a 19-year-old female. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(2A):318–20.
9. Poppe AY, Minuk J, Glikstein R, Leventhal M. Fibromuscular dysplasia with carotid artery dissection presenting as an isolated hemianopsia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007; 16(3):130–4.
10. Ortiz-Fandiño J, Terré-Boliart R, Orient-López F, Guevara-Espinosa D, Ramón-Rona S, Bernabeu-Guitart M. Accidente vascular cerebral isquémico secundario a displasia fibromuscular: a propósito de un caso. *Angiología* 2004; 56(5):505–11.
11. Grau R. Pseudovasculitis: mechanisms of vascular injury and clinical spectrum. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4(1):83–9.
12. Rouanet A, Javerliat I, Machet MC, Lermusiaux P. Fibrodysplastic popliteal aneurysm and dilatation of pedal artery. *Ann Vasc Surg* 2009; 23(6):785.e1–4.
13. Mounier-Véhier C, Haulon S, Devos P, Lions C, Jaboureck O, Gaxotte V *et al.* Renal atrophy outcome after revascularization in fibromuscular dysplasia disease. *J Endovasc Ther* 2002; 9(5):605–13.
14. Rauschka H, Retzl J, Baumhackl U, Bankl HC, Salomonowitz E, Schmidbauer M. Subacute brainstem angioencephalopathy: a case report and review of the literature. *J Neurol Sci* 2003; 208(1–2):101–4.
15. Ropponen KM, Alafuzoff I. A case of sudden death caused by fibromuscular dysplasia. *J Clin Pathol* 1999; 52(7):541–2.

16. Herregods N, Beckers R, Van Rattinthe R, Verstraete K. Fibromuscular dysplasia of the carotid artery. *JBR-BTR* 2008; 91(5):195–7.
17. Shimazaki H. Cerebral infarction attributable to cerebrovascular fibromuscular dysplasia. *Brain Nerve* 2008; 60(10):1125–33.
18. Benavente L, Calleja S, Fernández JM, Lahoz CH. Fibromuscular dysplasia. Asymptomatic dissection and occlusion of the basilar artery. *Neurologia* 2008; 23(6):388–91.
19. Watada S, Obara H, Shimoda M, Matsubara K, Matsumoto K, Kitajima M. Multiple aneurysms of the splenic artery caused by fibromuscular dysplasia. *Ann Vasc Surg* 2009; 23(3):411.e5–7.
20. Birrer M, Do DD, Mahler F, Triller J, Baumgartner I. Treatment of renal artery fibromuscular dysplasia with balloon angioplasty: a prospective follow-up study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23(2):146–52.
21. Langford CA. Vasculitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2 Suppl 2): S216–25.
22. Ribí C, Mauget D, Egger JF, Khatchatourian G, Villard J. Pseudovasculitis and corticosteroid therapy. *Clin Rheumatol* 2005; 24(5):539–43.
23. Suresh E. Diagnostic approach to patients with suspected vasculitis. *Postgrad Med J* 2006; 82(970):483–8.
24. Jayne D. The diagnosis of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23(3):445–53.
25. Miller A, Basu N, Luqmani R. Assessment of systemic vasculitis. *Autoimmun Rev* 2008; 8(2):170–5.
26. D’Souza SJ, Tsai WS, Silver MM, Chait P, Benson LN, Silverman E *et al.* Diagnosis and management of stenotic aorto-arteriopathy in childhood. *J Pediatr* 1998; 132(6):1016–22.
27. Marks SD, Tullus K. Do classification criteria of Takayasu arteritis misdiagnose children with fibromuscular dysplasia? *Pediatr Nephrol* 2010; 25(5):989–90.
28. Shepherd RF, Rooke T. Uncommon arteriopathies: what the vascular surgeon needs to know. *Semin Vasc Surg* 2003; 16(3):240–51.
29. Chin A, Ntsekhe M. Concomitant renal and iliac fibromuscular dysplasia. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 73(4):519–20.
30. Tripathi M, Santosh V, Nagaraj D, Cristhopher R, Chandra PS, Shankar SK. Stroke in a young man with fibromuscular dysplasia of the cranial vessels with anticardiolipin antibodies: a case report. *Neurol Sci* 2001; 22(1):31–5.

O papel do gene e da molécula HLA-G na expressão clínica das doenças reumatológicas

Claiton Viegas Brenol^{1,*}, Tiago Degani Veit^{2,*}, José Artur Bogo Chies³, Ricardo Machado Xavier⁴

RESUMO

O antígeno leucocitário humano G (HLA-G) é uma molécula não clássica de complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I, caracterizada por baixo polimorfismo em sua região codificadora, um padrão de distribuição tecidual limitado em condições fisiológicas e expressão por meio de isoformas solúveis e acopladas à superfície de membranas por meio de *splicing* alternativo. O HLA-G é bastante conhecido por estar envolvido na indução e na manutenção da tolerância entre o sistema imunológico materno e o feto semialogênico ao nível da interface fetoplacentária. Além disso, diversos estudos apontam para um papel imunorregulatório mais amplo dessa molécula. Neste contexto, a expressão de HLA-G em doenças inflamatórias e reumatológicas é uma área relativamente recente de pesquisa. Os primeiros estudos descreveram a expressão de HLA-G em várias miopatias inflamatórias, dermatite atópica e psoríase cutânea. Com base nos achados de que o HLA-G poderia desviar respostas T *helper* para o tipo Th2, foi levantada a hipótese de que o HLA-G seria uma molécula protetora nas respostas inflamatórias. Neste artigo, revisamos os potenciais papéis da molécula HLA-G no sistema imunológico e em diversas doenças reumatológicas, tais como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, esclerose sistêmica e outras.

Palavras-chave: antígenos HLA, doenças reumáticas, polimorfismo genético.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

O estudo sobre a função dos genes relacionados ao sistema imune em doenças reumatológicas é uma área que vem despertando interesse crescente. Durante muito tempo, os genes do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I e II, historicamente conhecidos como altamente polimórficos e como os principais responsáveis pelo processo de rejeição de transplantes alogênicos, geraram grande volume de publicações sobre seus papéis nos processos autoimunes que caracterizam essas doenças. Na década de 1980, a descoberta de genes do MHC que não compartilhavam desse alto grau de polimorfismo levantou questionamentos sobre sua utilidade

fisiológica.¹ A partir de 1990, entretanto, essas questões começaram a ser respondidas, com a identificação de uma dessas moléculas, o HLA-G, na interface feto-placentária, expresso na superfície de trofoblastos. Constatou-se que além de o HLA-G ser responsável pela proteção do feto contra a resposta imune da mãe, essa molécula estava relacionada a processos de imunorregulação importantes em transplantes, em tumores e infecções virais, bem como em doenças inflamatórias. Nesta revisão pretende-se apresentar a molécula HLA-G partindo de um ponto de vista imunológico, abordando seus efeitos no sistema imune e passando para a pesquisa clínica, além de realizar uma atualização sobre os resultados mais relevantes no campo das doenças reumatológicas.

Recebido em 24/01/2011. Aprovado, após revisão, em 02/11/2011. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses.

Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA.

1. Doutor em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS; Professor do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS; Coordenador do Ambulatório de Artrite Reumatoide do Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA

2. Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da UFRGS

3. Doutor em Imunologia pela Université de Paris, Paris; Professor do Departamento de Genética da UFRGS

4. Doutor em Imunologia pela Universidade de Shimane, Japão; Professor do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS; Chefe do Serviço de Reumatologia do HCPA

*Os autores contribuíram igualmente para a elaboração deste trabalho científico.

Correspondência para: Claiton Viegas Brenol, M.D., PhD. Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350/sala 645 – Santa Cecília. CEP: 90035-003. Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: claiton.brenol@gmail.com

GENE E MOLÉCULA HLA-G

O HLA-G é uma molécula de classe Ib, cuja estrutura assemelha-se às moléculas clássicas do HLA de classe I, com uma cadeia alfa constituída por até três domínios, não covalentemente associada a uma cadeia de β 2microglobulina. O gene HLA-G apresenta baixo polimorfismo em sua região codificadora, tem padrão de expressão limitado em condições saudáveis e uma característica única entre as moléculas de HLA, que é formar multímeros. Além disso, através de *splicing* alternativo podem ser geradas sete diferentes isoformas da molécula. Todas essas características contribuem para o crescente interesse científico nessa molécula, algumas das quais são de vital importância nas funções biológicas do HLA-G, caracterizadas principalmente pela indução de tolerância imunológica.²

O gene HLA-G possui 47 alelos descritos até o momento, que codificam 15 proteínas diferentes, em comparação com 1729, 2329 e 1291 alelos de HLA A, B e C, respectivamente, de acordo com o banco de dados IMGT/HLA em dezembro de 2011 (<http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/stats.html>). Esse baixo polimorfismo é distribuído ao longo dos três domínios da cadeia alfa, enquanto em moléculas clássicas de HLA quase a totalidade do polimorfismo está concentrada em torno do sítio de ligação com peptídeos. Na molécula HLA-G, o peptídeo situa-se mais profundamente na fenda entre os domínios alfa 1 e 2 em comparação com as moléculas do HLA clássico.⁴ Essas características especiais do HLA-G tornam improvável que esta molécula desempenhe um papel importante na apresentação de antígenos.

O gene HLA-G apresenta também polimorfismos em íntrons, região promotora e região 3' não traduzida (3'UTR). Este último consiste na deleção/inserção de 14 pares de bases (pb), e sua inserção está associada a níveis reduzidos de RNA mensageiro. O polimorfismo de inserção/deleção de 14 pb localizado na posição +2960 no éxon 8 (rs1704) tem atraído a atenção devido ao seu papel potencial de *splicing* alternativo e na estabilidade do RNA. Foi demonstrado que as transcrições com a sequência 14 pb (*ins*) podem sofrer uma etapa adicional de *splicing* que retira 92 pb da região em que esta sequência está localizada.⁵ Apesar de o polimorfismo de 14 pb ser o mais estudado, ainda não existem evidências robustas de que ele tenha algum efeito na produção proteica.

As proteínas de HLA-G podem ocorrer em diferentes isoformas (quatro ligadas à membrana, G1–G4, e três formas solúveis, G5–G7), e são geradas por *splicing* alternativo.⁶ Dependendo do tipo de célula e da condição fisiológica, diferentes isoformas de HLA-G são produzidas.⁷ Todas as isoformas contêm pelo menos um domínio alfa-1, e a HLA-G1 é a

isoforma completa. Nas isoformas G5–G7, os domínios transmembrana e citoplasmático não são traduzidos, resultando em formas solúveis.⁸ Devido a uma mutação, o HLA-G apresenta uma cauda citoplasmática que é menor que as existentes nos HLA-A, B e C.⁹ Essa característica tem implicações importantes para a expressão do HLA-G, já que proporciona uma expressão mais prolongada de HLA-G na superfície celular em comparação com as moléculas de HLA clássicas.¹⁰

A expressão do HLA-G é altamente restrita a determinados tecidos – além de ser expresso em tecidos fetais, como as células do trofoblasto, o HLA-G é constitutivamente expressado apenas no timo em adultos, córnea, ilhotas pancreáticas e precursores de células endoteliais e eritroides. No entanto, a expressão de HLA-G pode ser induzida em situações como transplantes, doenças inflamatórias, em células tumorais, esclerose múltipla e nas infecções virais.²

HLA-G E A TOLERÂNCIA IMUNOLÓGICA

Efeitos imunorregulatórios do HLA-G

A expressão de HLA-G foi descrita pela primeira vez no citotrofoblasto e, portanto, os primeiros estudos sobre essa molécula avaliaram seu papel na gestação. Durante a gravidez, o sistema imune materno está em estreito contato com as células e tecidos do feto semialogênico. Isso sugere que mecanismos específicos devem modular o sistema imune materno para evitar a rejeição do feto, ou seja, promover a tolerância do feto semialogênico. De fato, certas complicações durante a gestação, como a pré-eclampsia (PE), têm sido associadas com uma resposta imune Th1.¹¹ Para proteger o feto do sistema imunológico da mãe, impedindo a citólise mediada por células T citotóxicas (CTL), os citotrofoblastos são desprovidos de HLA-A ou B e expressam pouco HLA-C. Adicionalmente, a expressão de HLA-G por essas células inibe a ativação das células T maternas, bem como a citólise por células *natural killers* (NK) – e CTL por meio de receptores específicos.^{12,13} Recentemente, sugeriu-se que o papel do HLA-G estaria mais relacionado à produção de mediadores solúveis importantes no sucesso gestacional.¹⁴

Vários mecanismos pelos quais o HLA-G exerce suas funções regulatórias têm sido identificados (Figura 1). Como mencionado anteriormente, o HLA-G é capaz de inibir a atividade citotóxica de células NK e CTL.¹³ Da mesma forma, é capaz de proteger células negativas para HLA de classe I ou tumores alogênicos da imunidade por mediada NK antitumorais.¹⁵ Também foi demonstrado que o HLA-G pode inibir respostas de células T CD4⁺ aloproliferativas,¹⁶ a proliferação de células T e NK,¹⁷ e também agir em células apresentadoras de antígenos (APC, do inglês, *antigen presenting cells*),

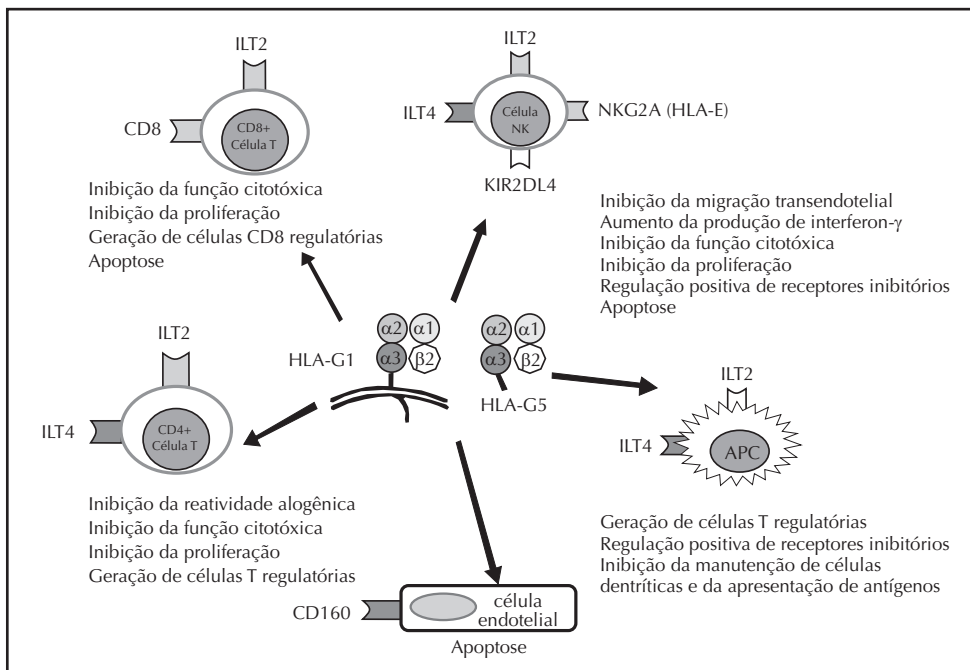


Figura 1
 Funções imunorreguladoras mediadas pelo HLA-G, células-alvo e receptores.
 ILT2 = imunoglobulin-like transcript 2; ILT4 = imunoglobulin-like transcript 4; NKG2A = natural killer, group 2, member A receptor; KIR2DL4 = Killer cell immunoglobulin-like receptor 2DL4.
 Fonte: adaptado de Veit, Vianna, Chies.³

inibindo sua maturação e função.¹⁸ Adicionalmente, o HLA-G pode ser capaz de gerar apoptose em células endoteliais.¹⁹

Existem argumentos convincentes de que o HLA-G desempenha papel importante na regulação do sistema imunológico: (1) o HLA-G é capaz de ligar-se a vários tipos de receptores, alguns dos quais são amplamente distribuídos entre as células imunes; (2) o HLA-G pode exercer efeitos tolerogênicos de longo prazo por meio da geração de células supressoras; e (3) mesmo as células que não transcrevem HLA-G podem tornar-se temporariamente HLA-G-positivas, adquirindo um perfil imunossupressivo por meio de um fenômeno chamado trogocitose (captação intercelular de HLA-G pela incorporação de fragmentos de membrana que expressam essa molécula).³

O HLA-G exerce seus efeitos imunorregulatórios pela ligação a receptores específicos em diferentes tipos de células imunológicas.¹ O complexo de receptor de leucócitos do cromossomo 19 inclui duas famílias de genes polimórficos: receptores de leucócitos tipo imunoglobulina (LILR, do inglês, *leukocyte immunoglobulin like receptors*) e receptores tipo imunoglobulina de células killer (KIR, do inglês, *killer cell immunoglobulin like receptors*). Dentre as moléculas LILR, o LILR1 (ILT2, CD85j, LILRB1) e o LILR2 (ILT4, CD85d, LILRB2) são receptores inibitórios que reconhecem todas as moléculas HLA classe I.²⁰ O LILR1 é expresso pelas células B, algumas células T e NK, e todos os monócitos, enquanto o LILR2 é específico de linhagens mieloides. Existem evidências de que LILRB1 e LILRB2 ligam-se ao HLA-G.^{21,22} Dados recentes mostram que o sítio de ligação a ILT-2 e ILT-4 em dímeros de HLA-G estão mais acessíveis que nos monômeros, resultando em uma

afinidade de ligação 100 vezes maior, corroborando a importância dos dímeros na atividade fisiológica do HLA-G.²³

O receptor KIR2DL4 (CD158d) é um membro da família KIR que também liga HLA-G. Seu gene está localizado no centro do complexo de genes KIR e está presente em todos os haplótipos KIR. A sinalização por esse receptor ocorre de maneira diferente dos receptores LILR: após sua ligação ao receptor, o HLA-G solúvel é internalizado em endossomos. Essa sinalização resulta, de forma interessante, em uma resposta pró-inflamatória e pró-angiogênica, com importantes funções em locais de expressão do ligante, como na interface materno-fetal durante as fases iniciais da gestação.¹⁴

HLA-G e células supressoras

Há evidências crescentes de que, além de seu efeito inibitório direto, o HLA-G possa exercer efeitos tolerogênicos de longo prazo por meio da geração de células supressoras. Várias células supressoras relacionadas ao HLA-G foram identificadas.²⁴

Células T reguladoras HLA-G⁺ estão presentes no sangue periférico em condições fisiológicas. Estas células podem ser CD4⁺ ou CD8⁺, e expressam constitutivamente HLA-G1 em suas superfícies.

Células T HLA-G1⁺ são hiporresponsivas e medeiam suas funções supressoras por meio de fatores solúveis que incluem sHLA-G, mas não IL-10 ou TGF-B. Sua ocorrência foi identificada também em locais de inflamação.²⁵

Células T HLA-G⁺ também podem ser induzidas por meio de aloestimulação e produzir HLA-G5 solúvel e, em raras ocasiões,

HLA-G1.²⁶ Embora sua origem seja obscura, essas células são supressivas e limitam a aloproliferação de células T CD4 autólogas.

