



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE – UFCG
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA – UAM

POLICONDRITE RECIDIVANTE: REVISÃO SISTEMÁTICA E RELATO DE CASO

**CAMILA MARIA FORMIGA DANTAS
NICOLE RAMALHO DE FREITAS**

CAMPINA GRANDE - PB

2018

**CAMILA MARIA FORMIGA DANTAS
NICOLE RAMALHO DE FREITAS**

POLICONDRITE RECIDIVANTE: REVISÃO SISTEMÁTICA E RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso de
Graduação em Medicina da Universidade
Federal de Campina Grande.

Orientador: Prof. Ms. Marcus Ivanovith
Fernandes

CAMPINA GRANDE - PB
2018

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

D192p

Dantas, Camila Maria Formiga.

Policondrite Recidivante: revisão sistemática e relato de caso / Camila Maria Formiga Dantas, Nicole Ramalho de Freitas – Campina Grande, 2018.

80f.; il; qd; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2018.

Orientador: Marcus Ivanovith Fernandes, Ms.

1.Policondrite recidivante. 2.Tocilizumabe. I.Freitas, Nicole Ramalho de. II.Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 616-002(043.3)



ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina da UAMED/CCBS/UFCG

Às 7:30h horas do dia 13/12/2018, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado: Polissonografia Residuoventil: Revisão bibliográfica e relato de caso.

de autoria dos discentes:

Caroline Maria Ferraz de Azevedo

Nicole Romalho de Freitas

sendo orientado(s) por:

Marcos Lacerda de Azevedo

e coorientado por:

Estiveram presentes os seguintes componentes da Banca Examinadora:

Marcos Lacerda de Azevedo

Wilson Ruy de Azevedo

Evânio Claudino Buerogede Figueiredo

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora sorteou o aluno:

Caroline Maria Ferraz de Azevedo

passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 25 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu APROVAR o trabalho, conferindo a nota final de 10,0. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 13/Dezembro/2018

Orientador

Marcos Lacerda de Azevedo

Titular 1

Deborah Rose Galvão Dantas

Titular 2

Evânio Claudino Buerogede Figueiredo

Suplente

Saudosamente, ao meu avô, José Dantas Pinheiro, médico abnegado, símbolo de doação sem limites aos filhos de sua amada São João do Rio do Peixe.

À Nerice, minha Neném, flor no árido sertão, de colo farto e abraço de mãe, cuja vida dedicou, intensamente, a mim e aos meus irmãos.

Com afeto, à paciente deste relato, pela bravura quando ainda tão jovem. Implicitamente, falou-nos sobre esperança e fé.

Camila Maria Formiga Dantas

Aos meus avós maternos, Severina e José, que, apesar da ausência de diploma em Medicina, exerceram com louvor o saber médico de cuidar em sua pequena São Bento.

A minha vovó Gercina, que com sua dedicação incansável às salas de aula, ensinou-me que o caminho da educação, apesar de árduo, é extremamente gratificante.

AGRADECIMENTOS

A Deus e à Nossa Senhora, por iluminarem meus caminhos e permitirem-me vivenciar a Medicina,

Aos meus pais e aos meus três irmãos, minha fortaleza, pela crença inabalável em mim,

Ao meu amor, Ítalo Emmanuel Lima Ferreira, por se doar por completo aos nossos sonhos.

Camila Maria Formiga Dantas

Aos meus pais, meu alicerce, pelo apoio incondicional e pela confiança inexorável depositada em mim,

Aos meus familiares e amigos, por compreenderem minha ausência e por sempre vibrarem com minhas conquistas,

Ao meu amor, Emanuel, por ser fonte de força, fé e carinho em minha vida.

Nicole Ramalho de Freitas

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Marcus Ivanovith Fernandes, pela gentileza e solicitude admiráveis, além de por toda a confiança nos concedida,

À Prof^a. Evânia Claudino Queiroga de Figueiredo, por ser referência irretocável, pessoal e profissionalmente,

À Prof^a Deborah Rose Galvão Dantas, por sua dedicação e verdadeira paixão por esta instituição e pelos que por suas mãos são moldados,

À Dra. Maria Nelice Medeiros Silva, por ser personificação do carinho e da alegria, além de exemplo de entrega completa aos seus pequenos,

Aos pacientes que nos ensinaram sobre a vida e fizeram-nos entender sobre a enorme distância entre receber um título e o ser médico.

Camila Maria Formiga Dantas

Nicole Ramalho de Freitas

Das utopias

*Se as coisas são inatingíveis...ora!
Não é motivo para não querê-las...
Que tristes os caminhos, se não fora
A presença distante das estrelas!*

Mário Quintana

*De tudo ficaram três coisas
A certeza de que estamos começando
A certeza de que é preciso continuar
A certeza de que podemos ser interrompidos
Antes de terminar
Façamos da interrupção um caminho novo
Da queda, um passo de dança
Do medo, uma escada
Do sonho, uma ponte
Da procura, um encontro!*

Fernando Sabino

RESUMO

A policondrite recidivante (PR) é uma doença autoimune sistêmica rara, incomum na infância e na adolescência, caracterizada por episódios recorrentes de inflamação dos tecidos cartilaginosa e dos ricos em proteoglicanos. O objetivo deste estudo é descrever, através de relato de caso e de revisão sistemática de 24 publicações entre 1998 e 2018, o perfil epidemiológico, as manifestações clínicas e o manejo terapêutico na PR. Trata-se, o relato, de estudo descritivo, individualizado, observacional e transversal, a partir de dados coletados de prontuário médico de paciente com epidemiologia atípica e com apresentação clínica refratária, com controle da atividade e da progressão da doença apenas após uso de agente biológico. A revisão selecionou 24 artigos viáveis a partir dos critérios de inclusão e de exclusão pré-definidos e da equação de descritores “Polychondritis Relapsing” *AND* “Tocilizumab” na base de dados PubMed (Serviço da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos) e, “Polychondritis Relapsing” *OR* “Tocilizumab” na LILACS (Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe), totalizando 21 relatos de casos, uma série de casos e duas coortes. A amostra variou de acordo com as informações disponíveis em cada estudo. Houve predomínio do sexo feminino, de brancas, com idade média de instalação da doença de 41,2 anos e intervalo até o diagnóstico variável, de menos de um mês a 25 anos. O acometimento auricular, observado em 96,7% dos casos, correspondeu ao conjunto de sinais clínicos mais frequentes, seguido do articular, em 86,7%, e do nasal, em 56,7%. O FAN-HEp2 (fator antinuclear de células epiteliais tipo II) e o anti-colágeno II foram reagentes em 42,8% e 20% dos submetidos a esta análise, respectivamente. A biópsia foi realizada em 15,8% dos casos, a maioria na região auricular. A dislipidemia foi a comorbidade mais prevalente. Instituiu-se a corticoterapia oral como tratamento de primeira linha em 90,5% dos pacientes, isolada ou em associação a DMARDS (drogas anti-reumáticas modificadoras de doença), com taxa de falha de 57,1%. Houve necessidade de uso de biológicos em 28,5% dos casos dos relatos. Evoluíram com desfechos clínicos favoráveis 80,9%. Registrou-se um óbito, atribuído à má adesão terapêutica. De todos os agentes biológicos utilizados nos pacientes da série de casos e de uma das coortes, o anti-TNF foi o mais empregado (78%). O

tocilizumabe se destacou como alternativa terapêutica em casos refratários e com envolvimento laringotraqueal. A condução do caso relatado foi compatível com a maioria dos estudos e contribui para o acervo da literatura sobre o tema, visto que não há diretrizes baseadas em evidências para o tratamento da PR. Associada à revisão sistemática, ratifica a importância do diagnóstico precoce e de novas alternativas terapêuticas.