Células T reguladoras induzidas por HLA-G foram descritas pela primeira vez *in vitro* após estimulação alogênica por APC HLA-G1⁺. Essas células eram hiporresponsivas e inibiram a proliferação de células T autólogas. Elas não são caracterizadas por um fenótipo em particular, e seus mecanismos de ação ainda são desconhecidos. Apesar de o HLA-G ser diretamente responsável por sua indução, elas não exercem suas funções de regulação pelo HLA-G.^{27,28} Células dendríticas tolerogênicas induzidas por HLA-G são amadurecidas na presença de tetrâmeros de HLA-G, condição na qual sua capacidade de estimulação é muito reduzida. Além disso, essas células são capazes de induzir a geração de células CD4⁺ C25⁺ CTLA4⁺ e células T reguladoras produtoras de IL-10.²⁹

APC também podem expressar HLA-G em condições patológicas. Essas células foram identificadas em tecidos transplantados, em tumores, doenças inflamatórias e infecções virais.^{30,31} Elas são capazes de bloquear a reatividade de células T e induzir células T supressoras,³¹ e parecem ter um papel prognóstico na leucemia linfocítica crônica.³² Células-tronco mesenquimais (MSC, do inglês, *mesenchymal stem cells*) da medula óssea são células multipotentes, capazes de se diferenciar em várias linhagens e com fortes propriedades imunomoduladoras. Recentemente foi demonstrado que o HLA-G é fator determinante para as funções imunomoduladoras das MSC.³³

Em conclusão, células regulatórias dependentes de HLA-G têm origens bastante diferentes, repercutindo em diversos modos de indução, fenótipos e mecanismos de ação. Assim, é muito pouco provável que todas essas células possam desempenhar o mesmo papel nas mesmas situações.

Trogocitose

A trogocitose é uma forma de contato entre células que leva à troca de partes de membranas e moléculas associadas. No entanto, durante a trogocitose todas as moléculas contidas em certa área da membrana são transferidas, incluindo algumas que não participam da comunicação intercelular e que acabam sendo transferidas inespecificamente. A maioria dos estudos sobre trogocitose foi realizada em células T de murinos, e mostrou que células T CD4⁺ e CD8⁺, respectivamente, podem adquirir moléculas do MHC de Classe II e Classe I de APC de uma forma antígeno específica.^{34,35} Recentemente, a trogocitose de HLA-DR, CD80 e HLA-G1 de APC por células T foi descrita em seres humanos, e mostrou seguir as mesmas regras dos modelos murinos.^{17,36,37} Então, as células T que adquirem HLA-DR e CD80, após sofrerem estímulo de maneira antígeno-específica, comportam-se como APC,³⁷ enquanto a aquisição de HLA-G1

torna-as irresponsivas.¹⁷ Isso pode constituir uma forma eficiente de modulação do sistema imunológico.

De fato, foi demonstrado que o HLA-G1 pode ser adquirido por células tumorais a partir de células NK ativadas por trogocitose, e isso pode ser um mecanismo de escape imunológico para células tumorais originalmente HLA-G negativas.¹⁷ Quase todas as células NK ativadas podem adquirir níveis detectáveis de HLA-G1 em poucos minutos por mecanismo dependente de contato entre células. Diferente de células que expressam HLA-G1, a expressão de HLA-G1 adquirido na superfície é temporária nas células NK, uma vez que elas não transcrevem HLA-G. Funcionalmente, as células NK que adquirem HLA-G1 param de proliferar, já não são mais citotóxicas, e comportam-se como células supressoras capazes de inibir as funções de outras células NK. Todas essas propriedades funcionais ocorrem devido ao HLA-G1 adquirido, e poderiam ser anuladas pelo bloqueio de HLA-G1 ou de seu receptor LILR1 na superfície das NK.³

HLA-G – IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Os novos aspectos da biologia do HLA-G, como as funções altamente inibitórias de seus multímeros, de células reguladoras e da trogocitose, são críticos para o entendimento da relevância desta molécula em condições patológicas e devem ajudar a projetar estratégias diagnósticas e terapêuticas mediadas pelo HLA-G em variadas áreas da medicina, como obstetrícia, oncologia, transplantes de órgãos e doenças inflamatórias.

A importância do HLA-G foi primeiramente destacada em estudos sobre a implantação do embrião humano, um processo complexo que requer uma receptividade endometrial adequada e a capacidade de se implantar no útero. Todas as evidências indicam que durante esse processo várias adaptações no sistema imune materno são necessárias para permitir o estabelecimento de uma gravidez viável. A relação entre o HLA-G e a implantação do embrião humano é o ponto de partida fundamental na tolerância imunológica do feto semialogênico pela mãe. Em condições fisiológicas, a forte expressão de HLA-G pelo trofoblasto invasivo pode, em parte, explicar a manutenção do feto semialogênico durante a gestação. Vários estudos têm sugerido a importância da expressão de HLA-G materna durante a clivagem e o desenvolvimento embrionário e do feto.^{38,39} Também o papel de polimorfismos genéticos, como o polimorfismo de deleção/ inserção de 14 pb (14 pb-rs1704), localizado na região 3' UTR do gene, esteve implicado em complicações na gestação, como PE e abortos de repetição.^{40,41}

Outras situações nas quais as moléculas de HLA-G estão envolvidas com desfechos clínicos são os transplantes de órgãos e a oncologia. Desde a primeira descrição da expressão do HLA-G por células tumorais, em 1998,⁴² um considerável número de trabalhos evidenciando a transcrição do gene e a expressão da proteína HLA-G em lesões neoplásicas tem sugerido que isso representaria uma proteção para as células malignas da citólise por células NK.⁴³ Assim, a expressão do HLA-G favoreceria o desenvolvimento do tumor, ao alterar a imunidade citotóxica. Finalmente, tal molécula poderia ser um marcador tumoral e em potencial alvo terapêutico que poderia ser bloqueado ou eliminado.⁴⁴

No contexto dos transplantes, a expressão de HLA-G pode ser benéfica e promover tolerância aos enxertos. A expressão de HLA-G foi amplamente estudada em pacientes após transplantes de coração,⁷ rim,⁴⁵ fígado²⁸ e

fígado-rim.^{27,28} Nessas populações, aqueles que expressaram HLA-G no enxerto ou plasma apresentaram aceitação significativamente melhor do enxerto. Linhas de pesquisa apontam que o HLA-G poderia ser empregado como agente terapêutico tolerogênico, se administrado como terapia alternativa e/ou complementar.⁴⁶

Doenças reumatológicas e HLA-G

A expressão do HLA-G em doenças inflamatórias e autoimunes é uma área relativamente recente de pesquisa. Nos primeiros estudos, a expressão de HLA-G foi avaliada nas fibras musculares em diferentes miopatias inflamatórias,⁴⁷ na dermatite atópica⁴⁸ e na psoríase.⁴⁹ Com base nos achados de que o HLA-G poderia desviar respostas T *helper* para o tipo Th2,⁵⁰ levantou-se a hipótese de que o HLA-G seria uma molécula protetora nas respostas inflamatórias. Desde então, numerosos

Tabela 1
HLA-G em doenças reumatológicas

Doença	Tipo de estudo	n	Material	Expressão de HLA-G	Desfecho estudado	Polimorfismo	Alelo/genótipo associado	Ref.
Doença de Behçet	Genético	312	—	—	Suscetibilidade	Vários	G*010101 - proteção	54
Miopatia inflamatória	Expressão	20	Músculo	Presente	—	—	—	47
AIJ	Genético	106	—	—	Suscetibilidade	pb 14 (rs1704)	del (meninas)	64
Doença de Kawasaki	Genético	92	—	—	Suscetibilidade	GWS	Lócus do HLA-G	52
Artrite reumatoide	Expressão	106	Soro	Diminuído Correlacionado positivamente ao epítipo compartilhado	—	—	—	62
	Expressão	30	PBMC	Aumentado após uso de MTX	—	—	—	63
	Genético	156	—	—	Suscetibilidade	pb 14 (rs1704)	NA	63
	Genético	—	—	—	Resposta ao MTX	pb 14 (rs1704)	del/del	—
	Genético	130	—	—	Resposta ao MTX	pb 14 (rs1704)	NA	71
	Genético	265	—	—	Suscetibilidade	pb 14 (rs1704)	NA	64
Sarcoidose	Genético	186	—	—	Resposta ao MTX	pb 14 (rs1704)	NA	73
	Genético	47	—	—	Suscetibilidade	Vários pb 14 (rs1704)	Alelos contendo 14 pb (NS)	53
LES	Expressão	ND	Granulomas	Rara e fraca	—	—	—	—
	Expressão	50	Soro	Maior	—	—	—	58
			Linfócitos	Maior	—	—	—	—
	Expressão	130	Plasma	Menor	—	—	—	59
	Genético	200	—	—	Suscetibilidade	pb 14 (rs1704)	ins	—
Esclerose sistêmica	Genético	293	—	—	Suscetibilidade	pb 14 (rs1704)	ins/del	60
	Expressão	21	Pele	Presente em 57% dos pacientes Associado com o melhor prognóstico	—	—	—	61

AIJ = artrite idiopática juvenil; GWS = varredura genômica; LES = lúpus eritematoso sistêmico; LPS = lipopolissacarídeo; MTX = metotrexato; NA = nenhuma associação; ND = não determinado; NS = não significativo; PBMC = células mononucleares do sangue periférico; Ref. = referência.

Fonte: Adaptado de Veit, Wianna, Chies.³

estudos têm sido realizados na área da reumatologia, cujos resultados estão resumidos na Tabela 1.

Atualmente, estudos de varredura genômica estão ganhando cada vez mais destaque na investigação e na descoberta de alelos e regiões relacionadas à suscetibilidade genética para doenças autoimunes. Em estudo de varredura genômica que analisou 2360 SNPs dentro da região do MHC em 92 pacientes com doença de Kawasaki (DK), uma vasculite sistêmica da infância de causa desconhecida,⁵¹ encontrou-se o HLA-G como único locus candidato para uma associação significativa com essa vasculite.⁵²

O polimorfismo de 14 pb foi estudado em outras situações, e tem sido associado a várias doenças – o alelo de inserção tinha sido observado com maior frequência em pacientes com sarcoidose⁵³ e na doença de Behçet (DB),⁵⁴ enquanto o alelo de deleção foi relatado como um fator de risco para miocardiopatia dilatada idiopática⁵⁵ e para o pênfigo vulgar (PV).⁵⁶ A expressão de HLA-G na pele de pacientes com PV foi recentemente relatada.⁵⁷ No entanto, esses resultados devem ser replicados em futuros trabalhos.

Além da DK e da DB, outras doenças reumatológicas foram avaliadas em relação ao HLA-G, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a artrite reumatoide (AR). No LES, publicações têm demonstrado resultados diversos: um estudo relatou níveis mais elevados de HLA-G no plasma dos pacientes,⁵⁸ enquanto outro relatou níveis mais baixos.⁵⁹ Esse último estudo também relatou uma associação genética com o polimorfismo de 14 pb, na qual o genótipo *ins/ins* foi um fator de risco para o desenvolvimento do LES. No entanto, esse resultado não foi replicado em pesquisa desenvolvida no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde foi observado um aumento na frequência do genótipo heterozigoto.⁶⁰

Na esclerose sistêmica, a expressão do HLA-G foi relatada em biópsias de pele em pacientes brasileiros, e associada a menor frequência de úlceras vasculares cutâneas, telangiectasias e poliartrite, e com melhora de sobrevida.⁶¹

O número de estudos versando sobre prevalência e expressão de polimorfismos de HLA-G também é limitado na AR. Em recente publicação, Verbruggen *et al.*⁶² identificaram níveis plasmáticos menores de HLA-G em pacientes com AR em comparação com indivíduos saudáveis. Assim, em um primeiro momento, seria concluído que os baixos níveis de sHLA-G verificados nesses pacientes traduziriam uma incapacidade de suprimir o surgimento de células autorreativas, facilitando a instalação de uma doença autoimune. De maneira peculiar, no grupo de pacientes portadores de epítomos compartilhados do complexo HLA associados à doença, especialmente HLA-DRB1*01, 04 e 10, foram detectados níveis mais altos de

sHLA-G. Tais níveis correlacionaram-se positivamente com parâmetros de atividade de doença, como proteína C-reativa e número de articulações edemaciadas. Os autores postularam que baixo sHLA-G poderia contribuir para a suscetibilidade da AR, enquanto níveis aumentados no grupo de pacientes com fatores de mau prognóstico representariam mecanismos de defesa secundários eclodidos após o início e a perpetuação da inflamação.⁶²

Até o momento, tentativas de encontrar uma associação genética entre polimorfismos do HLA-G e suscetibilidade para AR não obtiveram sucesso.^{63,64} Em 2008, nosso grupo publicou estudo de casos e controles que incluiu 265 pacientes com AR e 356 controles saudáveis genotipados para o polimorfismo de 14 pb de HLA-G. Nenhuma diferença nas frequências alélicas e genóticas foram observadas entre pacientes e controles. Em análise transversal, também não encontramos correlação entre características da doença (manifestações extra-articulares, subluxação atlanto-axial, escores de atividade clínica e funcional e tempo de doença) e o genótipo. Nesse estudo também foram incluídos 106 pacientes portadores de artrite idiopática juvenil (AIJ). Curiosamente, observamos uma associação significativa entre o alelo de deleção e suscetibilidade para AIJ em meninas em comparação com controles do mesmo gênero (0,743 e 0,576, respectivamente, $P < 0,001$). Os resultados sugerem que tais doenças têm elementos fisiopatogênicos diferentes entre si.⁶⁴

Outro campo de investigação relacionado aos polimorfismos de 14 pb de HLA-G com potencial aplicabilidade na prática terapêutica dos pacientes com AR é a farmacogenética. O metotrexato (MTX), principal droga modificadora do curso da doença (DMCD),⁶⁵ está implicado no aumento de produção de IL-10 em pacientes portadores de AR, e tal fato correlaciona-se com melhor resposta terapêutica.⁶⁶ É possível que a IL-10 e o HLA-G ajam em conjunto na imunossupressão de processos inflamatórios *in vivo* e sejam fatores importantes na suscetibilidade e no curso de doenças inflamatórias. A IL-10 induz a expressão de HLA-G na superfície de monócitos e, por sua vez, o sHLA-G parece estimular a expressão de IL-10 em células mononucleares de sangue periférico (PBMC).^{67,68}

A estreita relação entre as moléculas de HLA-G e IL-10 também pode ser ilustrada pelo trabalho de Rizzo *et al.*⁶⁹ Nesse estudo, realizado em culturas de PBMC ativadas com lipopolissacarídeos (LPS), os maiores níveis de IL-10 foram observados no genótipo +14/+14, e os menores no genótipo -14/-14. A secreção de HLA-G5/sHLA-G1 foi precedida pela expressão de IL-10, o que pode indicar uma retroalimentação autócrina. Tendo em vista que o genótipo +14/+14 associa-se com transcritos de mRNA menos estáveis e menor produção

de sHLA-G, maiores níveis de IL-10 seriam necessários para a secreção dessas moléculas, em comparação com o genótipo -14/-14. Assim, os autores demonstraram, pela primeira vez, diferenças funcionais ligadas ao polimorfismo de HLA-G em nível celular.

Diante desses achados, os mesmos autores avaliaram a produção de sHLA-G e IL-10 e sua relação com o polimorfismo de 14 pb de HLA-G em 156 pacientes com AR (tratados ou não com MTX). As células mononucleares de sangue periférico de indivíduos hígidos e pacientes portadores de AR não tratados previamente com MTX foram expostas a diferentes concentrações de MTX, e as produções de IL-10 e sHLA-G foram dosadas por ensaios imunoenzimáticos. O MTX claramente induziu a produção de sHLA-G, e houve associação estatisticamente significativa entre as concentrações mais altas de sHLA-G e o genótipo -14/-14 pb. Pacientes responsivos ao MTX [(redução do escore de atividade da doença (DAS, do inglês *Disease Activity Score*) > 0,6–1,2; medidos antes e após seis meses de tratamento com MTX] apresentaram mais frequentemente o genótipo -14/-14 pb que o grupo não respondedor. Apesar do resultado consistente, o caráter retrospectivo e as baixas doses utilizadas de MTX (dose média 10,5 mg por semana) podem ter sido limitações relevantes. É amplamente aceito que o MTX oral deva ser iniciado com 10–15 mg por semana, com o escalonamento de 5 mg a cada 2–4 semanas, até 20–30 mg por semana, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade.⁷⁰ Adicionalmente, ao verificar que a produção de sHLA-G esteve correlacionada à resposta terapêutica, os autores propuseram que esse polimorfismo possa vir a ser um marcador de resposta terapêutica nas fases iniciais da doença. Eles ressaltaram a necessidade de confirmação desses dados em estudos prospectivos em diferentes populações.⁶³

Contrapondo o resultado anterior, há dois trabalhos com resultados negativos. Estudo que incluiu 130 pacientes com AR não evidenciou diferença estatisticamente significativa na distribuição alélica ou genotípica nos escores de DAS28 ($\leq 3,2$ ou $> 3,2$) nos pacientes em uso de MTX.⁷¹ Os pacientes apresentavam AR de longa duração (média de 10 anos) e foram expostos a doses adequadas de MTX (dose média de 16,6 mg por semana, em não respondedores). Diferente do trabalho de Rizzo *et al.*,⁶³ a limitação deste trabalho foi o delineamento transversal. Além desse aspecto, o tamanho da amostra teve poder estatístico suficiente apenas para detectar uma diferença muito grande nas taxas de resposta entre os grupos de genótipos (30%). Por outro lado, a falta de poder suficiente para tirar conclusões definitivas é compartilhada pela maioria dos estudos de farmacogenética na AR.⁷²

Em 2010, Kooloos *et al.*⁷³ publicaram estudo com desenho prospectivo incluindo 186 pacientes portadores de RA e virgens de MTX. Um dos critérios de inclusão foi a duração dos sintomas menor que dois anos. Os dados foram obtidos a partir de uma subcoorte dos pacientes que participaram do estudo multicêntrico *Behandelstrategieën voor Reumatoïde Artritis* (BeSt). Os pacientes respondedores foram definidos como aqueles que estavam recebendo MTX e tinham um DAS de até 2,4 após seis meses de tratamento (boa resposta clínica); caso contrário, os indivíduos foram considerados não respondedores. Além da inserção/deleção de 14 pb do gene HLA-G, foram testados polimorfismos funcionais em seis outros genes: DHFR (dihidrofolato redutase) 829C>T, ABCB1 (*transmembrane transporter ATP-binding cassette B1*) 3435C>T, ITPA (*inosine triphosphate pyrophosphatase*) IVS2 + 21A>C, IMPDH2 (*inosine-5-monophosphate dehydrogenase 2*) 787C>T, TGFB1 869T>C e TLR4 896A>G. Por fim, nenhuma associação significativa dessas variantes com eficácia do MTX foi encontrada.

Em comparação com o único estudo com resultados positivos, os resultados contrários obtidos em outros estudos podem refletir as diferenças interétnicas nas frequências do polimorfismo estudado,⁷⁴ o que pode influenciar o poder de estudos de associação. Outros fatores diversos (genéticos e outros), influentes em diferentes populações, podem modificar a expressão de um gene e levar a diferentes níveis de associação.⁷⁵ Além disso, os desfechos ainda não são padronizados em estudos de farmacogenética na AR, tornando-os dificilmente comparáveis.

Resumindo, a homozigose para a deleção de 14 pb do gene HLA-G pode ser um potencial marcador de resposta ao MTX. Esta hipótese é reforçada pelas consequências funcionais da interação do polimorfismo de 14 pb de HLA-G e MTX mediada por IL-10, bem como pela existência de estudo clínico com resultado positivo na literatura. Uma vez que o real papel desse polimorfismo ainda não foi bem estabelecido para prever a resposta terapêutica ao MTX na AR, achados positivos precisam ser replicados em coortes independentes. Futuros estudos são necessários para a identificação de perfis genéticos capazes de selecionar os pacientes mais propensos à resposta adequada ao MTX.

CONCLUSÃO

É cada vez mais evidente que a molécula HLA-G pode ser capaz de exercer ação direta e sustentada no sistema imunológico por meio de seus efeitos imunorregulatórios, indução de células supressoras e trogocitose. Assim, torna-se uma candidata em potencial para exercer influência na expressão

clínica de diversas doenças reumatológicas. Embora vários estudos tenham apontado para a associação de polimorfismos ou mesmo níveis plasmáticos de HLA-G com diversas situações clínicas, incluindo a modulação de resposta terapêutica, é prudente ressaltar que os resultados ainda são controversos, e que mais trabalhos científicos são necessários para comprovar suas potenciais propriedades.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

- Hughes AL, Nei M. Evolution of the major histocompatibility complex: independent origin of nonclassical class I genes in different groups of mammals. *Mol Biol Evol* 1989; 6(6):559–79.
- Veit TD, Chies JA. Tolerance versus immune response – microRNAs as important elements in the regulation of the HLA-G gene expression. *Transpl Immunol* 2009; 20(4):229–31.
- Veit TD, Vianna V, Chies JA. HLA-G – From fetal tolerance to a regulatory molecule in inflammatory diseases. *Curr Immunol Rev* 2010; 6(1):1–15.
- Clements CS, Kjer-Nielsen L, McCluskey J, Rossjohn J. Structural studies on HLA-G: implications for ligand and receptor binding. *Hum Immunol* 2007; 68(4):220–6.
- Rousseau P, Le Discorde M, Mouillot G, Marcou C, Carosella ED, Moreau P. The 14 bp deletion-insertion polymorphism in the 3' UT region of the HLA-G gene influences HLA-G mRNA stability. *Hum Immunol* 2003; 64(11):1005–10.
- Carosella ED, Moreau P, Le Maoult J, Le Discorde M, Dausset J, Rouas-Freiss N. HLA-G molecules: from maternal-fetal tolerance to tissue acceptance. *Adv Immunol* 2003; 81:199–252.
- Lila N, Carpentier A, Amrein C, Khalil-Daher I, Dausset J, Carosella ED. Implication of HLA-G molecule in heart-graft acceptance. *Lancet* 2000; 355(9221):2138.
- Paul P, Cabestre FA, Ibrahim EC, Lefebvre S, Khalil-Daher I, Vazeux G *et al.* Identification of HLA-G7 as a new splice variant of the HLA-G mRNA and expression of soluble HLA-G5, -G6, and -G7 transcripts in human transfected cells. *Hum Immunol* 2000; 61(11):1138–49.
- Geraghty DE, Koller BH, Orr HT. A human major histocompatibility complex class I gene that encodes a protein with a shortened cytoplasmic segment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84(24):9145–9.
- Park B, Lee S, Kim E, Chang S, Jin M, Ahn K. The truncated cytoplasmic tail of HLA-G serves a quality-control function in post-ER compartments. *Immunity* 2001; 15(2):213–24.
- Wilczyński JR. Th1/Th2 cytokines balance – yin and yang of reproductive immunology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 122(2):136–43.
- Hofmeister V, Weiss EH. HLA-G modulates immune responses by diverse receptor interactions. *Semin Cancer Biol* 2003; 13(5):317–23.
- Rouas-Freiss N, Gonçalves RM, Menier C, Dausset J, Carosella ED. Direct evidence to support the role of HLA-G in protecting the fetus from maternal uterine natural killer cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94(21):11520–5.
- Rajagopalan S. Endosomal signaling and a novel pathway defined by the natural killer receptor KIR2DL4 (CD158d). *Traffic* 2010; 11(11):1381–90.
- Rouas-Freiss N, Moreau P, Menier C, Carosella ED. HLA-G in cancer: a way to turn off the immune system. *Semin Cancer Biol* 2003; 13(5):325–36.
- Riteau B, Menier C, Khalil-Daher I, Sedlik C, Dausset J, Rouas-Freiss N *et al.* HLA-G inhibits the allogeneic proliferative response. *J Reprod Immunol* 1999; 43(2):203–11.
- LeMaoult J, Caumartin J, Daouya M, Favier B, Le Rond S, Gonzalez A *et al.* Immune regulation by pretenders: cell-to-cell transfers of HLA-G make effector T cells act as regulatory cells. *Blood* 2007; 109(5):2040–8.
- Horuzsko A, Lenfant F, Munn DH, Mellor AL. Maturation of antigen-presenting cells is compromised in HLA-G transgenic mice. *Int Immunol* 2001; 13(3):385–94.
- Fons P, Chabot S, Cartwright JE, Lenfant F, L'Faqihi F, Giustiniani J *et al.* Soluble HLA-G1 inhibits angiogenesis through an apoptotic pathway and by direct binding to CD160 receptor expressed by endothelial cells. *Blood* 2006; 108(8):2608–15.
- Borges L, Cosman D. LIRs/ILTs/MIRs, inhibitory and stimulatory Ig-superfamily receptors expressed in myeloid and lymphoid cells. *Cytokine Growth Factor Rev* 2000; 11(3):209–17.
- Shiroishi M, Kuroki K, Rasubala L, Tsumoto K, Kumagai I, Kurimoto E *et al.* Structural basis for recognition of the nonclassical MHC molecule HLA-G by the leukocyte Ig-like receptor B2 (LILRB2/LIR2/ILT4/CD85d). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(44):16412–7.
- Willcox BE, Thomas LM, Bjorkman PJ. Crystal structure of HLA-A2 bound to LIR-1, a host and viral major histocompatibility complex receptor. *Nat Immunol* 2003; 4(9):913–9.
- Shiroishi M, Kuroki K, Ose T, Rasubala L, Shiratori I, Arase H *et al.* Efficient leukocyte Ig-like receptor signaling and crystal structure of disulfide-linked HLA-G dimer. *J Biol Chem* 2006; 281(15):10439–47.
- Carosella ED, HoWangYin KY, Favier B, LeMaoult J. HLA-G-dependent suppressor cells: Diverse by nature, function, and significance. *Hum Immunol* 2008; 69(11):700–7.
- Feger U, Tolosa E, Huang YH, Waschbisch A, Biedermann T, Melms A *et al.* HLA-G expression defines a novel regulatory T-cell subset present in human peripheral blood and sites of inflammation. *Blood* 2007; 110(2):568–77.
- Le Rond S, Le Maoult J, Créput C, Menier C, Deschamps M, Le Friec G *et al.* Alloreactive CD4+ and CD8+ T cells express the immunotolerant HLA-G molecule in mixed lymphocyte reactions: in vivo implications in transplanted patients. *Eur J Immunol* 2004; 34(3):649–60.
- Le Rond S, Azéma C, Krawice-Radanne I, Durrbach A, Guettier C, Carosella ED *et al.* Evidence to support the role of HLA-G5 in allograft acceptance through induction of immunosuppressive/regulatory T cells. *J Immunol* 2006; 176(5):3266–76.
- Naji A, Le Rond S, Durrbach A, Krawice-Radanne I, Créput C, Daouya M *et al.* CD3+CD4low and CD3+CD8low are induced by HLA-G: novel human peripheral blood suppressor T-cell subsets involved in transplant acceptance. *Blood* 2007; 110(12):3936–48.
- Ristich V, Liang S, Zhang W, Wu J, Horuzsko A. Tolerization of dendritic cells by HLA-G. *Eur J Immunol* 2005; 35(4):1133–42.
- Pangault C, Le Friec G, Caulet-Maugendre S, Léna H, Amiot L, Guilloux V *et al.* Lung macrophages and dendritic cells express HLA-G molecules in pulmonary diseases. *Hum Immunol* 2002; 63(2):83–90.

31. Créput C, Durrbach A, Menier C, Guettier C, Samuel D, Dausset J *et al.* Human leukocyte antigen-G (HLA-G) expression in biliary epithelial cells is associated with allograft acceptance in liver-kidney transplantation. *J Hepatol* 2003; 39(4):587–94.
32. Nüchel H, Rebmann V, Dürig J, Dührsen U, Grosse-Wilde H. HLA-G expression is associated with an unfavorable outcome and immunodeficiency in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2005; 105(4):1694–8.
33. Selmani Z, Naji A, Gaiffe E, Obert L, Tiberghien P, Rouas-Freiss N *et al.* HLA-G is a crucial immunosuppressive molecule secreted by adult human mesenchymal stem cells. *Transplantation* 2009; 87(9 Suppl):S62–6.
34. Huang JF, Yang Y, Sepulveda H, Shi W, Hwang I, Peterson PA *et al.* TCR-Mediated internalization of peptide-MHC complexes acquired by T cells. *Science* 1999; 286(5441):952–4.
35. Hudrisier D, Riond J, Mazarguil H, Gairin JE, Joly E. Cutting edge: CTLs rapidly capture membrane fragments from target cells in a TCR signaling-dependent manner. *J Immunol* 2001; 166(6):3645–9.
36. Game DS, Rogers NJ, Lechler RI. Acquisition of HLA-DR and costimulatory molecules by T cells from allogeneic antigen presenting cells. *Am J Transplant* 2005; 5(7):1614–25.
37. Tatari-Calderone Z, Semnani RT, Nutman TB, Schlom J, Sabzevari H. Acquisition of CD80 by human T cells at early stages of activation: functional involvement of CD80 acquisition in T cell to T cell interaction. *J Immunol* 2002; 169(11):6162–9.
38. Yao YQ, Barlow DH, Sargent IL. Differential expression of alternatively spliced transcripts of HLA-G in human preimplantation embryos and inner cell masses. *J Immunol* 2005; 175(12):8379–85.
39. Ménéz Y, Elder K, Viville S. Soluble HLA-G release by the human embryo: an interesting artefact? *Reprod Biomed Online* 2006; 13(6):763–4.
40. Tripathi P, Abbas A, Naik S, Agrawal S. Role of 14-bp deletion in the HLA-G gene in the maintenance of pregnancy. *Tissue Antigens* 2004; 64(6):706–10.
41. Goldman-Wohl DS, Ariel I, Greenfield C, Hochner-Celnikier D, Cross J, Fisher S *et al.* Lack of human leukocyte antigen-G expression in extravillous trophoblasts is associated with pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod* 2000; 6(1):88–95.
42. Paul P, Rouas-Freiss N, Khalil-Daher I, Moreau P, Riteau B, Le Gal FA *et al.* HLA-G expression in melanoma: a way for tumor cells to escape from immunosurveillance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(8):4510–5.
43. Bukur J, Rebmann V, Grosse-Wilde H, Luboldt H, Ruebben H, Drexler I *et al.* Functional role of human leukocyte antigen-G up-regulation in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63(14):4107–11.
44. Sebti Y, Le Maux A, Gros F, De Guibert S, Pangault C, Rouas-Freiss N *et al.* Expression of functional soluble human leukocyte antigen-G molecules in lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol* 2007; 138(2):202–12.
45. Qiu J, Terasaki PI, Miller J, Mizutani K, Cai J, Carosella ED. Soluble HLA-G expression and renal graft acceptance. *Am J Transplant* 2006; 6(9):2152–6.
46. Carosella ED, Favier B, Rouas-Freiss N, Moreau P, Lemaoult J. Beyond the increasing complexity of the immunomodulatory HLA-G molecule. *Blood* 2008; 111(10):4862–70.
47. Wiendl H, Behrens L, Maier S, Johnson MA, Weiss EH, Hohlfeld R. Muscle fibers in inflammatory myopathies and cultured myoblasts express the nonclassical major histocompatibility antigen HLA-G. *Ann Neurol* 2000; 48(4):679–84.
48. Khosrotehrani K, Le Danff C, Reynaud-Mendel B, Dubertret L, Carosella ED, Aractingi S. HLA-G expression in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2001; 117(3):750–2.
49. Aractingi S, Briand N, Le Danff C, Viguier M, Bachelez H, Michel L *et al.* HLA-G and NK receptor are expressed in psoriatic skin: a possible pathway for regulating infiltrating T cells? *Am J Pathol* 2001; 159(1):71–7.
50. Carosella ED, Moreau P, Aractingi S, Rouas-Freiss N. HLA-G: a shield against inflammatory aggression. *Trends Immunol* 2001; 22(10):553–5.
51. Almeida RG, Goldenzon AV, Rodrigues MC, Sztajn bok FR, Elsas MI, Oliveira SK. Perfil da doença de Kawasaki em crianças encaminhadas para dois serviços de reumatologia pediátrica do Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Bras Reumatol* 2010; 50(5):529–38.
52. Kim JJ, Hong SJ, Hong YM, Kim S, Kang MJ, Kim KJ *et al.* Genetic variants in the HLA-G region are associated with Kawasaki disease. *Hum Immunol* 2008; 69(12):867–71.
53. Hviid TV, Milman N, Hylenius S, Jakobsen K, Jensen MS, Larsen LG. HLA-G polymorphisms and HLA-G expression in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23(1):30–7.
54. Park KS, Park JS, Nam JH, Bang D, Sohn S, Lee ES. HLA-E*0101 and HLA-G*010101 reduce the risk of Behçet’s disease. *Tissue Antigens* 2007; 69(2):139–44.
55. Lin A, Yan WH, Xu HH, Tang LJ, Chen XF, Zhu M *et al.* 14 bp deletion polymorphism in the HLA-G gene is a risk factor for idiopathic dilated cardiomyopathy in a Chinese Han population. *Tissue Antigens* 2007; 70(5):427–31.
56. Gazit E, Slomov Y, Goldberg I, Brenner S, Loewenthal R. HLA-G is associated with pemphigus vulgaris in Jewish patients. *Hum Immunol* 2004; 65(1):39–46.
57. Yari F, Zavarán Hosseini A, Nemat Gorgani M, Khorramizadeh MR, Mansouri P, Kazemnejad A. Expression of HLA-G in the skin of patients with pemphigus vulgaris. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2008; 7(1):7–12.
58. Rosado S, Perez-Chacon G, Mellor-Pita S, Sanchez-Vegazo I, Bellas-Menendez C, Citores MJ *et al.* Expression of human leukocyte antigen-G in systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol* 2008; 69(1):9–15.
59. Rizzo R, Hviid TV, Govoni M, Padovan M, Rubini M, Melchiorri L *et al.* HLA-G genotype and HLA-G expression in systemic lupus erythematosus: HLA-G as a putative susceptibility gene in systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens* 2008; 71(6):520–9.
60. Veit TD, Cordero EA, Mucenic T, Monticciolo OA, Brenol JC, Xavier RM *et al.* Association of the HLA-G 14 bp polymorphism with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18(5):424–30.
61. Wastowski JJ, Sampaio-Barros PD, Amstalden EM, Palomino GM, Marques-Neto JF, Crispim JC *et al.* HLA-G expression in the skin of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009; 36(6):1230–4.
62. Verbruggen LA, Rebmann V, Demanet C, De Cock S, Grosse-Wilde H. Soluble HLA-G in rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 2006; 67(8):561–7.

63. Rizzo R, Rubini M, Govoni M, Padovan M, Melchiorri L, Stignani M *et al.* HLA-G 14-bp polymorphism regulates the methotrexate response in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16(9):615–23.
64. Veit TD, Vianna P, Scheibel I, Brenol CV, Brenol JC, Xavier RM *et al.* Association of the HLA-G 14-bp insertion/deletion polymorphism with juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 2008; 71(5):440–6.
65. Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FACd, Laurindo IM *et al.* Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47(3):151–9.
66. Rudwaleit M, Yin Z, Siegert S, Grolms M, Radbruch A, Braun J *et al.* Response to methotrexate in early rheumatoid arthritis is associated with a decrease of T cell derived tumour necrosis factor alpha, increase of interleukin 10, and predicted by the initial concentration of interleukin 4. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(4):311–4.
67. Moreau P, Adrian-Cabestre F, Menier C, Guiard V, Gourand L, Dausset J *et al.* IL-10 selectively induces HLA-G expression in human trophoblasts and monocytes. *Int Immunol* 1999; 11(5):803–11.
68. Kanai T, Fujii T, Kozuma S, Yamashita T, Miki A, Kikuchi A *et al.* Soluble HLA-G influences the release of cytokines from allogeneic peripheral blood mononuclear cells in culture. *Mol Hum Reprod* 2001; 7(2):195–200.
69. Rizzo R, Hviid TV, Stignani M, Balboni A, Grappa MT, Melchiorri L *et al.* The HLA-G genotype is associated with IL-10 levels in activated PBMCs. *Immunogenetics* 2005; 57(3–4):172–81.
70. Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A Systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(8):1128–43.
71. Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, Barclay ML, Kennedy MA, Frampton CM *et al.* Lack of association between HLA-G 14 bp insertion/deletion polymorphism and response to long-term therapy with methotrexate response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(1):154–5.
72. Kooloos WM, Huizinga TW, Guchelaar HJ, Wessels JA. Pharmacogenetics in treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des* 2010; 16(2):164–75.
73. Kooloos WM, Wessels JA, van der Straaten T, Allaart CF, Huizinga TW, Guchelaar HJ. Functional polymorphisms and methotrexate treatment outcome in recent-onset rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics* 2010; 11(2):163–75.
74. van der Ven K, Skrablin S, Ober C, Krebs D. HLA-G polymorphisms: ethnic differences and implications for potential molecule function. *Am J Reprod Immunol* 1998; 40(3):145–57.
75. Risch NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature* 2000; 405(6788):847–56.