Descritores: Policondite recidivante; Tocilizumabe.

ABSTRACT

Relapsing polychondritis (RP) is a rare systemic autoimmune disease, uncommon in childhood and adolescence and characterized by recurrent episodes of cartilaginous and proteoglycan-rich tissue inflammation. The objective of this study is to describe, through a case report and systematic review of 24 publications between 1998 and 2018, the epidemiological profile, clinical manifestations and therapeutic management in RP. This is a descriptive, individualized, observational and transverse study, based on data collected from the medical records of a patient with atypical epidemiology and clinical presentation of RP refractory to the usual therapy, with control of the activity and progression of the disease only after use biological agent. The review selected 24 viable articles from the pre-defined inclusion and exclusion criteria and from the descriptive equation "Polychondritis Relapsing" AND "Tocilizumab" in PubMed database (United States National Library of Medicine) and "Polychondritis Relapsing" OR "Tocilizumab" in LILACS (Scientific and Technical Literature of Latin America and the Caribbean), totaling 21 case reports, a series of cases and two cohorts. The sample varied according to the information available in each study. There was a predominance of females, whites, with mean age of onset of the disease of 41.2 years and interval for diagnosis varying from less than one month to 25 years. Ear involvement corresponded to the most frequent clinical signs, observed in 96.7% of the cases, followed by the joint, in 86.7% and the nasal, in 56.7%. FAN-HEp2 (antinuclear epithelial cell type II factor) and anti-collagen II were reagents in 42.8% and 20% of those submitted to this analysis, respectively. The biopsy was performed in 15.8% of cases, most in the ear region. Dyslipidemia was the most prevalent comorbidity. Oral corticosteroids were used as first-line treatment in 90.5% of the patients, alone or in combination with DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs), with a failure rate of 57.1%. There was a need for the use of biological in 28.5% of the cases reports. A total of 80.9% developed favorable clinical outcomes and one death was attributed to failure of therapeutic adherence. Of all the biological agents used in patients in the case series and one of the cohorts, anti-TNF α was the most used (78%). Tocilizumab was highlighted as a therapeutic alternative in cases of refractory RP and with laryngotracheal involvement. The conduct of the case reported was compatible with most studies and contributes to the literature on the subject, since there are no evidence-based guidelines for the treatment of RP. Associated with the systematic review, ratifies the importance of early diagnosis and new therapeutic alternatives.

Keywords: Polychondritis relapsing; Tocilizumabe.

LISTA DE ABREVIATURAS

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroidais
ABT – Abatacept
ANK – Anakinra
c-ANCA – Anticorpo anti-citoplasma de neutrófilo
CE – Corticosteroides
DII – Doença inflamatória intestinal
DMARDS – Drogas anti-reumáticas modificadoras de doença
FAN – Fator anti-nuclear
GW – Granulomatose de Wergner
HLA – Antígeno leucocitário humano
HUAC – Hospital Universitário Alcides Carneiro
IFX – Infliximabe
IL-1 – Interleucina-1
IL-6 – Interleucina-6
LILACS – Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe
MAGIC – Mouth And Genital ulcers with Inflamed Cartilage
MTX – Metotrexato
PCR – Proteína C reativa
PR – Policondrite recidivante
PubMed – Serviço da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos
RA – Regurgitação aórtica
RM – Regurgitação mitral
RMN – Ressonância magnética
RPDAI – Índice de Atividade de Doença Policondrite Recidivante
RTX – Rituximabe
SMD – Síndrome mielodisplásica
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCZ – Tocilizumabe
TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa
UFCG – Universidade Federal de Campina Grande
VHS – Velocidade de hemossedimentação

LISTA DE QUADROS, TABELAS e FIGURAS

Quadro 1. Critérios diagnósticos de policondrite recidivante propostos por McAdam et al., 1976.....	20
Quadro 2. Critérios diagnósticos de policondrite recidivante atualizados por Damiani e Levine et al., 1979.....	20
Quadro 3. Critérios diagnósticos de policondrite recidivante reformulados por Michet et al., 1986.....	21
Quadro 4. Índice de atividade de doença da policondrite recidivante proposto por Arnaud et al., 2012.....	30
Tabela 1. Características dos estudos da revisão sistemática.....	41
Tabela 2. Características epidemiológicas dos artigos selecionados.....	43
Tabela 3. Características clínico-laboratoriais e sobre método diagnóstico por biópsia dos artigos selecionados.....	48
Tabela 4. Características da terapêutica instituída nos relatos de casos selecionados.....	51
Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos.....	40
Figura 2. Deformidades nasal e auricular.....	55

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE QUADROS, TABELAS E FIGURAS

1.	INTRODUÇÃO.....	13
2.	JUSTIFICATIVA.....	15
3.	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	16
3.1.	Histórico e epidemiologia.....	16
3.2.	Fisiopatogenia.....	16
3.3.	Diagnóstico.....	18
3.4.	Acometimento condral.....	22
3.5.	Acometimento articular.....	24
3.6.	Acometimento ocular.....	24
3.7.	Acometimento neurológico.....	25
3.8.	Acometimento renal.....	26
3.9.	Acometimento cardiovascular.....	26
3.10.	Acometimento cutâneo.....	27
3.11.	Doenças associadas.....	28
3.12.	Instrumentos de avaliação da atividade de doença.....	29
3.13.	Tratamento.....	29
3.14.	Prognóstico.....	32
4.	OBJETIVOS.....	33
4.1.	Objetivos gerais.....	33
4.2.	Objetivos específicos.....	33
5.	MATERIAL E MÉTODOS.....	34
5.1.	Revisão sistemática.....	34
5.1.1.	Desenho do estudo.....	34
5.1.2.	Busca e seleção de artigos.....	34
5.1.3.	CrITÉrios de inclusão.....	34

5.1.4. Critérios de exclusão.....	35
5.1.5. Extração de dados.....	35
5.2. Relato de caso.....	35
5.2.1. Desenho do estudo.....	35
5.2.2. Extração de dados.....	35
5.2.3. Aspectos éticos.....	36
5.3. Local do estudo.....	36
5.4. Período do estudo.....	36
5.5. Coleta de Dados.....	37
5.6. Processamento de dados e análise estatística.....	37
5.7. Conflito de interesses.....	38
6. RESULTADOS.....	39
7. DISCUSSÃO.....	56
8. CONCLUSÕES.....	68
REFERÊNCIAS.....	70
APÊNDICE.....	78
ANEXOS.....	80

1. INTRODUÇÃO

A policondrite recidivante (PR) é uma afecção sistêmica rara, imunomediada e caracterizada por episódios recorrentes de inflamação de tecidos cartilagosos e ricos em proteoglicanos, resultando em deformação anatômica progressiva e comprometimento funcional das estruturas envolvidas. Em 1923, Jaksch-Wartenhorst descreveu, pela primeira vez, a doença com o termo de “policondropatia”, sendo a expressão “policondrite recidivante” introduzido por Pearson et al. em 1960, para destacar o curso intermitente e peculiar da patologia, observado em 12 pacientes (CANTARINI et al., 2014; BRITO et al., 2012).

Todas as faixas etárias podem ser acometidas, com maior incidência em torno da quarta e da quinta décadas de vida, sendo incomum na infância e na adolescência. Afeta todos os grupos étnicos, com variabilidade na apresentação clínica entre populações caucasianas e asiáticas. Apresenta frequência semelhante em ambos os sexos, embora exista relato de leve preponderância feminina (BORGIA et al., 2018; CAVALCANTI et al., 2007).

Os diversos mecanismos imunológicos envolvidos requerem mais estudos para que sejam totalmente esclarecidos. Por ser avascular, acredita-se que o tecido cartilaginoso não tem seus autoantígenos da matriz reconhecidos pelo sistema imunológico, havendo exposição dos mesmos quando ocorrem lesões quaisquer a esse tecido. Dessa forma, desencadeia-se uma resposta autoimune, potencialmente grave (ARNAUD et al., 2014; DE CARVALHO et al., 2011).

Ela afeta a cartilagem elástica dos pavilhões auriculares e do nariz em 80% dos casos, além da cartilagem hialina das articulações periféricas, da fibrocartilagem vertebral e da cartilagem laringo-traqueo-brônquica, bem como estruturas ricas em proteoglicanos do olho, do ouvido interno, do coração e dos vasos sanguíneos (YANG et al., 2013; PINTO et al., 2006).

Seu início, muitas vezes insidioso, com crise inflamatória dolorosa aguda seguida de remissão espontânea de duração variável, acrescido da natureza pleomórfica da doença, com sintomas inespecíficos no início, podem dificultar o diagnóstico em um estágio inicial. Consequências disso são o atraso terapêutico, com o aumento do risco de sequelas permanentes ou letais, além da exposição a

diversos esquemas medicamentosos à qual os pacientes se submetem durante o período em que permanecem sem o diagnóstico definitivo (BORGIA et al., 2018).

A associação com outros distúrbios autoimunes é encontrada em 30% de todos os pacientes adultos com PR, sendo a artrite reumatoide a mais comum. Além dela, o lúpus eritematoso sistêmico, vasculites primárias, psoríase, síndromes mielodisplásicas (SMD), doenças inflamatórias intestinais (DII) e colangite biliar primária, entre outras, podem coexistir, sendo o prognóstico muitas vezes associado à doença relacionada (BORGIA et al., 2018; DE CARVALHO et al., 2011).

Não há diretrizes baseadas em evidências para o seu tratamento. O objetivo da terapia é o controle da crise inflamatória e a supressão, a longo prazo, dos mecanismos patogênicos imunomediados. Ela inclui o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), corticosteroides (CE) sistêmicos, outros imunossupressores clássicos e, mais recentemente, agentes biológicos (BORGIA et al., 2018; MOULIS et al., 2018). Dentre os últimos, destaca-se o papel promissor do tocilizumabe (TCZ), um anticorpo monoclonal humano anti-receptor de interleucina-6 (IL-6), em casos graves e refratários de PR (KALY et al., 2012; ALTEN et al., 2013).

2. JUSTIFICATIVA

No Brasil e em todo o mundo, ainda há escassez de estudos sobre a PR, principalmente, no que se refere à fisiopatogenia e à terapêutica dos pacientes acometidos por essa doença. Uma terapia padronizada e baseada em evidências ainda não foi estabelecida. O manejo clínico atual é amplamente empírico, baseado em relatos de casos e nas poucas séries de centro único, sendo difícil estimar, por exemplo, a efetividade de agentes biológicos em seu tratamento.

A presente discussão de um relato de caso de paciente atendida em hospital terciário com diagnóstico de PR, associada à revisão sistemática sobre o tema, possuem como propósitos a descrição dos perfis epidemiológico e clínico, bem como da conduta terapêutica habitualmente instituída para a remissão da atividade de doença e das comorbidades eventualmente sobrepostas. Além disso, destaca-se a importância de novas terapias, apresentando-se os agentes biológicos, em especial, o TCZ, como possibilidades para um melhor desfecho clínico nos casos de PR refratária. Busca-se, desse modo, diagnóstico e manejo terapêutico precoces a fim de reduzir a morbimortalidade destes pacientes, bem como ênfase na necessidade de uma atenção clínica integral, transdisciplinar e multiprofissional.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1. Histórico e epidemiologia

A PR foi inicialmente descrita por Jaksch-Wartenhorst, em 1923. O autor considerou a afecção como uma condição degenerativa da cartilagem e a designou de policondropatia. Pearson et al. introduziram o termo policondrite recidivante em 1960. Após a revisão de alguns casos, os autores notaram que a doença apresentava natureza episódica e que, após a recidiva inflamatória, a cartilagem era substituída por tecido conjuntivo fibroso. Em 1976, Mc Adam e colaboradores estabeleceram seus critérios diagnósticos, modificados, posteriormente, por Damiani et al. (1979) e Michet et al. (1986) (BRITO et al., 2012; AZEVEDO et al., 2015; SILVARIÑO et al., 2009).

A epidemiologia detalhada da PR permanece indeterminada. Trata-se de uma entidade rara, com maior incidência anual registrada de 3,5 casos por um milhão de habitantes. Acomete pacientes em todas as idades, porém o início da doença, normalmente, ocorre na quarta e quinta décadas de vida. Afeta todos os grupos étnicos, embora existam poucas publicações sobre populações não caucasianas. Parece ocorrer com igual frequência entre homens e mulheres. Não há evidências para apoiar o papel dos fatores geográficos e nenhuma associação familiar foi encontrada (AZEVEDO et al., 2015; PALLO et al., 2017; DE BARROS et al., 2010; RESTREPO et al., 2007).

3.2. Fisiopatogenia

São três os tipos de cartilagem distribuídos por diferentes regiões do corpo humano: a hialina, a elástica e a fibrocartilaginosa. Cada um deles apresenta composição distinta em sua matriz intercelular. Esta consiste em várias proporções de fibras colágenas e elásticas entrelaçadas em uma substância fundamental composta de sulfato hialurônico, condroitina e queratina, assim como de matrilina-1 – proteína presente apenas nas cartilagens nasal, auricular, costochondral e laringo-traqueo-brônquica, além de na medula óssea, rim e vasos sanguíneos –, entre muitas outras moléculas que desempenham um papel fundamental na homeostase da cartilagem (ARNAUD et al., 2014; HANSSON et al., 2004).