Conceitos atuais e relevantes sobre artrite psoriásica

Claudia Goldenstein-Schainberg¹, Maria Helena Sampaio Favarato², Roberto Ranza³

RESUMO

A artrite psoriásica (APs) é uma doença articular sistêmica e polimórfica de apresentação e curso clínico variáveis, associada a comorbidades importantes como *diabetes mellitus*, hipertensão arterial e dislipidemia. Para o diagnóstico precoce da doença é necessário alto grau de suspeita clínica, sobretudo quando as manifestações cutâneas são sutis e pouco definidas. Doença erosiva progressiva pode ocorrer em até metade dos pacientes, associada a alterações anatômicas e funcionais em cerca de 20%, de modo que o prognóstico da APs permanece obscuro, especialmente se diagnóstico e tratamento forem tardios. Fundamentados em ampla revisão da literatura (PubMed e Lilacs) e experiência dos nossos serviços, novos conceitos de imunogenética, fisiopatologia, aspectos clínicos e terapêuticos serão discutidos. Fatores que reduzem a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes e novas diretrizes que norteiam um tratamento mais precoce e efetivo serão enfatizados. O controle do processo inflamatório, especialmente nas formas axiais e entesíticas da APs, tornou-se possível graças à introdução dos medicamentos biológicos anti-TNF. Finalmente, o papel do GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) deve ser ressaltado, já que promove reuniões e estudos conjuntos entre reumatologistas e dermatologistas no sentido de fornecer evidências científicas para as amplas mudanças no manejo clínico e terapêutico de pacientes com APs.

Palavras-chave: espondiloartropatias, artrite psoriásica, artrite.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

A artrite psoriásica (APs) foi relatada pela primeira vez por Louis Aliberti em 1818, ao notar a associação entre psoríase e artrite. Atualmente, ela é reconhecida como condição articular inflamatória associada à psoríase cutânea e negativa para fator reumatoide; portanto, pode ser distinguida dos outros tipos de artrite essencialmente graças à presença da doença de pele concomitante. Considera-se que 2%–3% da população mundial tenham psoríase cutânea isolada, e a artrite pode incidir em 5%–42% desses pacientes, dependendo da região geográfica e da gravidade do quadro cutâneo. Estima-se que a prevalência da APs seja cerca de 0,02%–0,25%. A doença de pele precede a artrite em aproximadamente 75% dos casos. Em 15% ela é posterior, e em 10% o quadro cutâneo e articular são simultâneos. Em geral, o envolvimento cutâneo aparece por volta dos 15–35 anos de idade, enquanto o quadro articular usualmente aparece duas décadas após. No entanto, a APs é bastante polimórfica,

podendo ocorrer em qualquer faixa etária, adultos e crianças, apesar de o pico de incidência ser por volta dos 40 e 50 anos de idade, com frequência semelhante em ambos os gêneros, não obstante a forma espondilítica afetar três a cinco vezes mais homens. A doença cutânea também pode ser bastante variável, sob a forma de psoríase vulgar, gutata, invertida, palmo-plantar, eritrodérmica ou limitada a unhas ou couro cabeludo.^{1–6} É importante frisar que cerca de 80% dos pacientes com doença articular têm envolvimento ungueal, por vezes sutil – portanto, pacientes com suspeita clínica de APs devem ser cuidadosamente examinados à procura de sinais de psoríase oculta não apenas em couro cabeludo, regiões periumbilical, glútea e perianal, mas sobretudo nas unhas.

O GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*, ou Grupo para Pesquisa e Avaliação de Psoríase e de Artrite Psoriásica) é uma entidade internacional criada com o objetivo de promover reuniões educacionais e científicas que facilitam o desenvolvimento e

Recebido em 06/02/2011. Aprovado, após revisão, em 02/11/2011. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses.

Disciplina de Reumatologia, Universidade de São Paulo – USP; Serviço de Reumatologia, Universidade Federal de Uberlândia – UFU.

1. M.D.; PhD; Professora Colaboradora da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP

2. M.D.; Especialista em Reumatologia; Médica Preceptora do Serviço de Clínica Geral e Propedêutica do Hospital das Clínicas da USP

3. M.D.; Professor da Residência em Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia – UFU

Correspondência para: Claudia Goldenstein-Schainberg, M.D., PhD. Av. Dr. Arnaldo, 455/sala 3142 – Cerqueira César. CEP: 01246-903. São Paulo, SP, Brasil. E-mail: cgs@usp.br

a difusão de informação relacionada à psoríase e à APs entre diferentes especialistas médicos que atuam nessas áreas, como reumatologistas e dermatologistas. Assim, tem sido possível intensificar a pesquisa, o diagnóstico, o acompanhamento evolutivo e o tratamento da psoríase e da APs.

ETIOPATOGENIA

Ainda que desconhecida e inexplicável,¹⁻⁶ a etiopatogenia da APs parece sofrer influências de fatores ambientais, infecciosos e imunogenéticos, já que a ocorrência familiar e a presença de determinados antígenos HLA favorecem a manifestação da doença articular.⁷⁻⁹ Acredita-se que em um indivíduo geneticamente predisposto, a presença de um fator ambiental possa desencadear as alterações imunológicas que darão origem à doença. De fato, infecções por vírus ou bactérias Gram-positivas, como o estreptococo, trauma articular e estresse emocional representam importantes papéis no surgimento tanto de psoríase cutânea quanto da doença articular. Porém, os possíveis mecanismos neuroimunoendócrinos envolvidos nesse processo ainda precisam ser esclarecidos.

Do ponto de vista imunológico, são observadas alterações tanto da imunidade humoral quanto da imunidade celular – há relatos de imunocomplexos circulantes, anticorpos contra antígenos da derme e da membrana sinovial, além de infiltrados de subpopulações de linfócitos T ativadas na pele e na membrana sinovial dos indivíduos afetados. Indiscutivelmente, a identificação de biomarcadores fornecerá informações relevantes quanto à suscetibilidade e à história natural da doença, podendo servir também como parâmetro para seguimento clínico e resposta ao tratamento empregado. Diferentes evidências sugerem predisposição genética,^{10,11} embora não exista um gene específico para a doença. Histórico familiar de psoríase é observado em 30%–50% dos pacientes. A investigação em gêmeos monozigóticos mostrou que, em 65%–70% dos casos, ambos os gêmeos estavam sujeitos à doença, enquanto apenas 30% em gêmeos dizigóticos,¹¹ sugerindo também a necessidade de interação com outros fatores.

Em 1980 fez-se a associação com alelos HLA de classe I (PSORS1), dos quais o alelo HLA-Cw6 foi o mais fortemente associado. No entanto, esse alelo, conhecido como HLA-Cw*0602 quando identificado por tipagem de DNA, está presente em 40%–80% dos pacientes (e em 10%–15% dos controles), e sua penetrância é cerca de 10%, sugerindo efeitos ambientais ou fatores adicionais de suscetibilidade genética. Em termos de expressão clínica de doença, pacientes Cw*0602 positivos iniciam a psoríase em idade mais jovem e têm doença de pele mais extensa e grave, enquanto alterações

ungueais e artrite são mais comuns nos pacientes Cw6 negativos. O HLA-B27 pode estar presente em 20%–60% dos doentes com APs, com aumento de incidência nas formas axiais ou espondilíticas, enquanto o DR4 é mais encontrado na forma erosiva, e os DR7 e B38 no envolvimento periférico. Polimorfismos nos genes codificados na região HLA do cromossomo 6p estão associados à APs. Outros antígenos de classe I (HLA-B13, HLA-B57, HLA-B39, HLACw6 e HLA-Cw7) têm associação positiva em estudos populacionais de psoríase e APs, mais forte com HLA-Cw629. Alguns parecem identificar um determinado padrão de APs, como o B27 com envolvimento axial, e os B38 e B39 com poliartrite periférica. Outros foram identificados como fator prognóstico, isto é, B39 isolado, B27 na presença de DR7 ou DQw3 na ausência de DR7 conferem maior gravidade aos pacientes com APs, enquanto o HLA-B22 parece ser protetor para progressão da doença. Outros *loci* de suscetibilidade para psoríase cutânea têm sido identificados, como PSORS2, PSORS3, PSORS4, PSORS5, entre outros. O traço genético PSORS1-9 associado à APs favoreceu o conceito da base genética multifatorial, que se intensificou com a descoberta de mais de 20 *loci* candidatos associados à suscetibilidade para e à expressão da doença, por meio de estudos de ligação (*linkage*) e varredura ampla de genoma (GWAS, do inglês, *genome-wide association scans*).^{12,13}

Outros genes implicados na psoríase incluem SLC9A3R1, NAT9, RAPTOR e SLC12A8, enquanto CARD15 parece predispor a APs. Recentemente confirmou-se associação com os *loci* HLA-C, três genes envolvidos na sinalização da IL-23 (IL23A, IL23R e IL12B), dois genes que agem no TNF-alfa e regulam a sinalização via NF-KB (TNIP1 e TNFAIP3), e dois genes envolvidos na modulação da resposta imune Th2 (IL4 e IL13).¹³ Dessa forma, a identificação de vários *loci* de suscetibilidade envolvidos indica que psoríase e APs são geneticamente heterogêneas.¹⁴ Proliferação de sinoviócitos, infiltrados de células inflamatórias como linfócitos T e B e angiogênese aumentada são evidentes. Um estímulo infeccioso ou ambiental parece atuar como gatilho, de forma a interferir na imunidade inata, levando à ativação de queratinócitos e sinoviócitos que geram o recrutamento de células T para o tecido lesado, desencadeando a APs.¹⁵

A contribuição da imunidade celular na expressão da doença seguiu a observação de que pacientes psoriásicos com infecção pelo HIV evoluíam com quadros cutâneos incontroláveis, poliartrite assimétrica e marcada distrofia ungueal, possivelmente consequentes à deficiência da célula T auxiliadora (CD4).

Evidências recentes sugerem que o mecanismo inflamatório envolve a ativação de resposta Th1 e Th17, com liberação de

TNF, interferon (IFN), IL-23, IL-17, IL-22 e molécula de adesão intercelular 1 (ICAM1).¹⁶ No tecido sinovial, no soro e na placa psoriásica notam-se infiltrados de linfócitos T e de outras células inflamatórias com expressão aumentada de citocinas, como TNF, IL-1, IL-6 e IL-18. Esses achados, aliados a valores séricos elevados de anticorpos dirigidos contra estafilococos e estreptococos, reforçam a noção de que a APs poderia ser um processo reativo à flora microbiana presente na placa em indivíduos geneticamente suscetíveis. O aumento de TNF na sinóvia, no soro e na placa de pacientes com APs confirma, ainda, a relevância do papel dessa citocina pró-inflamatória na patogênese da doença, e explica o benefício terapêutico relevante alcançado ao se usar agentes bloqueadores de TNF no controle de suas manifestações clínicas.

ASPECTOS CLÍNICOS

Em 2006, o estudo multicêntrico CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) permitiu o desenvolvimento dos critérios de classificação para APs atualmente utilizados para definir o diagnóstico da doença.¹⁷ Esse foi um estudo observacional prospectivo multicêntrico que envolveu 30 centros em 13 países e avaliou 1.012 pacientes consecutivos que apresentavam diagnóstico de APs ou outras artrites inflamatórias – o diagnóstico padrão ouro considerado foi a opinião do médico. Esses critérios conferem melhor sensibilidade que todos os anteriores (91,4%), permitindo a classificação de formas mais precoces e de expressão limitada, como as entesíticas e dactilíticas, mantendo alta especificidade (98,7%). De acordo com o CASPAR, para ter diagnóstico definido de APs o paciente deve apresentar doença inflamatória articular periférica, axial ou entesítica e atingir no mínimo três pontos conforme a evidência de psoríase cutânea (atual vale dois pontos, prévia ou história familiar valem um ponto cada), distrofia ungueal psoriásica, fator reumatoide negativo, dactilite ou evidência radiológica característica (Tabela 1).

Não há padrão característico de envolvimento articular ou cutâneo na APs. Todos os padrões e graduações de artrite podem ocorrer em pacientes com lesões mínimas de pele ou com psoríase esfoliativa generalizada.¹⁸⁻²¹

Conforme a descrição inicial de Moll e Wright em 1973,²² as manifestações articulares da APs foram classificadas em cinco formas clínicas ou subgrupos distintos: monoarticular ou oligoarticular assimétrica com dactilite, em cerca de 70% dos doentes; poliarticular simétrica semelhante à artrite reumatoide (AR), em 25%; forma clássica, que afeta predominantemente as interfalangeanas distais, em 5%–10%; forma mutilante, em 5%; e espondilítica, em 5%–40% dos pacientes. Estudos

posteriores²³ revelaram grande amplitude de variação nessas incidências: 16%–70% para a oligoartrite assimétrica, 15%–78% para a forma poliarticular, 1%–17% para a forma clássica, 2%–16% para a mutilante e 2%–27% para a espondilítica.

De fato, os resultados desses estudos estão de acordo com o observado em nossos serviços, onde cerca de 26% dos pacientes apresentam oligoartrite, 34% têm doença poliarticular, 6% a forma clássica, 8% a doença mutilante e 26% a forma axial.²⁴

A forma oligoarticular da APs caracteriza-se pelo comprometimento assimétrico das articulações interfalangeanas proximais, distais e metacarpofalangeanas, além de dedos dos pés, tornozelos, joelhos e coxofemorais. Frequentemente, artrite e tenossinovite digital levam à dactilite ou à formação do dedo em salsicha característico. Na poliartite simétrica tipo reumatoide o quadro articular envolve pequenas e grandes articulações.

A avaliação radiológica mostra presença concomitante de lesões erosivas e proliferativas, reabsorção dos tofos distais, anquilose óssea, deformidade “lápis na xícara” (“*pencil in cup*”) e osteopenia periarticular mínima, úteis na distinção diagnóstica.

A APs clássica acomete as interfalangeanas distais e, geralmente, é acompanhada de manifestações ungueais como estrias transversas, “*pitting nails*” e hiperqueratose subungueal.

A artrite mutilante é a forma mais grave da doença, pois é destrutiva com envolvimento preferencial dos dedos dos pés e das mãos, das articulações metacarpofalangeanas e

Tabela 1

Critérios CASPAR para APs¹⁷

Para preencher os critérios CASPAR para APs, o paciente deve ter doença inflamatória articular (periférica, axial ou entesítica) e atingir três ou mais pontos, baseados nas categorias a seguir

1. Evidência de psoríase	
Atual	2 pontos
História pessoal	1 ponto
História familiar	1 ponto
2. Distrofia ungueal psoriásica	
Depressões puntiformes, onicólise, hiperqueratose	1 ponto
3. Fator reumatoide negativo	
	1 ponto
4. Dactilite	
Inflamação atual de um dedo em sua totalidade	1 ponto
História de dactilite	1 ponto
5. Evidência radiológica de neoformação óssea justa-articular	
Ossificação bem definida próxima às margens articulares à radiografia simples de mãos e pés	1 ponto

Sensibilidade 91%; Especificidade 99%.

metatarsofalangeanas. Associa-se à osteólise das falanges envolvidas, causando a deformidade conhecida clinicamente como “óculos de ópera” ou dedos telescopados.

A forma espondilítica afeta até metade dos pacientes com APs,^{21,23} apresentando associação com o antígeno HLA-B27 e comprometimento preferencial do esqueleto axial, com tendência à sacroilite assimétrica e presença de sindesmófitos não marginais também assimétricos, embora fusão bilateral das sacroilíacas possa ocorrer evolutivamente.

É importante ressaltar que o comprometimento articular é muito variável. Sobreposição de manifestações entre os vários subgrupos é frequente e o padrão de comprometimento articular pode se modificar de modo que pacientes com oligoartrite assimétrica podem desenvolver poliartrite simétrica no decorrer do tempo. Além disso, cerca de 10%–50% dos doentes podem apresentar alterações radiológicas das articulações sacroilíacas, mesmo que assintomáticos.²³

Por essas razões, a tendência atual é classificar a APs em três apresentações clínicas principais: poliarticular, oligoartricular e axial – em nossos serviços, correspondem a 41%, 31% e 28% dos pacientes, respectivamente.²⁴ Manifestações extra-articulares,²³ como conjuntivite em 20% dos pacientes, uveíte em cerca de 5%–10% principalmente na doença axial, aftas orais e envolvimento gastrointestinal podem ser observadas, enquanto fibrose pulmonar e insuficiência aórtica são raras.

Cerca de 20% dos pacientes terão curso progressivo. Os marcadores prognósticos no início da avaliação são: mais de cinco articulações edemaciadas, aumento de proteínas de fase aguda tanto no início quanto evolutivamente, uso de várias medicações diferentes com persistência da poliartrite e dano articular acumulado entre as consultas. Outros indicadores de pior prognóstico são presença de história familiar, quadro cutâneo extenso, início da doença antes dos 20 anos de idade, gênero feminino e marcadores genéticos específicos (HLA-B27 na presença de HLA-DR7, HLA-B39 e DQw3 na ausência de DR7).^{25,26}

O paciente típico com APs pode ser do gênero masculino ou feminino que, por volta dos 45 anos de idade e após algum tipo de estresse emocional, apresenta lesões eritemato-descamativas na pele; alguns meses ou anos depois, desenvolve manifestações inflamatórias nas articulações e partes moles adjacentes com dor, edema e rigidez, particularmente nos dedos das mãos e dos pés. Seu exame físico revela lesões cutâneas eritematosas e descamativas associadas à artropatia inflamatória. As lesões cutâneas podem ser variadas, localizadas, difusas, gutatas ou pustulosas, embora não haja um tipo de envolvimento cutâneo específico associado a determinado padrão de

comprometimento articular, de modo que desde lesões mínimas de pele até psoríase grave generalizada podem ocorrer em pacientes com qualquer padrão e graduação de artrite.

O único envolvimento que constitui um padrão característico é a onicopatia associada à artrite da interfalangeana distal do mesmo dedo,²⁷ que parece ocorrer devido à inflamação de ênteses intimamente relacionadas à unha, articulação e tendão do extensor.^{28,29} A avaliação laboratorial e os exames complementares são inespecíficos,^{30,31} podendo mostrar elevação de proteínas de fase aguda como velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C-reativa (PCR) e alfa1-glicoproteína com hipergamaglobulinemia policlonal. Anemia, hipoalbuminemia, hiperuricemia leve e imunocomplexos circulantes podem estar presentes, com complemento sérico normal ou elevado. Anticorpos antinucleares estão presentes em até 10% dos casos, mas o fator reumatoide IgM é ausente. A análise do líquido sinovial revela padrão inflamatório.

Doença erosiva grave nas interfalangeanas distais, osteólise com destruição articular, erosões, proliferação e neoformação óssea são alterações radiológicas típicas. A sacroilite pode ser unilateral nas fases iniciais, mas geralmente evolui para fusão bilateral. Sindesmófitos isolados e assimétricos e sinais de periostite secundária à entesopatia distal são característicos nas formas com envolvimento axial. Cerca de 40%–50% dos pacientes evoluem com artrite erosiva e dano radiológico evidente.^{32–34}

Alterações patológicas nas ênteses de pacientes com APs definida e até mesmo em indivíduos ainda assintomáticos têm sido demonstradas graças a novas modalidades de diagnóstico por imagem, como a ressonância nuclear magnética (RNM) e a ultrassonografia (US).^{35–38} Estudos recentes apontam para a possibilidade do uso da US para monitorar os vários aspectos da APs, incluindo lesões cutâneas e ungueais.^{39,40} Apesar de não totalmente definido, por falta de padronização metodológica, o papel da imagem por US e RNM parece promissor na avaliação inicial e sequencial desses pacientes. As vantagens do uso da US são facilidade de acesso e baixo custo, que possibilitam a avaliação evolutiva de alterações. Suas desvantagens são ser um método operador-dependente e não adequadamente padronizado para APs.