A patogênese da PR ainda não é claramente conhecida. A predisposição genética é sugerida pela associação com o antígeno leucocitário humano HLA-DR4, enquanto existe uma associação negativa entre a gravidade do envolvimento de órgãos e a presença do HLA-DR6 (LANG et al., 1993; ZEUNER et al., 1997; MATHIAN et al., 2016; BORGIA et al., 2018). Há evidências de surgimento de autoimunidade específica, tanto humoral como celular, contra componentes da matriz cartilaginosa, tais como o colágeno tipo II, IX, XI e matrilina-1 (BUCKNER et al., 2002; ARNAUD et al., 2014).

O colágeno tipo II representa 95% do conteúdo total de colágeno da cartilagem e pode corresponder a um alvo primário da resposta autoimune. Além dos já mencionados, também as proteínas da matriz oligomérica da cartilagem são alvos conhecidos. No geral, costuma-se haver uma correlação positiva entre os títulos séricos de anticorpos circulantes e a gravidade da doença. Muitas citocinas também podem estar envolvidas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 (IL-1) e IL-6 (ELOURIMI et al., 2017; KALY et al., 2012).

Acredita-se que agentes infecciosos, mimetismos antigênicos e/ou agressões mecânicas e químicas possam causar degradação proteica com consequente exposição de antígenos da cartilagem, desencadeando resposta imunoinflamatória nos indivíduos geneticamente predispostos (LAHMER et al., 2010; DE CARVALHO et al., 2011; BRITO et al., 2012).

As lesões precoces de PR parecem ser caracterizadas por infiltrado pleomórfico com várias proporções de linfócitos – principalmente células T CD4 - , macrófagos, neutrófilos e plasmócitos no pericôndrio, enquanto a cartilagem é poupada nesta fase inicial. Conforme a doença progride, ela é invadida por células inflamatórias. Nessa fase, as enzimas proteolíticas, como a metaloproteinase de matriz-3 e as catepsinas K e L, são altamente expressas e os condrócitos são circundados por lisossomos (STABLER et al., 2004; ARNAUD et al., 2014).

Com a progressiva destruição, perde-se a basofilia característica do tecido cartilaginoso à medida que os glicosaminoglicanos são degradados. As fibras elásticas e colágenas são desorganizadas e fragmentadas. A matriz, então, é substituída por um tecido conjuntivo fibroso (BRITO et al., 2012; ARNAUD et al., 2014). Macroscopicamente, o comprometimento cartilaginoso pode ser

evidenciado pelo desenvolvimento de orelhas em couve-flor, deformidade de nariz em sela e colapso das vias aéreas (MATHIAN et al., 2016; ARNAUD et al., 2014).

3.3. Diagnóstico

O início insidioso da PR, o espectro amplo de suas manifestações clínicas, os sintomas inespecíficos que podem compor o início da patologia, bem como os episódios inflamatórios esporádicos, sem conexões aparentes, somados à baixa incidência, justificam o atraso diagnóstico médio de 2,9 anos (BORGIA et al., 2018). Em crianças, a história natural recidivante da PR e o pouco conhecimento dessa condição pelos pediatras podem ser responsáveis pelo atraso médio de cinco anos (BELOT et al., 2010).

O diagnóstico é eminentemente clínico, pois não existem testes laboratoriais específicos, exames de imagem patognomônicos ou padrão histológico determinante. A biópsia não é essencial e, na prática, raramente é realizada. Durante a condrite aguda, ela evidencia a perda de coloração basofílica da matriz cartilaginosa, secundária à redução de proteoglicanos e à infiltração de linfócitos, macrófagos, neutrófilos e plasmócitos no pericôndrio e/ou na cartilagem (MATHIAN et al., 2016). Tomografias por emissão de pósitrons com fluordesoxiglicose (PET-CT-FDG) auxiliam na detecção do envolvimento laringotraqueal ou aórtico e/ou na investigação de sinais atípicos, como a febre de origem indeterminada (SUZUKI et al., 2015).

Os primeiros critérios diagnósticos foram estabelecidos em 1976, por McAdam et al. e incluem a condrite auricular bilateral recorrente; a condrite nasal; a condrite do trato respiratório envolvendo cartilagens laríngeas e/ou traqueais; a inflamação ocular, incluindo a conjuntivite, a episclerite, a uveíte e a ceratite; a disfunção vestibulococlear, manifestada por perda auditiva neurossensorial, zumbido e/ou vertigem, e a poliartrite soronegativa não erosiva (**Quadro 1**). A realização de biópsia não compõe os critérios mencionados. Na presença de três ou mais das seis características elencadas, o diagnóstico é firmado (McADAM et al., 1976).

Em 1979, Damiani e Levine et al. propuseram que o diagnóstico de PR (**Quadro 2**) poderia ser feito em pacientes que atendessem três dos critérios de McAdam, mesmo sem confirmação de biópsia ou com um único critério de

McAdam, se evidência histológica de condrite estivesse presente ou quando condrite fosse encontrada em dois ou mais locais anatômicos separados, com resposta à corticoterapia ou à dapsona (DAMIANI et al., 1979).

Os critérios de Michet et al., sete anos depois, em 1986, requerem, para firmar o diagnóstico de PR, a presença de dois critérios maiores, quais sejam condrite auricular, nasal e/ou laringotraqueal, ou a presença de pelo menos um desses critérios maiores associada a dois menores, quais sejam inflamação ocular, perda auditiva, disfunção vestibulococlear e poliartrite soronegativa não erosiva (**Quadro 3**). Essa proposta de Michet et al. é bastante utilizada atualmente e evita a necessidade de biópsia (MICHET et al., 1986).

Ainda mais recentemente, em 2012, Mathew et al. classificou os pacientes como portadores de PR parcial quando possuem condrite recorrente com deformidade, acrescida de disfunção vestibular, inflamação ocular ou artrite (MATHEW et al., 2012).

De acordo com o órgão e/ou sistema acometido pela doença, a variedade de outras hipóteses diagnósticas, muitas vezes mais frequentes que a de PR, podem prolongar o tempo entre os primeiros sinais e/ou sintomas e o diagnóstico final. A condrite auricular poupando lóbulo – região sem tecido cartilaginoso -, por exemplo, é bem característica da PR, entretanto, apresentação semelhante pode ocorrer na pericondrite infecciosa, porém, nesta última, o lóbulo está normalmente envolvido (CANTARINI et al., 2014; MATHEW et al., 2012).

A deformidade do nariz em sela pode ocorrer também na hanseníase, na aspergilose, na paracoccidiodomicose, na perfuração do septo nasal devido ao uso de cocaína, na sarcoidose e na granulomatose com poliangéite, também conhecida como granulomatose de Wegener (GW). Um dos principais diagnósticos diferenciais da PR é a GW, que pode ser distinguida pelo acometimento dos seios da face, do parênquima pulmonar com formação de granulomas e pela positividade do anticorpo anti-citoplasma de neutrófilo (c-ANCA) (HANDROCK et al., 1993; MATHEW et al., 2012). Além do ANCA, a realização de exames como pesquisa de fator anti-nuclear (FAN) auxilia na elucidação clínica (BRITO et al., 2012).

Quadro 2. Critérios diagnósticos de PR propostos por McAdam et al., em 1976.

Critérios diagnósticos de PR (McAdam et al., 1976)
Presença de pelo menos três dos seis critérios elencados abaixo:
1. Condrite auricular bilateral;
2. Condrite do trato respiratório;
3. Condrite nasal;
4. Poliartrite soronegativa não erosiva;
5. Inflamação ocular;
6. Disfunção vestibulococlear.

Quadro 3. Critérios diagnósticos de PR atualizados por Damiani e Levine et al., em 1979.

Critérios diagnósticos de PR (Damiani e Levine et al., 1979)
Presença de um dos critérios elencados abaixo:
1. Presença de 3 ou mais dos critérios de McAdam;
2. Presença de 1 ou mais dos critérios de McAdam associado à confirmação histopatológica por biópsia;
3. Condrite em duas ou mais regiões com resposta à corticoterapia e/ou à dapsona;

Quadro 4. Critérios diagnósticos de PR reformulados por Michet et al., 1986

Critérios diagnósticos de PR (Michet et al., 1986)
Presença de dois critérios maiores ou um maior associado a dois menores, elencados abaixo:
CRITÉRIOS MAIORES:
<ul style="list-style-type: none"> • Condrite auricular; • Condrite nasal; • Condrite laringotraqueal.
CRITÉRIOS MENORES:
<ul style="list-style-type: none"> • Inflamação ocular (conjuntivite, ceratite, episclerite e uveíte); • Perda auditiva; • Disfunção vestibular; • Poliartrite soronegativa.

O diagnóstico diferencial, principalmente em crianças e adolescentes, inclui as doenças do tecido conjuntivo, como a artrite idiopática juvenil e o lúpus eritematoso sistêmico, as vasculites, as doenças autoimunes e as doenças granulomatosas (BRITO et al., 2012). Nos casos de PR pediátrica envolvendo o tecido cartilaginoso, a sífilis congênita também deve ser levada em consideração (HANDROCK et al., 1993; CAVALCANTI et al., 2007).

A inflamação ocular pode estar associada a processos infecciosos e às espondiloartropatias soronegativas. Aneurismas ou arterites com ou sem trombos também podem ocorrer na arterite de Takayasu e na poliartrite nodosa. Uma manifestação vestibular relacionada à PR precoce pode ser interpretada como um acidente vascular cerebral de circulação posterior, vestibulite, vertigem posicional paroxística benigna ou doença de Ménière (MATHEW et al., 2012; CANTARINI et al., 2014)

Quando os sintomas articulares e oculares coexistem, a PR pode ser diagnosticada erroneamente como artrite reativa ou espondiloartropatia. No entanto, como a artrite é geralmente não deformante, não erosiva e negativa para o fator reumatoide, o curso clínico do paciente geralmente permite a identificação diagnóstica correta ou a sobreposição de doenças reumatológicas (MATHEW et al., 2012; CANTARINI et al., 2014).

Quando a biópsia é realizada, os achados histopatológicos da cartilagem podem variar entre perda da coloração basofílica da matriz cartilaginosa, vacuolização e picnose dos condrócitos, inflamação policondral, destruição da cartilagem com substituição por tecido fibroso e/ou perda da distinção entre os tecidos cartilaginoso e conectivo, com proliferação pericondral fibrocítica e capilar endotelial, com infiltrado celular perivascular (HUGHES et al., 1972; TRENTHAM et al., 1998; LEE-CHIONG et al., 1998)

3.4. Acometimento condral

A condrite auricular é o achado clínico mais frequente e característico, presente em 39% dos casos no momento do diagnóstico e manifesta-se em 85% dos pacientes em algum momento da doença. Pode ser uni ou bilateral, esta, mais característica, causando sinais flogísticos no pavilhão auricular sem acometimento dos lóbulos. Ocorrem episódios repetidos que, progressivamente, reduzem a integridade estrutural da orelha externa, causando flacidez e resultando em uma orelha com aparência de "repolho". Inicialmente, a condrite auricular pode ser confundida com quadros de etiologia infecciosa (hanseníase e leishmaniose) ou traumática. A perda auditiva, que pode ser condutiva ou neurossensorial, foi demonstrada em até 46% dos pacientes e pode ocorrer por obstrução do conduto auditivo externo, otite do ouvido médio ou afecção do ramo auditivo do VIII par craniano por vasculite. Otite externa, miringite crônica e zumbido também foram relatados (RODRIGUES et al., 2003; DE BARROS et al., 2010; MIYASAKA et al., 1998; DIAMANTINO et al., 2011; BORGIA et al., 2018).

A condrite nasal está presente no momento do diagnóstico em 24% dos pacientes e se desenvolve subsequentemente em 53% dos casos. O processo inflamatório envolve a ponte nasal, com eritema, hiperestesia e dor aguda, geralmente menos acentuado que nas orelhas. A destruição progressiva da

cartilagem nasal leva ao achatamento característico da ponte nasal, resultando na deformidade indolor e irreversível do “nariz em sela”. Essa alteração é mais frequentemente observada em pacientes do sexo feminino e com menos de 50 anos. Os pacientes podem apresentar crostas nasais, obstrução, rinorreia ou epistaxe, acompanhados da inflamação da cartilagem nasal (BORGIA et al., 2018; MATHIAN et al., 2016).

O comprometimento do trato respiratório é observado em até 38% dos pacientes com PR na apresentação e em cerca de metade a dois terços dos pacientes ao longo do curso da doença. Uma maior prevalência feminina de envolvimento do trato respiratório tem sido relatada, mas ainda é controversa. O acometimento das grandes vias aéreas inclui o envolvimento da laringe, traqueia e brônquios e pode variar de uma inflamação sutil a complicações graves. É uma causa importante de mortalidade, razão pela qual sempre deve ser afastado e, quando presente, tratado precoce e intensivamente (PALLO et al., 2017; LAHMER et al., 2010; MATHIAN et al., 2016).

O envolvimento da laringe é caracterizado por tosse seca, disfonia, estridor, asfixia e dor cervical, relacionada à inflamação das cartilagens traqueal ou da tireoide anterior, com piora à palpação das estruturas cartilaginosas. O acometimento laríngeo pode, embora de forma infrequente, evoluir para estenose com dispneia laríngea e insuficiência respiratória (LAHMER et al., 2010).

A doença traqueobrônquica é mais grave e, muitas vezes, difícil de diagnosticar precocemente, pois seus sintomas podem ser tardios e essa região pode ser a única acometida pela condrite. Suas manifestações incluem tosse seca, dispneia e, ocasionalmente, chiado, características que podem mimetizar a asma. Nas formas agudas, pode ocorrer desconforto respiratório por colapso traqueal súbito. As lesões consistem em inflamação cartilaginosa e pericartilaginosa com espessamento da parede traqueobrônquica levando à estenose luminal. A inflamação pode progredir para fibrose com estenose fixa, para a qual, o tratamento anti-inflamatório é ineficaz. A traqueobroncomalácia também pode ocorrer devido à destruição progressiva da cartilagem com colapso inspiratório do lúmen (LAHMER et al., 2010).