A identificação de biomarcadores⁹ e o desenvolvimento de instrumentos clínicos específicos e adequados para a avaliação de pacientes com APs, validados para a prática clínica e para estudos clínicos, fazem-se mandatórios.³⁰ Biomarcadores são extremamente importantes na prática clínica, por permitirem avaliação quantitativa durante diagnóstico, estadiamento inicial, monitoração de atividade e resposta ao tratamento.⁹ Na

APs, biomarcadores distintos podem refletir o envolvimento genético (alelos Cw6), celular (precursores de osteoclastos circulantes), inflamatório (PCR), o papel das citocinas (expressão de TNF no tecido sinovial) e alterações precoces de lesão óssea e de imagem, revelando dano estrutural (edema ósseo na RNM).

A modulação da expressão gênica (MAP3K3, CACNA1S) e de destruição óssea (osteoprotegerina, DKK1) tem sido foco de ampla e intensa investigação na atualidade. Biomarcadores de doença articular em indivíduos com psoríase cutânea e de dano articular na APs estão em franco desenvolvimento, graças aos esforços do GRAPPA e do OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials*).

Ainda não há, nos dias de hoje, critérios e instrumentos bem definidos de avaliação em APs. Assim, são utilizados aqueles criados para outras doenças, como AR – critério de melhora e resposta do *American College of Rheumatology* (ACR) e *Disease Activity Score* (DAS e DAS28) –, para avaliação de APs com acometimento periférico, bem como em estudos clínicos, mas sem antes sofrer validação para população APs. Diante das particularidades da doença, os critérios de resposta usados para AR talvez não sejam adequados para APs.^{41,42}

O *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PsARC)⁴³ foi originariamente desenvolvido para um estudo de sulfassalazina na APs, também sem ser previamente adequadamente validado. Portanto, índices específicos abrangendo parâmetros que englobam todo o espectro da patologia são indispensáveis e são motivo de amplo empenho do GRAPPA. Um índice ideal deve considerar manifestações como artrite periférica, sacroilíte, espondilite, entesite e dactilite, além de doença cutânea e ungueal.^{30,44}

Outro fator importante no manejo da APs é que essa entidade, assim como a psoríase cutânea isolada, está associada a maior frequência de síndrome metabólica, aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular⁴⁵⁻⁴⁷ e relativa redução da expectativa de vida em comparação com a população geral.⁴⁸⁻⁵⁰ Indivíduos com psoríase têm prevalência aumentada de fatores de risco cardiovascular tradicionais, como *diabetes mellitus*, hipertensão, dislipidemia, tabagismo, obesidade e ingestão alcoólica. Além de perda da produtividade laboral, os doentes apresentam níveis mais elevados de estresse psicológico e insatisfação com seu tratamento. De forma expressiva, a APs leva à incapacitação funcional física e mental, além de diminuição da qualidade de vida, comparável aos portadores de AR, depressão, *diabetes mellitus* e insuficiência cardíaca. Portanto, medidas preventivas e controle cuidadoso dos fatores de risco cardiovascular modificáveis e do processo inflamatório sistêmico emergem como mandatórios nesses pacientes.⁵¹

TRATAMENTO

A abordagem terapêutica adequada da APs dependerá do tipo e da gravidade dos envoltimentos cutâneo e articular.⁵² Com base em extensa revisão da literatura e consenso de opiniões de 70 especialistas, incluindo 54 reumatologistas e 16 dermatologistas, Ritchlin *et al.*,⁵² em nome do GRAPPA, estabeleceram 19 recomendações quanto ao diagnóstico, avaliação e tratamento das cinco principais manifestações clínicas da APs. Uma vez estabelecido o diagnóstico, é importante caracterizar a forma clínica da artrite e da psoríase, no sentido de proporcionar o melhor tratamento e prognóstico final da doença.⁵³ Terapia específica precoce deverá ser iniciada para evitar incapacitação funcional e possibilitar melhor qualidade de vida. Para isso, é fundamental a individualização do tratamento, assim como abordagem conjunta de diversos profissionais (reumatologista, dermatologista, fisiatra, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, oftalmologista e psicólogo). Medidas físicas aliadas à reabilitação, fisioterapia e terapia ocupacional são coadjuvantes essenciais e, quando necessário, cirurgias corretivas devem ser recomendadas. Manutenção de programa de atividade física, orientação postural, exercícios de alongamento e fortalecimento muscular com a prática de exercícios isométricos devem ser estimulados e iniciados de forma gradativa, à medida que a inflamação é controlada com a terapêutica medicamentosa utilizada.

A maioria dos pacientes, independente da forma de acometimento articular, apresenta alívio dos sintomas com uso dos diferentes grupos de anti-inflamatórios não esteroídeos (AINEs)⁵⁴ disponíveis. Apesar dos benefícios clínicos, não existem dados sobre a influência de AINEs na evolução clínica ou radiológica da doença.

A corticoterapia sistêmica dificulta o controle das manifestações cutâneas, não devendo ser utilizada rotineiramente, e somente por tempo limitado.^{55,56} O uso sistêmico de corticosteroides melhora a psoríase cutânea, mas sua retirada desencadeia recidivas na forma de “efeito rebote”, produzindo recrudescimento do quadro cutâneo ou transformação para a forma pustulosa generalizada (doença de Von Zumbusch).⁵⁵

Também devem ser tomados cuidados ao utilizar corticosteroides na forma intra-articular, pois há risco de contaminação articular por bactérias presentes na pele com lesões psoriásicas, exigindo assepsia cuidadosa. A estratégia de infiltração intra-articular pode auxiliar no controle de quadros pauciarticulares ou quando o paciente teve boa resposta à terapêutica, porém mantendo poucas articulações inflamadas. Raramente, em casos sistêmicos refratários, o esquema de pulsoterapia endovenosa pode ser utilizado.⁵⁷

Esteroides tópicos para tratamento das manifestações cutâneas estão sujeitos a absorção sistêmica, produzindo efeitos desejáveis e indesejáveis.⁵⁸ Drogas remissivas de ação lenta (DARALs) são indicadas nos pacientes que não apresentam resposta rápida nem satisfatória aos AINEs, ou na vigência de progressão radiológica ou funcional.

Para o controle da artrite periférica moderada a grave recomenda-se o uso de leflunomida ou sulfassalazina, conforme estudos com nível A de evidência. O metotrexato (MTX) em doses semanais adequadas permanece boa opção terapêutica tanto para o controle da doença cutânea como articular periférica (nível de evidência 2a e 2b: um ou mais ensaios clínicos controlados, sem aleatorização). Ciclosporina, azatioprina, colchicina e micofenolato de mofetil representam outras possibilidades alternativas.⁵²⁻⁵⁴

Para o quadro cutâneo, há bom nível de evidência (recomendações 1a e 1b) para fototerapia, MTX, inibidores do TNF-alfa, efalizumabe, ciclosporina, leflunomida e sulfassalazina.⁵² Para o quadro axial são recomendados (1a/b) AINEs, fisioterapia, analgesia, infiltrações sacroilíacas e inibidores do TNF-alfa. Para entesite recomendam-se inibidores de TNF-alfa como primeira linha (1a), podendo ser utilizados também AINEs e outros DARALs.⁵²

Agentes biológicos inibidores do TNF,^{59,60} incluindo infliximabe,⁶¹ etanercepte,⁶² adalimumabe⁶³ e golimumabe,^{64,65} proporcionam excelentes resultados em longo prazo, mas são reservados para casos refratários. Ainda não há recomendação internacional definitiva para a indicação de agentes anti-TNF no tratamento da APs, embora haja diversas diretrizes nacionais.

Em geral recomenda-se que haja diagnóstico correto da doença, ao menos três articulações dolorosas, mono ou oligoartrite de grande articulação resistente ou entesite, falha ao tratamento prévio com uma a três drogas de ação lenta durante três a seis meses. Além desses requisitos, efeito evidente deve ser observado após 12 semanas de tratamento.⁶⁶

No Brasil, de acordo com a Primeira Revisão do Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias,⁶⁷ recomenda-se o uso de agentes anti-TNF para pacientes com resposta inadequada a pelo menos seis meses de tratamento com no mínimo duas drogas de ação lenta – em se tratando do MTX, este deve atingir a dose mínima de 25 mg/semana. Configura-se como resposta inadequada a presença de atividade articular em pelo menos três articulações dolorosas e/ou edemaciadas, podendo estar associada à dactilite ou à doença cutânea ativa.

Ressalta-se que psoríase pode ocorrer como evento adverso em indivíduos tratados com agentes anti-TNF, sem fator predisponente e independente do produto utilizado.⁶⁸

As recomendações brasileiras estão de acordo com as condutas sugeridas pelo GRAPPA,^{31,52,54} que recomenda o tratamento da APs segundo o tipo de manifestação: cutânea e ungueal, artrite periférica, doença axial, dactilite ou entesite. Para a doença cutânea, preconiza-se o uso de medidas específicas como medicações tópicas e PUVA/UVB. Corticoesteroides tópicos aliados à fototerapia podem ser suficientes para controle de doença cutânea leve, porém medicação sistêmica e até mesmo agentes biológicos podem ser necessários para os casos extensos e refratários. Avaliação dermatológica simultânea é fundamental para melhor abordagem da doença psoriásica, além de poder ser importante o controle adequado da doença cutânea no sentido de auxiliar no controle da artrite. Para doença articular, AINEs, DARALs e, se necessário, agentes anti-TNF são recomendados. É interessante notar que esses últimos são indicados no envolvimento axial, entesítico e dactilítico já na falência do tratamento com AINEs, frisando a escassa evidência de eficácia das drogas modificadoras de doença tradicionais nesses casos.

Para a artrite periférica o GRAPPA recomenda usar DARAL em monoterapia ou combinação por pelo menos três meses, dos quais ao menos dois meses na dose ótima, embora não haja evidência de eficácia de terapia combinada na APs. Na doença axial, queda do BASDAI em seis semanas sugere resposta ao tratamento. Outros agentes biológicos representam perspectivas ao tratamento da APs. O anti-TNF golimumabe e o anti-IL12/23 ustekinumabe têm demonstrado melhora na dactilite, entesite e ACR 20.⁶⁹ Terapia física e reabilitação motora são importantes e devem ser estimuladas a cada etapa do tratamento.

Estudo com abatacepte está em andamento, e o alefacepte, inibidor de ativação de células T patogênicas, permitiu redução do infiltrado celular sinovial.⁷⁰ A abordagem cirúrgica permanece indicada para pacientes com sequelas e deformidades decorrentes do controle inadequado da APs. Por conseguinte, artroplastias e outras intervenções ortopédicas podem ser necessárias. Os cuidados pós-operatórios devem visar à rápida mobilização articular, visto que a APs é uma artropatia formadora de osso, e a fusão óssea em áreas submetidas a trauma pode ocorrer rapidamente. Entretanto, com as recentes descobertas e os grandes avanços nas pesquisas decorrentes do incremento da biotecnologia, esperamos que com a ajuda de biomarcadores específicos o curso da APs seja alterado de modo a impedir a progressão destrutiva da doença, evitando incapacitação funcional e melhorando de maneira significativa a qualidade de vida dos pacientes afetados.

CONCLUSÃO

Grandes avanços na investigação etiopatogênica, avaliação clínica e abordagem terapêutica da APs têm ocorrido. Novos critérios classificatórios tornaram possível diagnóstico mais precoce dos pacientes afetados. Progressos na identificação de biomarcadores e métodos de imagem como RNM e US e o desenvolvimento de instrumentos de avaliação clínica específicos representam perspectivas importantes no sentido de diagnosticar, acompanhar e tratar pacientes antes de desenvolver manifestações clínicas graves. O reconhecimento dos fatores de risco para doença cardiovascular e sua importância epidemiológica possibilitarão o aumento da expectativa de vida dos pacientes. Por fim, não há dúvida de que o diagnóstico precoce e as novas formas de tratamentos dirigidos contra alvos específicos envolvidos no processo fisiopatológico da doença, como os agentes anti-TNF-alfa, estão melhorando de maneira dramática a qualidade de vida e o prognóstico de pacientes com APs.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

- Goldenstein-Schainberg C, Saad CGS, Gonçalves CR. Espondiloartrites. In: Shinko SK (org.). *Reumatologia*. São Paulo: Editora Atheneu, 2010, p. 137–53.
- Goldenstein-Schainberg C, Gonçalves CR. Artropatias soronegativas. In: Ricardo Fuller (org.). *Manual de Reumatologia*. v.1. São Paulo: Pontes Editores, 2007; p. 57–67.
- Goldenstein-Schainberg C. Artrite psoriásica. In: Martins MA, Carilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG, Wen CL (orgs.). *Clínica Médica*. v.5. Barueri: Manole, 2009; p. 628–31.
- Goldenstein-Schainberg C, Gonçalves CR. Artrites soronegativas. In: Santo IS, Silva LBB, Lotufo PA, Benseñor IM (orgs.). *Clínica Médica Diagnóstico e Tratamento*. v.1. São Paulo: Sarvier, 2008; p. 92–101.
- Meirelles ES, Gonçalves CR, Goldenstein-Schainberg C. Espondiloartropatias. In: Lopes AC, Neto VA, Chagas ACP, Zanini AC, Junior HS, Ferreira JFM *et al.* (orgs.). *Tratado de Clínica Médica*. 2.ed. v.1. São Paulo: Roca, 2009; p. 1590–8.
- Lima FR, Gonçalves CR, Goldenstein-Schainberg C. Espondiloartropatias. In: Yoshinari NH, Bonfá ED (orgs.). *Reumatologia para o Clínico*. São Paulo: Roca, 2000; p. 111–22.
- Bowcock AM. Understanding the pathogenesis of psoriasis, psoriatic arthritis and autoimmunity via a fusion of molecular genetics and immunology. *Immunol Res* 2005; 32:45–56.
- Leung YY, Tam LS, Kun EW, Li EK. Psoriatic arthritis as a distinct disease entity. *J Postgrad Med* 2007; 53(1):63–71.
- Ritchlin CT, Qureshi AA, de Vlam K, Pitzalis C, Helliwell PS, Mease PJ *et al.* Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis: GRAPPA 2008. *J Rheumatol* 2010; 37(2):462–7.
- Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol* 2005; 5(9):699–711.
- Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005; 352:1899–912.
- Duffin KC, Chandran V, Gladman DD, Krueger GG, Elder JT, Rahman P. Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Update and Future Direction. *J Rheumatol* 2008; 35:1449–53.
- Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D *et al.* Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet* 2009; 41:199–204.
- Bowcock AM, Cookson WO. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 2004; 13:R43–55.
- Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005; 152:1098–107.
- Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz SE, Blauveit A. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and TH17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9:461–7.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54(8):2665–73.
- Helliwell PS, GRAPPA Group. GRAPPA – Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, Stockholm, May/June 2006. *J Rheumatol* 2007; 34(1):214–9.
- McGonagle D, Lyn TA. Are the classification criteria for psoriatic arthritis better than existing criteria for diagnosing psoriatic arthritis? Comment on the article by Taylor *et al.* *Arthritis Rheum* 2007; 56(2):699–700.
- Van den Bosch F, Cryssen BV, Mielants H. Clinical assessment in the spondyloarthropathies including psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18(4):354–8.
- Fitzgerald O, Dougados M. Psoriatic arthritis: one or more diseases? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20(3):435–50.
- Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3(1):55–78.
- Mease P. Psoriatic arthritis update. *Bull Hosp Jt Dis* 2006; 64:25–31.
- Favarato MH, Saad CG, Gonçalves CR, Sampaio-Barros PD, Goldenstein-Schainberg C. Hypertension and diabetes significantly enhance the risk for cardiovascular disease in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62:S221.
- Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13(3):586–92.
- Chandran V, Gladman DD. Update on biomarkers in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12(4):288–94.
- Love TJ, Gudjonsson JE, Valdimarsson H, Gudbjornsson B. Small joint involvement in psoriatic arthritis is associated with onycholysis: the Reykjavik Psoriatic Arthritis Study. *Scand J Rheumatol* 2010; 39(4):299–302.
- Tan AL, Benjamin M, Toumi H, Grainer AJ, Tanner SF, Emery P *et al.* The relationship between the extensor tendon entheses and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis – a high-resolution MRI and histological study. *Rheumatology* 2007; 46(2):253–6.
- Maejima H, Taniguchi T, Watarai A, Katsuoka K. Evaluation of nail disease in psoriatic arthritis by using a modified nail psoriasis severity score index. *Int J Dermatol* 2010; 49:901–6.
- Gladman DD, Landewé R, McHugh NJ, Fitzgerald O, Thaci D, Coates L *et al.* Composite measures in psoriatic arthritis: GRAPPA 2008. *J Rheumatol* 2010; 37(2):453–61.

31. Gladman DD. Clinical, radiological, and functional assessment in psoriatic arthritis: is it different from other inflammatory joint diseases? *Ann Rheum Dis* 2006; 65(Suppl 3):iii22–24.
32. Dominguez P, Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, Husni ME, Qureshi AA. Development of screening tools to identify psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12(4):295–9.
33. Gladman DD, Mease PJ, Choy EH, Ritchlin CT, Perdok RJ, Sasso EH. Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: subanalysis of the randomized controlled trial ADEPT. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(3):R113.
34. Kane D, Fitzgerald O. Tumor necrosis factor-alpha in psoriasis and psoriatic arthritis: a clinical, genetic, and histopathologic perspective. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6(4):292–8.
35. Coates LC, McGonagle DM, Hodgson R, Gisoni P, Kavanaugh AF, Qureshi AA *et al.* Imaging in psoriasis and psoriatic arthritis: GRAPPA 2008. *J Rheumatol* 2010; 37(2):448–52.
36. de Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, Naredo E, Usón J, Acebes JC *et al.* Validity of entheses ultrasound assessment in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(2):169–74.
37. DelleSedie A, Riente L, Filippucci E, Scirè CA, Iagnocco A, Gutierrez M *et al.* Ultrasound imaging for the rheumatologist XXVI. Sonographic assessment of the knee in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatology* 2010; 28(2):147–52.
38. Coates LC, Anderson RR, Fitzgerald O, Gottlieb AB, Kelly SG, Lubrano E *et al.* Clues to the pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis from imaging: A literature review. *J Rheumatol* 2008; 35(7):1438–42.
39. Gutierrez M, Filippucci E, De Angelis R, Filosa G, Kane D, Grassi W. A sonographic spectrum of psoriatic arthritis: “the five targets”. *Clin Rheumatol* 2010; 29(2):133–42.
40. Gutierrez M, Filippucci E, Bertolazzi C, Grassi W. Sonographic monitoring of psoriatic plaque. *J Rheumatol* 2009; 36:850–1.
41. Helliwell PS, Porter G, Taylor WJ; The CASPAR Study Group. Polyarticular psoriatic arthritis is more like oligoarticular psoriatic arthritis, than rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(1):113–7.
42. Stamm TA, Nell V, Mathis M, Coenen M, Aletaha D, Cieza A *et al.* Concepts important to patients with psoriatic arthritis are not adequately covered by standard measures of functioning. *Arthritis Rheum* 2007; 57(3):487–94.
43. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T *et al.* Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996; 39:2013–20.
44. Mumtaz A, Fitzgerald O. Application of the GRAPPA psoriatic arthritis treatment recommendations in clinical practice. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12(4):264–71.
45. Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in Patients with Psoriasis. *Am J Med* 2009; 122(12):1150.e1–9.
46. Tobin AM, Veale DJ, Fitzgerald O, Rogers S, Collins P, O’Shea D *et al.* Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37:1386–94.
47. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(7):1131–5.
48. Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1868–72.
49. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009; 11:229.
50. Gladman DD. Mortality in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:S62–S65.
51. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nummohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Sem Arthritis Rheum* 2004; 34:585–92.
52. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH *et al.*; Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(9):1387–94.
53. Mease PJ. Psoriatic Arthritis: Pharmacotherapy Update. *Curr Rheumatol Rep* 2010 May 20. [Epub ahead of print] PMID: 20490726.
54. Kavanaugh AF, Ritchlin CT; GRAPPA Treatment Guideline Committee. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. *J Rheumatol* 2006; 33(7):1417–21.
55. Griffiths CE. Therapy for Psoriatic arthritis: sometimes a conflict for psoriasis. *Br J Rheum* 1997; 36:409–12.
56. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1- Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:826–50.
57. Mahajan A, Tandon VR. Corticosteroids in Rheumatology: Friends or foes. *JIACM* 2005; 6:275–80.
58. Gilbertson EO, Spellman MC, Piacquadio DJ, Mulfors MI. Super potent topical corticosteroid use associated with adrenal suppression: Clinical considerations. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:318–21.
59. Goldenstein-Schainberg C, Tittton DC, Lima FAC, Pinheiro GRC, Novaes GS, Bértolo MB. Segurança com uso de Anti-TNF. V.1. São Paulo: Editora de Projetos Médicos, 2007; p. 50.
60. Woolacott NF, Khadjesari ZC, Bruce IN, Riemsma RP. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(5):587–93.
61. Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Keenan G, Zhou B *et al.* Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol* 2008; 35:869–76.
62. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory PA *et al.* Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2264–72.
63. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EH, Sharp JT, Ory PA *et al.* Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56:476–88.
64. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GC, Gladman D, Gomez-Reino J *et al.* Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in Psoriatic Arthritis: 24-week efficacy and safety results of a randomized placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009; 60:976–86.

65. Oldfield V, Plosker GL. Golimumab: in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *BioDrugs* 2009; 23:125–35.
66. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R *et al.* The assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to Access spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:ii1–44.
67. Sampaio-Barros P, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Campos WR, Carneiro SC, Carvalho MA *et al.* Consenso brasileiro de espondiloartropatias: Espondilite anquilosante e artrite psoriásica – Diagnóstico e tratamento – Primeira Revisão. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47(4):234–51.
68. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schönlebe J, Köstler E, Haroske G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata – First 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9:1–14.
69. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C *et al.* Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009; 373:633–40.
70. Kraan MC, van Kuijk AW, Dinant HJ, Goedkoop AY, Smeets TJ, de Rie MA *et al.* Alefacept treatment in psoriatic arthritis: reduction of the effector T cell population in peripheral blood and synovial tissue is associated with improvement of clinical signs of arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(10):2776–84.

Leucopenia e trombocitopenia induzidas por etanercepte: relato de dois casos e revisão da literatura

Valderílio Feijó Azevedo¹, Marília Barreto Gameiro Silva², Débora Karine Marinello³,
Felipe Dunin dos Santos⁴, Guilherme Barreto Gameiro Silva⁴

RESUMO

O fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) é uma citocina pró-inflamatória, e seu excesso pode levar a sérias consequências. Esses efeitos são conhecidos por serem antagonizados por inibidores da atividade do TNF-alfa. O etanercepte é uma proteína de fusão que inibe a ação do TNF-alfa. Como a regulação do TNF-alfa está relacionada à diferenciação celular de várias células envolvidas na resposta imunológica por meio da expressão de várias outras citocinas, é possível que o uso de inibidores dessa citocina possa causar citopenia. Relatamos dois casos de bicitopenia induzidos por etanercepte. Em ambos os casos houve melhora clínica do quadro após a retirada da medicação. Discutimos a necessidade da introdução de testes laboratoriais de rotina em pacientes que usam terapia anti-TNF, para identificar possíveis alterações hematológicas.

Palavras-chave: trombocitopenia, leucopenia, receptores do fator de necrose tumoral, neutropenia, terapia biológica.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

O fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) é uma citocina pró-inflamatória sintetizada por muitos tipos celulares diferentes, em resposta a estímulos infecciosos ou inflamatórios. O TNF-alfa tem papel adaptativo na resposta imune e na cicatrização de feridas em níveis fisiológicos. Seu excesso pode levar a sérias consequências. Sabidamente, seus efeitos são antagonizados pelos inibidores de TNF-alfa, quais sejam, infliximabe, etanercepte, adalimumabe, certolizumabe e golimumabe. Dados demonstraram que geralmente todos os antagonistas são bem tolerados.¹ A relação entre os inibidores de TNF-alfa e a depleção de células do sangue ainda é desconhecida. O TNF-alfa regula as citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8) e o fator de estimulação de colônia de granulócitos e macrófagos (GM-CSF). Considerando que as citocinas desempenham papel importante na diferenciação celular, é concebível que o bloqueio de TNF-alfa possa levar

à pancitopenia, mediante inibição da diferenciação dos vários tipos celulares (interrompendo a diferenciação das diversas linhagens celulares).² Foram relatadas graves reações hematológicas em pacientes tratados com terapia anti-TNF,³ e a leucopenia induzida por etanercepte é um efeito potencial descrito em estudos clínicos.⁴

Descrevemos dois casos de pacientes que sofreram bicitopenia induzida pelo uso do etanercepte, um inibidor de TNF-alfa, e que se recuperaram completamente depois da descontinuação da medicação.

Caso 1

EAM, mulher, branca, 54 anos. Sofria de artrite reumatoide desde 2002, com envolvimento simétrico de mãos, punhos, cotovelos, joelhos e pés. Foi medicada com metotrexato (MTX), sulfasalazina, prednisona e leflunomida. Em outubro de 2008 a paciente demonstrou piora significativa da artrite, especialmente nas mãos, punhos, cotovelos e joelhos. O Índice

Recebido em 04/09/2010. Aprovado, após revisão, em 02/11/2011. VFA declara ter recebido honorários por consultoria para as companhias MSD e Roche, e por conferências para Pfizer, Abbott, MSD e Roche. MBGS é Presidente da Sociedade Paranaense de Reumatologia. Os demais autores declaram a inexistência de conflito de interesses.

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – UFPR; Hospital Evangélico de Curitiba.

1. Professor-Assistente em Reumatologia; Membro da Comissão de Espondiloartrites da Sociedade Brasileira de Reumatologia – SBR; Mestre em Medicina Interna pela Universidade Federal do Paraná – UFPR; Pós-Graduando em Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUC-PR

2. Professora-Adjunta em Reumatologia na Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná

3. Especialista em Reumatologia pela UFPR

4. Acadêmico de Medicina pela UFPR

Correspondência para: Valderílio Feijó Azevedo. Rua Lamenha Lins, 1110/11º andar – Rebouças. CEP: 80250-020. Curitiba, PR, Brasil. E-mail: valderilio@hotmail.com

de Atividade da Doença (DAS28) foi de 7,49 [12 articulações inchadas, 28 doloridas, Escala Visual Analógica 100, velocidade de hemossedimentação (VHS) de 22 mm]. Iniciou-se o uso de etanercepte em dezembro, 25 mg por via subcutânea (SC), duas vezes por semana.

Na ocasião, os testes laboratoriais apresentaram hemoglobina 11,0 g/dL; hematócrito 32,9%; leucócitos 5.950/mm³; linfócitos 1.490/mm³; neutrófilos 3.576/mm³; plaquetas 187.000/mm³; aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) em níveis normais; e proteína C-reativa (PCR) 1,08 mg/dL (normal: 0,5 mg/dL).

Em março de 2009 a paciente referiu melhora das dores articulares, notando pequenas lesões vermelhas nos membros inferiores. Ao exame físico não havia articulações inchadas – apenas sensibilidade no metacarpofalangiano direito e nos punhos, e petéquias nos membros inferiores. A avaliação laboratorial demonstrou AST, ALT, VHS, PCR e creatinina em níveis normais; hemoglobina 12,3 g/dL; hematócrito 35,6%; leucócitos 2.420/mm³; linfócitos 1.016/mm³; neutrófilos 1.432/mm³; e plaquetas 60.000/mm³.

O etanercepte foi descontinuado pela possibilidade de ter induzido leucopenia e trombocitopenia. Foram mantidos MTX e leflunomida, nas mesmas doses. Duas semanas depois, as lesões cutâneas nos membros inferiores tinham desaparecido completamente, com recuperação dos testes laboratoriais: hemoglobina 12,3 g/dL; hematócrito 35,6%; leucócitos 3.410/mm³; linfócitos 1.466/mm³; neutrófilos 1.432/mm³; e plaquetas 88.000/mm³. Em abril de 2009 foram obtidos os seguintes resultados: leucócitos 5.140/mm³; linfócitos 1.644/mm³; neutrófilos 3.392/mm³; e plaquetas 150.000/mm³.

Caso 2

ABS, homem, branco, 43 anos, em tratamento para psoríase desde 1990. Em 2003 o paciente começou a apresentar artrite nos pés, mãos e joelhos. Foram prescritos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e MTX, suspenso algumas semanas depois, por intolerância gástrica.

O paciente iniciou tratamento com sulfasalazina + AINEs, persistindo com artrite nas mãos e joelhos e entesite do *pes anserinus* esquerdo. A sulfasalazina foi suspensa por intolerância gástrica e palpitações. Na ocasião, os exames laboratoriais apresentavam hemoglobina 12,5 g/dL; hematócrito 38%; leucócitos 5.930/mm³; linfócitos 2.134/mm³; neutrófilos 2.965/mm³; e plaquetas 345.000/mm³. AST e ALT, VHS, creatinina e exame de urina de rotina estavam normais. Devido à persistência dos problemas articulares e cutâneos, e pela contraindicação de MTX e de acicretina em função de anormalidades hepáticas prévias, foi indicada medicação biológica. Em julho de 2006

foi iniciado etanercepte, 25 mg SC duas vezes por semana, depois de triagem negativa para tuberculose. Houve melhora da artralgia, com melhora parcial da artrite e persistência das lesões cutâneas. Depois da quarta dose de etanercepte, o paciente apresentou hemoglobina 13,4 g/dL; volume globular 41,7%; leucócitos 4.940/mm³; e plaquetas 145.000/mm³, enzimas hepáticas e bilirrubinas normais. Em fevereiro de 2007 o etanercepte foi suspenso, devido à bicitopenia. Os exames laboratoriais apresentavam hemoglobina 14,6 mg/dL; hematócrito 42,2%; leucócitos 3.470/mm³; linfócitos 2.255/mm³; neutrófilos 694/mm³; e plaquetas 110.000/mm³. Depois de dois meses houve recuperação da leucopenia (leucócitos 5.110/mm³, e neutrófilos 2.961/mm³) e persistência da trombocitopenia (87.000/mm³). Ocorreu nova exacerbação dos problemas articulares do paciente, com piora das lesões cutâneas quatro meses depois da interrupção de etanercepte. A contagem das células sanguíneas, oito meses depois da suspensão da medicação biológica, demonstrou recuperação do número de leucócitos e plaquetas (leucócitos 4.780/mm³, com contagem diferencial normal; e plaquetas 273.000/mm³).

DISCUSSÃO

Apresentamos dois casos de pacientes com leucopenia e trombocitopenia durante seus tratamentos com etanercepte. Em ambos, ficou clara a relação temporal entre a administração do fármaco e a subsequente ocorrência de neutropenia, e entre a descontinuação da medicação e a melhora analítica. A relação causal entre bloqueio de TNF-alfa e neutropenia ainda não foi devidamente esclarecida. Foi descrita alguma associação entre TNF-alfa sérico e leucopenia em pacientes com leucemia aguda e que apresentaram leucopenia induzida pela quimioterapia. Os níveis de TNF-alfa sérico demonstraram maior decréscimo quando os pacientes exibiram leucopenia induzida pela quimioterapia; quando os pacientes sofreram infecções bacterianas, as concentrações séricas de TNF-alfa aumentaram. Curiosamente, os níveis séricos de TNF-alfa diminuíram quando desaparecerem os sinais clínicos de infecção durante a antibioticoterapia, mas houve aumento mais tarde, em paralelo à reconstrução hematopoiética.⁵

É sabido que a terapia anti-TNF pode levar à inibição das citocinas pró-inflamatórias envolvidas na diferenciação das células-tronco da medula óssea. Foram descritas agranulocitose e neutropenia em pacientes medicados com infliximabe.⁶ Foi relatada supressão da medula óssea em pacientes pancitopênicos ou com anemia aplástica, em seguida ao tratamento com etanercepte.³ Um estudo de 130 pacientes em terapia anti-TNF

demonstrou percentual de citopenia de 12%, principalmente leucopenia, e não associada a infecções graves. Essas foram alterações temporárias, e não houve necessidade de mielogramas nesses casos.⁷ Com base nesses casos, não fizemos mielograma em nossos dois pacientes.

A possibilidade de a leucopenia induzida por etanercepte ser decorrente do consumo periférico, em lugar de um trans-torno medular primário, foi considerada por Wenham *et al.*⁸ Os autores observaram exames normais de medula óssea em seus pacientes. O papel dos anticorpos antileucócitos ou outras estruturas celulares sanguíneas pela terapia anti-TNF ainda não está esclarecido. Por exemplo, não foi informada qualquer associação entre anticorpo antinuclear e neutropenia em pacientes com artrite reumatoide tratados com anti-TNF.⁹

São raras as complicações hematológicas causadas por etanercepte e, por isso, não são recomendadas contagens sanguíneas completas.⁹ É bem provável que, devido à descontinuação precoce da medicação, não foram descritas infecções graves associadas ao decréscimo na contagem de neutrófilos. A incidência de citopenia relacionada à terapia com agentes anti-TNF já foi descrita na literatura,^{2,8-10} e na maioria dos casos a citopenia foi considerada leve ou moderada,⁷ embora tenha sido descrita anemia aplástica.¹¹ Nossos dois pacientes tiveram trombocitopenia e leucopenia moderadas induzidas por etanercepte; essas alterações sofreram reversão com a descontinuação do fármaco. Na verdade, embora não tivéssemos complicações importantes nos dois casos, a não reintrodução de etanercepte foi uma decisão médica de nossa equipe.

As orientações da Sociedade Brasileira de Reumatologia¹² não têm recomendações relacionadas à triagem hematológica. Até onde vai nosso conhecimento, a monitoração hematológica não tem sido habitualmente recomendada em outras orientações terapêuticas para anti-TNF. Como muitos outros autores, acreditamos que não estamos isolados nessa recomendação.^{7,8}

CONCLUSÃO

Embora aparentemente as alterações hematológicas nesses dois casos de pacientes em terapia anti-TNF não tenham sido graves, sugerimos uma contagem de células sanguíneas de rotina, para

que sejam identificadas alterações hematológicas antes e logo em seguida à introdução de etanercepte e de outras terapias anti-TNF. Mielogramas não são necessários, e a contagem de células sanguíneas é muito barata em comparação a outros testes laboratoriais clínicos, podendo evitar resultados graves nos pacientes, sobretudo aqueles que estiverem em uso de terapia anti-TNF-alfa.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumor necrosis factor-alpha antagonists *Drug Saf* 2004; 27(5):307-24.
2. Lahbabi I, Adamski H, Le Jean S, Cannieux V, Polard E, Chevrant-Breton J. Neutropénie et thrombocytopenie chez un malade traité par etanercept pour un psoriasis. *Ann Dermatol Venerol* 2008; 135(5):409-10.
3. Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, Symmons DP. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(12):1538-43.
4. Malgarini RB, Pimpinella G. Etanercept and methotrexate in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2004; 363(9422):1733.
5. Bruserud O, Bergheim J, Shammam FV, Nesthus I. Serum concentrations of tumour necrosis factor-alpha during chemotherapy-induced leukopenia in patients with acute leukaemia and bacterial infections. *Leuk Res* 1994; 18(6):415-21.
6. Vidal F, Fontova R, Richart C. Severe neutropenia and thrombocytopenia associated with infliximab. *Ann Intern Med* 2003; 139(3):W-W63.
7. Yazdani R, Simpson H, Kaushik VV. Incidence of cytopenias with anti-TNF therapy. *Rheumatology* 2007; 46(Suppl. 1):i33.
8. Wenham C, Gadsby K, Deighton C. Three significant cases of neutropenia with etanercept. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(3):376-7.
9. Rajakulendran S, Gadsby K, Allen D, O'Reilly S, Deighton C. Neutropenia while receiving anti-tumour necrosis factor treatment for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(12):1678-9.
10. Montané E, Sallés M, Barriocanal A, Riera E, Costa J, Tena X. Antitumor necrosis factor-induced neutropenia: a case report with double positive rechallenges. *Clin Rheumatol* 2007; 26(9):1527-9.
11. Kuruvilla J, Leitch HA, Vickars LM, Galbraith PF, Li CH, Al-Saab S *et al.* Aplastic anemia following administration of a tumor necrosis factor-alpha inhibitor. *Eur J Haematol* 2003; 71(5):396-8.
12. Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FAC, Laurindo IM *et al.* Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47(3):151-9.