A intervenção nas vias aéreas é frequentemente e pode incluir a dilatação por balão, a colocação de stent, a traqueostomia ou uma combinação dessas

técnicas. Na presença de acometimento do trato respiratório, devem-se afastar patologias como GW, amiloidose, sarcoidose, traqueobroncopatia osteocondroplástica e rinoscleroma, por apresentarem quadro clínico semelhante (DE BARROS et al., 2010; BORGIA et al., 2018).

3.5. Acometimento articular

A artrite é o segundo sintoma mais frequente na PR, acometendo aproximadamente 50 a 85% dos pacientes, mas em apenas 33% deles é uma característica inicial (BORGIA et al., 2018; MATHEW et al., 2012). A poliartrite aguda, intermitente e assimétrica é a principal forma de apresentação. Entretanto, a oligoartrite de metacarpofalangianas, interfalangianas proximais, joelhos e, menos comumente, o tornozelo, os punhos, as metatarsofalangianas e os cotovelos também ocorre (BALSA et al., 1995).

Predomina o acometimento de grandes articulações de extremidades, podendo haver ainda o envolvimento das esternoclaviculares, das costoverbrais e da esternomanubrial. A apresentação como uma doença reumática axial, descrita como uma forma rara, deverá suscitar a hipótese de sobreposição com a espondiloartrite (MATHIAN et al., 2016; LAHMER et al., 2010). A artrite da PR é soronegativa e sua presença, acredita-se, está associada a um pior prognóstico (BRITO et al., 2012).

Alguns casos de destruição articular foram relatados (JAWAD et al., 1990), porém, geralmente, não se observam erosões ou deformidades (BORGIA et al., 2018). O mais comum é que a deformidade ocorra apenas quando a doença está associada à artrite reumatoide (MATHIAN et al., 2016).

A artralgia dissociada de outros sinais flogísticos é comum, enquanto tendinopatia e tenossinovite são relatadas apenas em alguns casos (MATHIAN et al., 2016; PUÉCHAL et al., 2014).

3.6. Acometimento ocular

As manifestações oculares estão presentes em 50 a 60% dos casos, mas raramente compõem o início do quadro clínico, embora possam preceder o desenvolvimento da condrite por vários anos. Uma vez que a maioria dos pacientes com inflamação ocular tende a desenvolver múltiplas manifestações

sistêmicas, esse acometimento pode ser considerado como um marcador de gravidade (BORGIA et al., 2018; MATHIAN et al., 2016).

Geralmente, os sinais são leves e consistem, por ordem de frequência, em episclerite (uni ou bilateral), esclerite (geralmente anterior, persistente ou recidivante, excepcionalmente necrosante) e conjuntivite. Menos frequentemente, a PR pode causar irite, retinopatia, parestesia muscular, uveíte anterior, neurite óptica, inflamação orbital, ceratoconjuntivite seca, ceratite periférica, vasculite retiniana, oclusão das artérias ou veias da retina, neurite óptica isquêmica e catarata relacionada à doença ou induzida por esteroides (BORGIA et al., 2018; TEO et al., 2014; ISAAK et al., 1986).

A uveíte ocorre em até 25% dos pacientes e costuma ser anterior ou esclerouveíte. A ceratite ulcerativa periférica é observada em 10% dos pacientes e pode levar à rápida perda visual, com degeneração da córnea. Esse sinal é um marcador clínico confiável para a presença de vasculite sistêmica (MATHEW et al., 2012).

A proptose com edema periorbital da pálpebra é causada por inflamação posterior do globo ocular. Ela foi descrita pela primeira vez, em 1965, por Rucker et al. e, desde então, são poucos os relatos detalhados sobre essa manifestação (TEO et al., 2014; RUCKER et al., 1965).

3.7. Acometimento neurológico

Manifestações neurológicas ocorrem em apenas 3% dos pacientes com PR e parecem ter relação com uma evolução mais longa da doença, geralmente superior a 10 anos. A patogênese do acometimento do sistema nervoso central ainda não é completamente esclarecida, apesar de parecer estar relacionada à arterite cerebral. Alguns pacientes apresentam alterações histopatológicas compatíveis com vasculite cerebral, além de alguns achados em ressonância magnética (RMN), também sugestivos de tal diagnóstico. Outra possibilidade patogênica seria a presença de resquícios de notocorda no sistema nervoso central, atuando como antígenos. A policondrite estaria relacionada a anticorpos ao colágeno do tipo II presente nas cartilagens, no trato uveal e na notocorda, porém não no sistema nervoso central maduro. Estes anticorpos têm sido

encontrados em indivíduos nas crises agudas de policondrite (REQUENA et al., 2007; BRUCKI et al., 2001).

Os sintomas neurológicos podem variar de comprometimento de nervos cranianos a uma manifestação mais evidente com comprometimento cerebelar, crises convulsivas ou outros achados focais sugestivos de comprometimento cortical. Os nervos cranianos II, III, IV, VI, VII e VIII podem ser afetados e causar paralisia ocular, neurite óptica, perda de audição e paralisia facial. As crises geralmente são focais, sensitivo-motoras e sem perda de consciência. No eletroencefalograma se identificam anormalidades focais, como descargas interictais, que parecem demonstrar um status mioclônico, ou difusas. Também podem ocorrer meningite asséptica com espessamento das meninges, meningoencefalite linfocitária, romboencefalite e aneurismas cerebrais (REQUENA et al., 2007; DUCCI et al., 2017; CORTIÑAS et al., 1999).

3.8. Acometimento renal

Cerca de 22% dos pacientes com PR desenvolvem algum tipo de lesão renal, com hematúria microscópica e/ou proteinúria, porém, nefropatia comprovada por biópsia foi relatada em menos de 10% dos pacientes. O envolvimento renal está associado a um mau prognóstico, com uma taxa de sobrevivência de 10% em dez anos (BORGIA et al., 2018).

O dano renal pode se manifestar como expansão mesangial, nefropatia por IgA, nefrite tubulointersticial, glomerulonefrite necrosante segmentar com crescentes, nefropatia membranosa e doença por lesão mínima. A microscopia de imunofluorescência de amostras de biópsia renal evidencia depósitos de IgA, IgG, IgM e complemento na membrana basal, paredes capilares e mesângio, o que sugere que os complexos imunes podem desempenhar um papel na patogênese das lesões glomerulares da PR. Em caso de acometimento renal, o diagnóstico diferencial com GW deve ser considerado (LEE et al., 2012; BORGIA et al., 2018; MATHIAN et al., 2016).

3.9. Acometimento cardiovascular

As complicações cardiovasculares são diagnosticadas em cerca de 25% dos pacientes, principalmente no sexo masculino. Representam a segunda causa

mais frequente de mortalidade. O espectro clínico inclui doença valvar, aneurisma da aorta, dissecção da aorta, miocardite, pericardite, bloqueio atrioventricular e vasculite sistêmica (BORGIA et al., 2018).