Ascite por peritonite lúpica: uma forma rara de início do lúpus eritematoso sistêmico

Henrique Pott Júnior¹, André Amate Neto¹, Maria Aparecida Barone Teixeira², José Roberto Provenza³

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) frequentemente cursa com serosites. Cerca de 16% dos pacientes lúpicos apresentam acometimento de pleura e pericárdio. O acometimento peritoneal, no entanto, é especialmente raro, ocorrendo clinicamente em pequeno grupo de pacientes. O presente estudo trata do caso de uma paciente de 47 anos com diagnóstico de lúpus discoide que evoluiu com manifestações sistêmicas da doença, caracterizadas por distensão e dor abdominal significativas, astenia, emagrecimento, sinais propedêuticos de ascite e diarreia aguda baixa e não invasiva. Foi realizada exaustiva investigação diagnóstica por meio de exames laboratoriais, de imagem, colonoscopia e análise do líquido ascítico. A investigação, além de descartar a possibilidade de etiologia infecciosa, neoplásica e hemodinâmica, também permitiu a confirmação de LES. Dessa forma, a hipótese de peritonite lúpica com ascite tornou-se viável. Foi introduzido tratamento com prednisona e cloroquina, com melhora substancial do quadro.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico, serosite, ascite, colite.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica crônica, cuja característica mais marcante, dos pontos de vista clínico e patológico, é o desenvolvimento de reações inflamatórias em vários tecidos e órgãos.^{1,2}

A doença evolui com períodos de exacerbação do processo inflamatório, intercalados por períodos de relativa melhora ou mesmo inatividade, comprometendo principalmente pele, articulações, serosas, glomerulos e sistema nervoso central. A serosite é uma característica comum dentre a ampla gama de manifestações em pacientes com LES. Cerca de 16% dos indivíduos com LES apresenta pleurite e/ou pericardite, mas raramente o derrame causa repercussões ventilatórias ou circulatórias. No entanto, serosite peritoneal apresentando ascite (chamada peritonite lúpica) é manifestação especialmente rara.³

Este estudo trata do caso de paciente com diagnóstico inicial de lúpus discoide que evoluiu com manifestações sistêmicas sob a forma de serosite crônica peritoneal e colite.

RELATO DE CASO

Mulher de 47 anos, branca, com queixa de aumento progressivo de volume abdominal, associado a astenia e dor abdominal em peso e difusa, com evolução de dois meses, mas com piora acentuada há uma semana. Negava qualquer padrão de irradiação da dor, associação com alimentação, disúria ou febre. Referia, ainda, perda ponderal de aproximadamente 7 kg nos últimos três meses, e diarreia aquosa em pequena quantidade, sem restos alimentares, sem muco, pus ou sangue há uma semana. À anamnese dirigida, relatava lúpus discoide diagnosticado há um ano sob tratamento com cloroquina, mas negava exacerbações recentes da doença

Recebido em 03/11/2010. Aprovado, após revisão, em 02/11/2011. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses.

Faculdade de Medicina, Centro Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas – PUC-Campinas.

1. Médico pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas – PUC-Campinas

2. Professora Titular de Clínica Médica e Coordenadora do Grupo de Estudo em Correlação Anatomoclínica (GECAC) na PUC-Campinas

3. Professor Titular de Reumatologia na PUC-Campinas

Correspondência para: Dr. Henrique Pott Junior. Av. Onze de Junho, 730/124 – Vila Clementino. CEP: 04041-002. São Paulo, SP, Brasil. E-mail: henriquepott@gmail.com

de base. A paciente negava etilismo e uso de drogas ilícitas, e referia tabagismo de meio maço de cigarros por dia durante 30 anos.

Ao exame físico, apresentava-se em regular estado geral, hipocorada, acianótica, anictérica, febril (37,5 °C), eupneica e emagrecida, sem alterações ao exame cardiovascular e respiratório. O abdome mostrava-se globoso, distendido e difusamente doloroso, sem massas palpáveis ou circulação colateral. Os sinais propedêuticos de ascite estavam presentes. Fígado e baço não palpáveis. O toque retal não evidenciou fezes, sangue ou massa na ampola retal. Nos membros inferiores havia edema discreto, bilateral, frio, depressível e indolor. Sistema osteoarticular sem alterações. Na pele havia manchas eritematovioláceas de aspecto rendilhado em tronco e dorso compatíveis com livedo reticular. Havia também eritema malar e lesões discoides difusas em tronco e membros.

A paciente não havia realizado exames laboratoriais prévios. Os exames laboratoriais iniciais na internação evidenciaram FAN 1:160 pontilhado fino, anti-Ro reagente, crioglobulinas e complemento sérico normais, anti-La, anti-DNA, anticardiolipina, anticoagulante lúpico, anti-SM, anti-RNP, anti-SCL 70 e anticentrômero não reagentes. Sorologias para HIV, hepatites virais e VDRL negativas. ALT, AST, GGT, LDH normais. Apresentava hemograma com anemia normocítica e normocrômica com Coombs direto negativo. Leucograma e plaquetas normais. Ureia normal com discreta elevação da creatinina (1,86 mg/dL). Proteinúria de 24 horas: 800 mg/24h; albumina sérica: 3,68–2,54–2,20 g/dL. Exame de fezes a fresco e coprocultura sem alterações. Exame de urina 1:25.000 hemácias e proteinúria +++.

A punção do líquido ascítico revelou contagem global de 135 leucócitos com diferencial de 94% de linfócitos, 3% de neutrófilos e 3% de eosinófilos, células mesoteliais frequentes, LDH de 136 U/L e amilase de 9 U/L. Pesquisa de células LE, bacterioscopia, BK e citologia oncológica foram negativos. Gradiente de Albumina Soro-Ascite (GASA) de 0,85.

Nos exames de imagem, a radiografia simples de tórax não mostrou alterações. A ultrassonografia de abdome revelou apenas ascite moderada sem qualquer outra alteração, e a ultrassonografia transvaginal não evidenciou alterações em útero e anexos. A tomografia computadorizada do abdome confirmou os achados ultrassonográficos e evidenciou espessamento discreto da parede colônica.

A esofagogastroduodenoscopia revelou pangastrite enantemática moderada e bulboduodenite leve, com teste da urease negativo. A colonoscopia revelou lesões enantemáticas em íleo terminal e cólon ascendente, sem sinais de sangramento.

Durante esse procedimento foi realizada biópsia, cujo anatomopatológico evidenciou ileíte crônica inespecífica moderada com áreas de erosão e colite crônica moderada ativa e ulcerada, com focos esparsos de criptite aguda.

A suspeita de LES baseou-se nos critérios estabelecidos pelo *American College of Rheumatology*:² exantema malar, lúpus discoide, fotosensibilidade, proteinúria persistente > 500 mg/dL, serosite e FAN. Foi introduzida prednisona 60 mg/dia e mantida cloroquina 250 mg/dia. A paciente evoluiu com melhora do estado geral, diminuição da circunferência abdominal e ganho ponderal, e iniciou seguimento ambulatorial.

Decorridos três meses do início do tratamento, a paciente encontra-se em acompanhamento ambulatorial, assintomática, sem ascite, com hábito intestinal regular de uma a duas vezes por dia, fezes pastosas sem sangramento, e ganhou 4 kg.

DISCUSSÃO

O LES é uma doença autoimune com manifestações clínicas que podem afetar qualquer órgão ou sistema.¹ A inflamação das membranas serosas da pleura e do pericárdio, apesar de inespecífica, é relativamente frequente, constituindo um dos 11 critérios do *American College of Rheumatology* para a classificação de LES.² A inflamação das membranas serosas, que incluem pericárdio, pleura e peritônio, pode levar a dor, acúmulo de fluidos, aderência e até mesmo fibrose.³ Em recente estudo prospectivo de 1.000 pacientes europeus com LES acompanhados por 10 anos, a frequência de serosite foi relatada em 16%.³ A serosite peritoneal apresentando ascite (chamada peritonite lúpica) é especialmente rara.⁴

O trato gastrointestinal pode estar acometido no LES.^{5,6} No entanto, as manifestações gastrointestinais são, na maioria das vezes, causadas por infecções ou reações adversas da medicação. Os sintomas relacionados à doença em si não são tão comuns como o envolvimento de outros órgãos, como na nefrite lúpica. Por outro lado, a incidência de manifestações gastrointestinais pode ser subestimada clinicamente, uma vez que algumas são inespecíficas e podem não haver sintomas abdominais.^{5,6}

A diarreia aguda é uma manifestação clínica comum a várias doenças. Suas causas podem ser agrupadas em duas categorias principais: infecciosas e não infecciosas. Mais de 90% dos casos de diarreia aguda são causadas por agentes infecciosos, e são frequentemente acompanhadas de vômitos, febre e dor abdominal. No caso apresentado, inicialmente a diarreia associada ao quadro de ascite não nos trouxe dúvidas

quanto a uma possível síndrome diarreica aguda, baixa, não invasiva e de etiologia infecciosa. Todavia, a ausência de melhora após 48 horas e a atividade vigente do LES motivaram uma investigação mais apurada. A ausência de alterações nos exames laboratoriais direcionou o diagnóstico de diarreia como manifestação do LES. Quando o acometimento gastrointestinal está associado à atividade do LES, as causas a serem consideradas são vasculite mesentérica e enteropatia perdedora de proteínas.^{5,6} A hipoproteinemia apresentada pela paciente pode ser justificada tanto pela proteinúria quanto pela enteropatia perdedora de proteínas. É possível, ainda, que o quadro intestinal tenha sido secundário à vasculite mesentérica, pois respondeu prontamente ao tratamento da doença de base.

Em um estudo de necropsias, constatou-se que 60%–70% dos pacientes com LES apresentavam peritonite, enquanto apenas cerca de 10% deles foram diagnosticados clinicamente.⁵ No caso apresentado, a paciente apresentou ascite moderada de início insidioso como manifestação inicial de LES. Na prática clínica, frente a um quadro de ascite visível como o desta paciente, o diagnóstico correto da causa da ascite é o primeiro passo essencial para o sucesso do tratamento. A ascite pode apresentar-se de forma aguda ou crônica, com ou sem dor, e isso pode ser causado basicamente por dois fatores: hipertensão do sistema porta ou doenças do peritônio. Esses fatores deflagram um processo mais amplo, cíclico, que justifica e perpetua o constante acúmulo de líquido abdominal. Afinal, esse processo resume-se à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, retenção de sódio e água, aumento do volume plasmático e extravasamento para o líquido ascítico.⁷

Não obstante, a abordagem diagnóstica específica é iniciada pela distinção entre esses dois fatores deflagradores por meio da paracentese diagnóstica. Assim, na hipertensão do sistema porta, a ascite é formada por um mecanismo que envolve apenas o aumento da pressão hidrostática vascular, resultando classicamente em um transudato, enquanto na lesão do tecido peritoneal (seja inflamatória ou neoplásica) há alteração da permeabilidade de seus vasos, originando um líquido exsudativo rico em proteínas.⁷

A ascite, ainda pouco compreendida, envolve provavelmente um mecanismo multifatorial. Sugerem-se dois fatores deflagradores: em um, os linfócitos B autorreativos produzem autoanticorpos que se ligam a antígenos circulantes, formando imunocomplexos que se depositam no peritônio, desencadeando uma reação inflamatória local; em outro, vasculite de vasos do peritônio ou da serosa de órgãos abdominais. Independente

do fator deflagrador, a ascite no LES é uma condição peritoneal, resultando classicamente em um exsudato.

A peritonite lúpica deve ser encarada como diagnóstico de exclusão, e exige extensa avaliação na busca de causas mais frequentes de ascite exsudativa, como carcinomatose peritoneal, mesotelioma primário, pseudomixoma peritoneal, carcinoma hepatocelular, peritonite tuberculosa, peritonite fúngica, peritonite associada ao HIV, síndrome nefrótica, enteropatia perdedora de proteína e desnutrição grave.⁷

O prognóstico da peritonite no LES é geralmente bom, caso o tratamento específico seja instituído oportunamente.^{3,4,8} Por ser uma doença com substrato etiopatogênico inflamatório, os esquemas terapêuticos existentes baseiam-se no uso de anti-inflamatórios não hormonais e corticosteroides.^{3,8,9} Embora a serosite lúpica normalmente responda aos anti-inflamatórios não hormonais ou ao tratamento com corticosteroides, casos refratários que levam ao acúmulo persistente de líquido na cavidade serosa foram relatados na literatura.³ Nesses casos, imunomoduladores ou imunossuppressores, bem como procedimentos cirúrgicos como a pleurodese e a fenestração pericárdica, podem ser necessários.^{3,9}

CONCLUSÕES

A serosite é uma característica comum no LES; enquanto a peritonite lúpica é mais rara, muito provavelmente por ser subestimada clinicamente. Ainda assim, a peritonite lúpica deve ser considerada como diagnóstico de exclusão, e requer extensa avaliação clínica em busca de causas alternativas de ascite exsudativa. O prognóstico é geralmente bom, e o tratamento baseia-se no uso de anti-inflamatórios não hormonais e corticosteroides, obtendo-se boa resposta. Para casos refratários, medidas alternativas individualizadas são indicadas.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358(9):929–39.
2. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25(11):1271–7.
3. Man BL, Mok CC. Serositis related to systemic lupus erythematosus: prevalence and outcome. *Lupus* 2005; 14(10):822–6.
4. Kaklamani P, Vayopoulos G, Stamatelos G, Dadinis G, Tsokos GC. Chronic lupus peritonitis with ascites. *Ann Rheum Dis* 1991; 50(3):176–7.

5. Takeno M, Ishigatsubo Y. Intestinal manifestations in systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 2006; 45(2):41–2.
6. Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2010; 16(24):2971–7.
7. Hou W, Sanyal AJ. Ascites: diagnosis and management. *Med Clin North Am* 2009; 93(4):801–17, vii.
8. Weinstein PJ, Noyer CM. Rapid onset of massive ascites as the initial presentation of systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(1):302–3.
9. Zhou QG, Yang XB, Hou FF, Zhang X. Successful treatment of massive ascites with intraperitoneal administration of a steroid in a case of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18(8):740–2.

Livedo reticular associado com anemia hemolítica autoimune: remissão prolongada induzida pelo transplante de células-tronco do sangue periférico com recaída após 10 anos e restauração dos níveis de hemoglobina por rituximabe

Eurípedes Ferreira¹, Andrezza Feitosa¹, Nelson Hamerschlak, PhD¹, Morton Aaron Scheinberg, PhD²

RESUMO

A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é uma doença na qual são produzidos anticorpos diretamente contra as glicoproteínas adsorvidas na superfície da membrana dos eritrócitos. Algumas medicações e outras associações têm sido implicadas. Descrevemos e discutimos um caso de livedo reticular associado à AHAI tratado com transplante de células-tronco de sangue periférico (TCTSP) e que entrou em total remissão por 10 anos. Após esse período, a paciente apresentou recaída, foi tratada com anticorpo anti-CD20 (rituximabe), e atualmente encontra-se em total remissão. O papel do TCTSP e o uso de rituximabe no tratamento de AHAI serão discutidos neste relato de caso.

Palavras-chave: transplante celular, anemia hemolítica autoimune, livedo reticular.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é uma doença na qual os pacientes produzem anticorpos antieritrócitos direcionados para as glicoproteínas de membrana adsorvidas na superfície dos eritrócitos. Sua etiopatologia ainda não foi completamente esclarecida. Medicamentos, infecções virais e associação com outras doenças autoimunes têm sido implicados. Os esteroides são o tratamento de primeira escolha, seguidos pela imunoglobulina intravenosa, em casos em que não há resposta e que o controle apenas pode ser obtido pela manutenção com corticosteroides em altas doses. Danazol, medicamentos citotóxicos e esplenectomia também já foram utilizados como tratamento alternativo.^{1,2}

Descrevemos e discutimos um caso de livedo reticular associado com AHAI que foi tratado com transplante de

células-tronco de sangue periférico (TCTSP) e entrou em completa remissão durante 10 anos. Depois desse período, houve recaída da paciente, que foi então tratada com o anticorpo anti-CD20 rituximabe, encontrando-se atualmente em completa remissão. A seguir serão discutidos os papéis do TCTSP e do rituximabe no tratamento da AHAI.

RELATO DE CASO

LKS, mulher, 67 anos, apresentou-se com livedo reticular bilateral nos membros inferiores e com anemia crônica. Em maio de 1994 foi estabelecido diagnóstico de anemia hemolítica imune reativa ao frio, realizado por métodos convencionais (bioquímica, testes imunológicos e avaliação da medula óssea). A paciente foi tratada com dexametasona 8 mg/dia por três meses consecutivos, seguido de prednisona 1 mg/kg

Recebido em 15/12/2010. Aprovado, após revisão, em 02/11/2011. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses. Hospital Israelita Albert Einstein.

1. Hematologista, Hospital Israelita Albert Einstein

2. Reumatologista e Internista, Hospital Israelita Albert Einstein

Correspondência para: Morton Aaron Scheinberg. Av. Albert Einstein, 627/ 701 – Morumbi. CEP: 05652-000. São Paulo, SP, Brasil. E-mail: morton@osite.com.br

de peso corporal. As lesões cutâneas desapareceram, e seus níveis de hemoglobina estabilizaram em torno de 10,0 g/dL. Devido à presença de efeitos colaterais graves, mudou-se para clorambucil (0,2 mg/kg/peso – 61 kg) em dezembro de 1994 até junho de 1995. Naquela ocasião, aumentou-se a dose de clorambucil para 12 mg/dia. Em setembro de 1995 a paciente foi internada em nosso hospital com pancitopenia significativa (talvez relacionada ao uso de clorambucil). A medula estava hipoplásica, com sinais morfológicos maculados de displasia. A paciente foi tratada com fator granulocítico e transfusões, com recuperação das séries leucocitária e plaquetária. No entanto, a hemoglobina permaneceu baixa, com sinais de hemólise ativa e presença de aglutininas frias. Realizou-se transplante de células-tronco autólogas por meio de mobilização com fator estimulador de colônias granulocitárias (G-CSF) e condicionamento com ciclofosfamida em alta dose (750 mg/m² a cada 12 horas durante quatro dias – dose total 6 g/m²). Também foram realizadas sessões simultâneas de plasmáfereze. A paciente recebeu alta dois meses depois do procedimento, e entre meados de 1996 e agosto de 2007 recebeu transfusões de sangue intermitentes. Essas transfusões podem refletir um cenário de remissão clínica tardia. A paciente retornou em agosto de 2007 apresentando sinais e sintomas de recaída com anemia, presença de aglutinina fria, artralgias e livedo reticular. O Coombs direto foi positivo, com presença de proteína monoclonal da classe de imunoglobulina G (IgG) na eletroforese. A tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome estava normal, sem que fosse detectada presença de linfadenopatia periférica. A biópsia de medula resultou negativa para infiltração de linfócitos.

Em agosto de 2007 foi iniciada terapêutica com rituximabe, quatro injeções semanais (375 mg/m²), tendo a paciente entrado em remissão. Em março de 2008 ela sofreu outra recidiva, recebeu novo curso de rituximabe e, subsequentemente, mais três ciclos utilizando o mesmo esquema prévio.

Depois da recaída, optou-se pelo uso de rituximabe em vez de iniciar a rotação antes da terapia com corticosteroides, imunoglobulina intravenosa (IGIV), tendo em vista o insucesso anterior. Um eventual fracasso de rituximabe poderia abrir a possibilidade de um segundo transplante de células-tronco, o que não foi descrito como necessário.