A regurgitação aórtica (RA) é a anormalidade cardiovascular mais comum, ocorrendo em aproximadamente 10% dos pacientes. Na maioria das vezes, ocorre tardiamente, após o diagnóstico clínico (média de 7 anos), como resultado da dilatação da raiz da aorta ou da retração da cúspide. A regurgitação mitral (RM) é menos frequente (1,8% dos pacientes) e pode ser causada por dilatação anular, espessamento de folhetos, prolapso de folheto anterior e, raramente, ruptura de cordoalhas por endocardite. Em 1,5% dos pacientes, coexistem. Devido ao desenvolvimento silencioso e lento do dano valvar, os pacientes com PR precisam ser estritamente monitorados com avaliação ecocardiográfica periódica (BORGIA et al., 2018; DEL ROSSO et al., 1977).

A segunda afecção cardiovascular mais comum é o aneurisma da aorta torácica adquirido, geralmente localizado e restrito à raiz da aorta e à aorta torácica ascendente. Tal complicação se desenvolve em 5 a 7% dos pacientes. Tem como mecanismo principal, na maioria das vezes, a aortite com inflamação e destruição gradual das camadas médias. Essa lesão costuma ser progressiva e acarreta risco de ruptura da aorta. Os pacientes com aneurismas da aorta ascendente desenvolvem RA, insuficiência ventricular esquerda ou bloqueio atrioventricular. A extensão para os grandes vasos arteriais e aorta abdominal é rara (MATHIAN et al., 2016; DEL ROSSO et al., 1977).

3.10. Acometimento cutâneo

Manifestações cutâneas foram relatadas em 17% a 37% dos pacientes, ocorrendo, na maior parte das vezes, de forma simultânea ou subsequente à condrite. A aftose oral é a apresentação mais comum, sendo frequentes também nódulos semelhantes ao eritema nodoso localizados nos membros, púrpura e pápulas elevadas, livedo reticular, ulcerações distais e necrose, essa última concomitante a vasculites (FRANCES et al., 2001; BORGIA et al., 2018).

O acometimento dermatológico, curiosamente, pode ter relação concomitante com SMD, com necessidade de investigação e acompanhamento clínico periódicos (MATHIAN et al., 2016; MATHEW et al., 2012). Recentemente,

Tronquoy et al. descreveu a presença de mielodisplasia em amostras para biópsia de medula óssea em quatro de 10 pacientes. Os outros seis apresentaram anemia macrocítica crônica, que não era explicada por deficiência de vitamina, por hipotireoidismo ou por insuficiência renal. Devido à presença de anemia moderada, a biópsia da medula óssea não foi realizada. Quatro pacientes tiveram linfopenia, dois também com mielodisplasia associada. Essa última foi encontrada após a ocorrência de lesões cutâneas em três dos quatro casos (TRONQUOY et al., 2011).

A biópsia das lesões cutâneas podem evidenciar vasculite leucocitoclástica (ocasionalmente necrótica e raramente linfocítica), trombose de pequenos vasos, infiltrados neutrofílicos ou paniculite (MATHIAN et al., 2016). Já na descrição histológica de Tronquoy et al. uma vasculite linfocítica, não leucocitoclástica, foi observada (TRONQUOY et al., 2011).

A presença concomitante de ulcerações de aftas orais, genitais e condrite foi descrita pela primeira vez por Firestein, que cunhou a sigla MAGIC (*"Mouth And Genital ulcers with Inflamed Cartilage"*) para indicar uma síndrome que inclui critérios diagnósticos de PR e doença de Behçet. Alguns autores sugeriram a existência de um mecanismo patogênico autoimune comum, mas a associação patogênica ainda é incerta (BORGIA et al., 2018).

3.11. Doenças associadas

Embora geralmente a PR ocorra como um complexo clínico isolado, um número significativo de pacientes apresenta associação com outras condições. Essa sobreposição é observada em cerca de 30% dos casos (RESTREPO et al., 2007; BORGIA et al., 2018).

Incluem-se doenças como o lúpus eritematoso sistêmico, a esclerose sistêmica, a síndrome de Sjögren, a dermatomiosite, a espondiloartropatia, a artrite reumatóide, a artrite reativa, a artrite psoriásica, a doença de Behçet, a poliarterite nodosa, a GW, a psoríase, a dermatite atópica, o vitiligo e a crioglobulinemia mista essencial. Também há relatos de associação com doenças da tireoide, DII e diabetes mellitus. Em relação à malignidade, a SMD, os linfomas (Hodgkin e não Hodgkin), a leucemia mieloide crônica e alguns carcinomas sólidos (da bexiga, mama, pulmão, cólon, pâncreas) podem estar ligados ao seu

desenvolvimento. A associação da PR com SMD tem sido bem relatada na literatura, com até 27% dos pacientes com acometimento concomitante. Em muitos casos, essas entidades precedem em meses ou anos a policondrite recorrente (BORGIA et al., 2018; CORTIÑAS et al., 1999; LAHMER et al., 2010).

3.12. Instrumentos de avaliação da atividade de doença

O Índice de Atividade da Doença Policondrite Recidivante (RPDAI), observado no **Quadro 4**, é o primeiro escore específico de atividade da doença, desenvolvido, em 2012, por vários especialistas em PR com o intuito de padronizar a avaliação dos pacientes e monitorizar a resposta ao tratamento. O escore do RPDAI é composto por 27 itens com pesos individuais variando de 1 a 24 e uma pontuação teórica máxima de 265, levando em consideração as manifestações da doença em um período de 28 dias. Os resultados preliminares da aplicação de RPDAI parecem confirmar a potencial utilidade desta ferramenta na monitorização do curso clínico da doença (ARNAUD et al., 2012).

3.13. Tratamento

O manejo terapêutico da PR deve incluir o controle da crise inflamatória e a supressão a longo prazo dos mecanismos patogênicos imunomediados. Assim, o alívio rápido dos sintomas e a prevenção de danos irreversíveis constituem o seu princípio básico. Devido à falta de ensaios clínicos, a conduta permanece empírica, pois não há diretrizes baseadas em evidências para o seu tratamento (BORGIA et al., 2018; MATHIAN et al., 2016). As decisões sobre a condução dos casos são sustentadas apenas nas opiniões de especialistas, nos relatos de casos e nas poucas séries de centro único publicadas (MOULIS et al., 2018).

A escolha da terapia decorre da extensão de acometimento da doença, bem como de sua gravidade. Na presença de crises frequentes, com ameaça à capacidade funcional e/ou à expectativa de vida, um tratamento de longo prazo deve ser considerado, em que pesem os efeitos adversos da administração crônica de alguns fármacos (LAHMER et al., 2010).

Quadro 4. Índice de atividade de doença da PR proposto por Arnaud et al., 2012.