DISCUSSÃO

Desde 1996, foram publicados dados sugerindo que o TCTSP é uma opção para o tratamento de pacientes com doença autoimune grave que não obtiveram sucesso com a terapia convencional. Em 1999, Tyndall *et al.*³ publicaram os primeiros

resultados de um estudo prospectivo multicêntrico que recrutou 74 pacientes adultos consecutivos com doença autoimune grave tratados com TCTSP. Dos 60 pacientes disponíveis para avaliação depois do transplante, 40 exibiam evidente melhora da doença.⁴ Uma publicação subsequente do mesmo autor, 10 anos depois, descreve 700 pacientes padecendo de doença autoimune grave. Nessa série, 11 pacientes tinham AHAI, mas os resultados não foram relatados. Estudos posteriores do *National Institutes of Health* e registros do *European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation* informaram dados sobre citopenias autoimunes refratárias. O grupo americano teve 57% de resposta e nenhuma morte prematura. No grupo europeu houve sete casos; dois não eram TCTSP, mas alogênicos. Esses últimos entraram em remissão, enquanto no grupo de TCTSP apenas um paciente teve resposta transitória. Resumindo, os dados publicados até a presente data demonstram que aproximadamente metade dos pacientes obteve resposta completa, e o restante ficou dividido entre respostas parciais, ausência de resposta ou eventos adversos graves, inclusive morte.⁵ Ao que parece, nosso caso apresenta o maior período de acompanhamento já informado, e com base em nossas revisões, a remissão de um dos pacientes prolongou-se por mais de quatro anos. Desaparecimento, remissão e reaparecimento do livedo reticular com crioaglutinina indicam que, em vez de outras causas de livedo reticular (como úlceras isquêmicas ou acrocianose), aparentemente há uma relação com a presença de autoanticorpo.

A possibilidade de eliminar clones de linfócitos B autorreativos com o anticorpo monoclonal quimérico rituximabe fez com que esse tratamento fosse considerado atrativo para doenças autoimunes mediadas por anticorpo. Seu uso em pacientes com AHAI gerou crescente interesse, e a incidência de respostas tem sido alta na maioria das séries, inclusive também para outras imunocitopenias.⁶⁻¹¹ Ao ser estabelecido o diagnóstico, esse medicamento ainda não estava disponível – mas acreditamos que a resposta observada é a mais longa publicada na literatura. Praticamente todos os pacientes com citopenias imunes sofrem recaída depois de determinado período. Nossa paciente sofreu recaída depois de seis meses, quando então foi aplicado um novo curso de anti-CD20. Quando o transplante de células-tronco é bem-sucedido em tais casos, a remissão é, em geral, consideravelmente mais longa que após o uso de rituximabe. Vantagens e desvantagens dos dois procedimentos e comparações apropriadas poderiam advir de estudos comparativos diretos, que atualmente não estão disponíveis e provavelmente jamais estarão, levando em consideração o elevado índice de eventos adversos associados ao transplante.¹²⁻¹⁴

O local onde os clones autoimunes de linfócitos B podem se ocultar durante 12 anos, como em nosso caso, é objeto de intensa especulação. Dados muito recentes demonstram que com uma análise altamente sensível por citometria de fluxo é possível detectar linfócitos B clonais no sangue periférico até seis anos antes do surgimento da leucemia linfocítica crônica. É possível que técnicas similares em pacientes como a nossa possam chegar a resultados parecidos. Enquanto isso, permanece um mistério o local onde os linfócitos B autoimunes se ocultam (conforme foi recentemente sugerido por Vogt e Kyle).¹⁵

REFERENCES

REFERÊNCIAS

- Genty I, Michel M, Hermine O, Schaeffer A, Godeau B, Rochant H. Characteristics of autoimmune hemolytic anemia in adults: retrospective analysis of 83 cases. *Rev Med Interne* 2002; 23(11):901–9.
- van Laar JM, Tyndall A. Adult stem cells in the treatment of autoimmune diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(10):1187–93.
- Tyndall A, Millikan S. Bone marrow transplantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 1999; 13(4):719–35.
- Passweg J, Gratwohl A, Tyndall A. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disorders. *Curr Opin Hematol* 1999; 6(6):400–5.
- Seeliger S, Baumann M, Mohr M, Jürgens H, Frosch M, Vormoor J. Autologous peripheral blood stem cell transplantation and anti-B-cell directed immunotherapy for refractory auto-immune haemolytic anaemia. *Eur J Pediatr* 2001; 160(8):492–6.
- Gualandi F, Bruno B, Van Lint MT, Luchetti S, Uccelli A, Capello E *et al.* Autologous stem cell transplantation for severe autoimmune diseases: a 10-year experience. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1110:455–64.
- Scheinberg M, Hamerschlak N, Kutner JM, Ribeiro AA, Ferreira E, Goldenberg J *et al.* Rituximab in refractory autoimmune diseases: Brazilian experience with 29 patients (2002–2004). *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(1):65–9.
- Reale LD, Besa EC. Rituximab in autoimmune pancytopenia: a case report and review of literature. *Ann Hematol* 2007; 86(12):913–6.
- D’Arena G, Taylor RP, Cascavilla N, Lindorfer MA. Monoclonal antibodies: new therapeutic agents for autoimmune hemolytic anemia? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2008; 8(1):62–8.
- Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 2008; 141(2):149–69.
- Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, Viillard JF, Bonnotte B, Fain O *et al.* Efficacy and safety of rituximab in adults’ warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. *Am J Hematol* 2008. [epub ahead of print]
- Scheinberg P. Stem-cell transplantation for autoimmune diseases. *Cytotherapy* 2003; 5(3):243–51.
- Passweg JR. Haematopoietic stem cell transplantation for immune thrombopenia and other refractory autoimmune cytopenias. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004; 17(2):305–15.
- Passweg JR, Rabusin M. Hematopoietic stem cell transplantation for immune thrombocytopenia and other refractory autoimmune cytopenias. *Autoimmunity* 2008; 41(8):660–5.
- Vogt RF Jr, Kyle RA. The secret lives of monoclonal B cells. *New Engl J Med* 2009; 360(7):722–3.

Níveis séricos elevados de homocisteína em pacientes pediátricos com fenômeno de Raynaud primário

Stepan Kutilek, M.D., PhD¹, Vladimir Nemeč, M.D., PhD², Eva Bockayova, BSc³

RESUMO

Introdução: O fenômeno de Raynaud (FR) é uma isquemia acral recorrente resultante de resposta vasoespástica arterial anormal ao frio ou ao estresse emocional. A homocisteína, um aminoácido sulfurado, foi relacionada a doenças cardiovasculares e neurodegenerativas, *diabetes mellitus*, trombose e fragilidade óssea. Também foi relacionada à patogênese do FR, por terem sido observadas elevações nos níveis séricos de homocisteína (S-homocisteína) em pacientes com FR. **Objetivo:** Considerando que todas as publicações concernentes à S-homocisteína em casos de FR envolviam apenas pacientes adultos, o objetivo deste estudo foi avaliar a S-homocisteína em crianças e adolescentes com FR. **Métodos:** Foram recrutados 19 pacientes (dois meninos e 17 meninas; idade média $16,1 \pm 2,2$ DP) com FR primário. Como controles, foram recrutados 51 crianças e adolescentes (21 meninos e 30 meninas; idade média $15,1 \pm 1,8$ DP). **Resultados:** O nível de S-homocisteína estava significativamente mais elevado no grupo FR, em comparação com os controles ($11,2 \pm 2,4$ vs. $8,0 \pm 2,0$ $\mu\text{mol/L}$; $P = 0,00001$). Os níveis de S-homocisteína nos participantes com FR não dependeram da idade. **Conclusão:** Pacientes pediátricos com FR apresentam níveis elevados de S-homocisteína, sugerindo que a homocisteína desempenha papel importante no desenvolvimento da disfunção vascular, mesmo em pacientes muito jovens.

Palavras-chave: fenômeno de Raynaud, homocisteína, crianças.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

O fenômeno de Raynaud (FR) é uma isquemia acral paroxística e recorrente resultante de resposta vasoespástica arterial anormal ao frio ou ao estresse emocional.^{1,2} É categorizado como primário (p. ex., esclerodermia) ou secundário – neste último caso, em associação com uma doença subjacente, como lúpus eritematoso. É provável que o FR tenha origem na desregulação dos mecanismos de motilidade vascular, resultando em um desequilíbrio entre vasodilatação e vasoconstrição.^{1,2} A deficiência progressiva na capacidade de vasodilatação dos vasos é proposta como um mecanismo do FR, particularmente na esclerose sistêmica. Além disso, é evidente que a redução da fibrinólise e a intensificação das vias da coagulação contribuem para a disfunção vascular.¹⁻³ A homocisteína, um aminoácido sulfurado, foi relacionada a doenças cardiovasculares e degenerativas, *diabetes mellitus*, trombose e fragilidade óssea.⁴ Também foi relacionada à patogênese do FR, pois foram observados níveis séricos aumentados de homocisteína (S-homocisteína) em pacientes com FR.²⁻¹⁰ Até

agora, todas as publicações concernentes à S-homocisteína em FR envolveram apenas adultos. O objetivo primário deste estudo foi avaliar S-homocisteína em pacientes pediátricos com FR; o objetivo secundário foi buscar correlações entre S-homocisteína e a idade dos pacientes, duração da doença e níveis séricos de colesterol, respectivamente.

PACIENTES, MATERIAIS, MÉTODOS

Foram recrutados 19 pacientes (dois meninos e 17 meninas entre 12–20 anos, idade média $16,1 \pm 2,2$ DP) com FR primário. Os pacientes sofriram de FR há 0,5–9 anos (média $1,5 \pm 2,0$ anos). Sete pacientes (37%) foram tratados com isradipina oral. O grupo-controle era formado por 51 crianças e adolescentes (21 meninos e 30 meninas) com idades entre 12–20 anos (média $15,1 \pm 1,8$ DP), saudáveis, ou que não padeciam de inflamação aguda ou crônica, transtornos autoimunes, inclusive doenças reumáticas, transtornos musculoesqueléticos, doença intestinal inflamatória, *diabetes mellitus*, hipercolesterolemia, epilepsia e

Recebido em 15/03/2011. Aprovado, após revisão, em 02/11/2011. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses.

Departamento de Pediatria, Hospital Pardubice e Faculdade de Estudos da Saúde, Universidade de Pardubice, República Tcheca.

1. Professor-Associado de Pediatria, Departamento de Pediatria, Hospital Pardubice e Faculdade de Estudos da Saúde, Universidade de Pardubice, República Tcheca

2. Chefe do Departamento de Pediatria, Hospital Pardubice e Faculdade de Estudos da Saúde, Universidade de Pardubice, República Tcheca

3. Enfermeira Registrada, BSc – Enfermeira de Reumatologia

Correspondência para: Stepan Kutilek. Kyjevská 44. 532 03 Pardubice. Czech Republic. Fone: +42 0723883368. E-mail: stepan.kutilek@nemocnice-pardubice.cz

insuficiência renal crônica, e com história pessoal negativa para trombose e/ou tromboembolia. Em total concordância com a Declaração de Helsinque, obteve-se consentimento informado de todos os pacientes participantes no estudo e/ou de seus representantes locais antes dos procedimentos apresentados. Todos os participantes investigados estavam em uma dieta comum na Europa Central, que consistia principalmente de carnes e carboidratos. Nenhum dos participantes estava em dieta pobre em vitamina B, nem recebendo doses de vitamina B excedendo as quantidades diárias recomendadas. Foi realizada e analisada capilaroscopia na prega ungueal em todos os pacientes com FR. Também foi realizada fotopletismografia dos dedos da mão com o uso de um oxímetro de pulso em 18 pacientes com FR, antes e depois da imersão em água a 10 °C durante 10 minutos. Subsequentemente, as curvas foram analisadas. Fatores antinucleares (FANs) foram avaliados em 18 pacientes com FR. O nível de S-homocisteína em jejum foi avaliado por quimioluminescência (sistema de imunotestes Immulite 2500, Siemens Healthcare Diagnostics, Alemanha) e expressado em $\mu\text{mol/L}$. Os níveis séricos de colesterol nos pacientes com FR foram analisados e expressados em mmol/L . Foram calculados os valores das médias e desvios-padrão (DP). Utilizou-se o teste *t* não pareado para calcular as diferenças entre grupos. Também foi realizada a análise de correlação para comparar a relação entre idade e duração da doença, e níveis de S-colesterol e S-homocisteína, respectivamente. Para todos os resultados determinou-se $P < 0,05$ para significado estatístico.

RESULTADOS

A capilaroscopia na prega ungueal estava anormal em dois pacientes com FR (10,5%). Inicialmente, a fotopletismografia estava normal em 18 pacientes examinados; subsequentemente, a técnica revelou curvas patológicas em quatro pacientes (21%) após imersão em água gelada. As determinações de FANs foram negativas em oito pacientes com FR (44%), enquanto nos 10 participantes restantes esses valores situavam-se na faixa de 1:40 a 1:5120 (média 1:588). O nível de S-homocisteína estava significativamente mais elevado no grupo de FR em comparação com os controles (Tabela 1). No grupo-controle, os níveis de S-homocisteína não diferiram entre meninos e meninas ($P = 0,56$).

O nível sérico de colesterol no grupo FR estava na faixa fisiológica de 3,2–5,7 mmol/L (média \pm DP 4,3 \pm 0,7).

Não observou-se correlação significativa entre os valores de S-homocisteína e idade no grupo de FR nem no grupo-controle ($R = 0,11$ nos dois grupos). Também não houve correlação entre os níveis de S-homocisteína e duração da doença, nem entre S-homocisteína e colesterol sérico ($r = 0,12$ e $r = 0,01$, respectivamente).

Tabela 1

Características dos participantes e resultados para S-homocisteína

Parâmetro	Grupo-controle (n = 51)	FR (n = 19)	P
Idade (anos)			0,1
variação	12–20	12–20	
média \pm DP	15,1 \pm 1,8	16,1 \pm 2,2	
S-homocisteína ($\mu\text{mol/L}$)			0,00001
variação	2,0–13,6	5,9–14,6	
média \pm DP	8,0 \pm 2,0	11,2 \pm 2,4	

FR = fenômeno de Raynaud; S-homocisteína = homocisteína sérica.
DP = desvio-padrão.

DISCUSSÃO

Os estudos anteriores concentravam-se principalmente na S-homocisteína em pacientes adultos com FR primário e secundário. A S-homocisteína estava mais alta em pacientes com FR em comparação com controles saudáveis.^{5–7} Níveis mais altos de S-homocisteína também foram observados em pacientes com FR secundários em casos de lúpus eritematoso,⁸ esclerodermia^{3,5} ou doença renal em estágio terminal.⁹ Pacientes com FR primário exibiam níveis plasmáticos de folato significativamente mais baixos, em comparação com pacientes com FR secundário.⁵ Ressalte-se ainda que foram observados níveis mais altos de fator de von Willebrand em pacientes com FR e com doença renal em estágio terminal.⁹ Em outro estudo, pacientes com FR e esclerose sistêmica tiveram concentrações mais altas de S-homocisteína e fator de von Willebrand em comparação com os controles.¹⁰ Os níveis médios de S-homocisteína nos pacientes adultos com FR estavam, na maioria dos casos, acima dos 10 $\mu\text{mol/L}$, enquanto no grupo-controle esses níveis situavam-se na faixa de 5–8 $\mu\text{mol/L}$,^{5,7,8} um resultado muito parecido com os encontrados em nossa pesquisa. No presente estudo não houve avaliação radiológica. Também não foram avaliados os genótipos de metileno-tetraidrofolato redutase (MTHFR), nem os níveis de vitamina B ou folato – essas são as limitações deste artigo. Nos participantes deste artigo na faixa etária entre 12 e 20 anos, os níveis de S-homocisteína não tiveram relação com a idade, independentemente da presença de FR. Esse achado está de acordo com observações prévias, nas quais encontrou-se estreita relação entre S-homocisteína e idade em crianças mais jovens ou em adultos, mas não em adolescentes.¹¹ Em nossos pacientes, os níveis de S-colesterol estavam dentro da faixa normal. Além disso, não foi observada qualquer relação entre S-homocisteína e duração da doença ou S-colesterol, respectivamente. Os achados da capilaroscopia na prega ungueal e da fotopletismografia pós-imersão não foram homogêneos em nossos pacientes; pode-se supor que

esses resultados tenham relação com a gravidade do FR. Os variados títulos de FANs poderiam ilustrar a heterogeneidade do FR primário, mesmo na ausência de doença subjacente evidente. O envolvimento da homocisteína na patogênese do FR ainda permanece obscuro; foi proposta uma possível associação entre hiper-homocisteinemia e lesão endotelial. Hiper-homocisteinemia foi associada a alterações na morfologia vascular, perda da função antitrombótica endotelial e indução de um ambiente pró-coagulante.⁴ Quase todas as formas conhecidas de dano ou lesão decorrem do estresse oxidativo mediado pela homocisteína. Foi proposto que a homocisteína poderia influenciar a lesão endotelial e as modificações nos mediadores circulatórios da angiogênese.² Em conclusão, mesmo pacientes pediátricos com FR exibem níveis mais altos de S-homocisteína. Isso sugere que a homocisteína desempenha papel importante no desenvolvimento da disfunção vascular, mesmo em indivíduos muito jovens.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

- Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(5):587-96.
- Lazzerini PE, Capecchi PL, Bisogno S, Cozzalupi M, Rossi PC, Pasini FL. Homocysteine and Raynaud's phenomenon: a review. *Autoimmun Rev* 2010; 9(3):181-7.
- Kahaleh MB. Raynaud phenomenon and the vascular disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16(6):718-22.
- Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J *et al.*. DACH-LIGA Homocystein e.V. DACH-LIGA homocystein (German, Austrian and Swiss homocysteine society): Consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41(11):1392-403.
- Levy Y, George J, Langevitz P, Harats D, Doolman R, Sela BA *et al.*. Elevated homocysteine levels in patients with Raynaud's syndrome. *J Rheumatol* 1999; 26(11):2383-5.
- Danese S, Candelli M, Gasbarrini A. Elevated homocysteine levels in patients with Raynaud's syndrome. *J Rheumatol* 2000; 27(8):2051.
- al-Awami M, Schillinger M, Maca T, Gschwandtner M, Bieglmayer C, Wagner O *et al.* Homocysteine levels in patients with Raynaud's phenomenon. *Vasa* 2002; 31(2):87-90.
- Cheng TT, Chiu CK. Elevated homocysteine levels in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2002; 21(3):251-4.
- Czupryniak A, Kałużyńska A, Nowicki M, Wiecek B, Bald E, Owczarek D. Raynaud's phenomenon and endothelial dysfunction in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis. *Kidney Blood Press Res* 2005; 28(1):27-31.
- Marasini B, Casari S, Bestetti A, Maioli C, Cugno M, Zeni S *et al.* Homocysteine concentration in primary and systemic sclerosis associated Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 2000; 27(11):2621-3.
- Yaman H, Akgul EO, Kurt YG, Cakir E, Gocgeldi E, Kunak ZI *et al.* Plasma total homocysteine concentrations in a Turkish population sample. *Acta Cardiol* 2009; 64(2):247-51.