Índice de Atividade da Doença Policondrite Recidivante (ARNAUD et al., 2012)	
Parâmetros	Pontuação atribuída ao item
Artrite	1
Febre	2
Púrpura	3
Elevação da PCR ¹	3
Condrite manúbrio-esternal	3
Condrite esterno-clavicular	4
Hematúria	4
Costocondrite	4
Episclerite	5
Proteinúria	6
Disfunção vestibular	8
Condrite nasal	9
Pericardite	9
Uveíte	9
Condrite auricular	9
Esclerite	9
Úlcera na córnea	11
Neuropatia (sensorial e/ou motora)	12
Surdez neurosensorial	12
Vasculite retiniana	14
CTR ² sem IRA ³	14
Envolvimento de vasos de médio e/ou grande calibre	16
Miocardite	17
Insuficiência renal	17
Aortite ou insuficiência mitral	18
Encefalite	22
CTR com IRA	24

¹ Proteína C reativa; ² Condrite do trato respiratório; ³ Insuficiência respiratória aguda.

Os AINEs podem ser usados para controle da dor e da inflamação em formas não graves. Manifestações leves podem ser tratadas com dapsona ou com colchicina. Quando ocorrem envolvimento ocular, laringotraqueal ou cardíaco, vasculite sistêmica e outros sintomas e/ou sinais graves, os CE sistêmicos são considerados o tratamento de escolha, com preferência pela prednisona, porém com possibilidade de pulso intravenoso de metilprednisolona se uma resposta rápida for necessária. A corticoterapia é recomendada, geralmente, a longo prazo, entretanto, sabe-se que não modifica a progressão da doença (BORGIA et al., 2018; LAHMER et al., 2010).

Assim, seja em associação aos esteroides, seja em casos de falha terapêutica ou situações de corticodependência, drogas imunossupressoras são utilizadas. Entre elas, pode-se citar a ciclofosfamida, a azatioprina e o metotrexato (MTX). O risco aumentado de infecção e o desenvolvimento de processos oncogênicos a longo prazo com esse tipo de tratamento devem ser considerados (MOULIS et al., 2018; SCHAFER et al., 2012).

Mais recentemente, os agentes biológicos se apresentaram como uma nova alternativa terapêutica, principalmente à resistência aos imunossupressores clássicos. O uso de drogas direcionadas contra células B e/ou bloqueadores das vias celulares da resposta imune parece lógico. Além disso, o aumento da expressão de muitas citocinas na fisiopatogenia da PR, incluindo TNF, IL-1 e IL-6, especialmente durante a exacerbação da doença, pode justificar o uso de agentes que as tenham como alvo (LEKPA et al., 2012). A modulação de citocinas utilizando bloqueadores de TNF- α , rituximabe (RTX), anakinra (ANK), TCZ e abatacept (ABT) foi recentemente demonstrada eficaz em alguns casos de PR, mas são necessários dados adicionais (MOULIS et al., 2018).

Dos imunobiológicos, o primeiro utilizado na PR foi um anticorpo monoclonal anti-CD4 (CHOY et al., 1991). As drogas de primeira linha têm sido agentes anti-TNF α , principalmente, infliximabe (IFX), também sobre os quais mais se encontram estudos publicados. Apesar da falta de ensaios clínicos randomizados, da ausência de critérios de consenso sobre a atividade da doença, do número limitado de pacientes tratados e da maioria dos estudos ser heterogênea, com resultados muitas vezes divergentes, alguns pacientes

demonstraram uma melhora real em seus sintomas e qualidade de vida com o uso dos biológicos (LEKPA et al., 2012).

O TCZ, um anticorpo monoclonal humano anti- IL-6, nos últimos anos, vem se destacando pelo sucesso terapêutico promovido nos casos graves e refratários de PR (KALY et al., 2012; ALTEN et al., 2013). A IL-6 e o receptor de IL-6 foram descobertos por Tadimitsu Kishimoto, na Universidade de Osaka, no Japão, na década de 1980. Alguns relatos de caso demonstraram que o TCZ pode ser considerado como uma opção à falha do tratamento com terapia anti-TNF ou utilizado já como droga biológica inicial, a depender do órgão acometido pela doença (KORYUREK et al., 2015; MOULIS et al., 2018).

Experiências limitadas com outros tratamentos, tais como 6-mercaptopurina, plasmaférese, anticorpo monoclonal anti-CD4, penicilamina, minociclina, imunoglobulinas intravenosas em altas doses e leflunomida, foram relatadas na literatura, com resultados variados (BORGIA et al., 2018).

3.14. Prognóstico

A sobrevida na primeira série publicada por McAdam et al. em 1976 foi de 70% em quatro anos. Michet et al. relatou, em 1986, uma sobrevida de 74% em cinco anos. Na série publicada por Trentham et al., em 1998, a sobrevida em oito anos foi de 94%, o que pode ser atribuído ao progresso no tratamento da doença. Entre os fatores que demonstraram diminuição na sobrevida na coorte de Michet et al. são citados idade avançada, presença de anemia no momento do diagnóstico e estenose laringotraqueal (SILVARIÑO et al., 2009).

A infecção do trato respiratório é a causa mais comum de morte em casos relacionados à estenose das vias aéreas superiores e ao uso de corticosteroides. Outras causas incluem são insuficiência respiratória aguda devido a colapso ou obstrução das vias aéreas superiores e complicações renais, cardiovasculares ou neurológicas por vasculite (REQUENA et al., 2007).

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivos Gerais

- Descrever, através de relato de caso e de revisão sistemática, o perfil epidemiológico, manifestações clínicas e manejo terapêutico na PR.

4.2. Objetivos Específicos

- Avaliar a média de tempo decorrido entre sintomas iniciais e diagnóstico, bem como a idade de início dos sintomas;
- Analisar as manifestações clínicas mais frequentes na PR;
- Identificar complicações, comorbidades e síndromes de *overlap* em pacientes com PR;
- Comparar os achados epidemiológicos, clínicos e terapêuticos observados na literatura com os do caso relatado;
- Sugerir, a partir de caso bem sucedido, terapêutica para casos refratários ao tratamento habitual;

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1. Revisão sistemática

5.1.1. Desenho do estudo

Trata-se de revisão sistemática da literatura sobre PR com o objetivo de descrever perfil epidemiológico, manifestações clínicas, critérios diagnósticos e terapêuticas disponíveis para essa afecção.

5.1.2. Busca e seleção de artigos

A busca foi realizada nas bases de dados PubMed (Serviço da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos) e LILACS (Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe). Para a pesquisa, utilizou-se a equação de descritores “Polychondritis Relapsing” *AND* “Tocilizumab” na base de dados PubMed e “Polychondritis Relapsing” *OR* “Tocilizumab” na base de dados LILACS. Após o resultado inicial, os artigos foram avaliados e selecionados de acordo com critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. A seleção foi realizada por dois autores independentes. Eventuais divergências foram solucionadas após discussão e consenso com um terceiro autor.

De acordo com o título, com a possibilidade de acesso virtual, com o idioma e com o desenho do estudo, os artigos foram inicialmente pré-selecionados. Prosseguiu-se com a leitura dos resumos e, posteriormente com a leitura na íntegra dos trabalhos, além da comparação dos estudos entre ambas as bases de dados a fim de evitar duplicações. Durante todo o processo, os artigos foram submetidos aos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos.

5.1.3. Critérios de inclusão

- Estudos com pacientes cujo diagnóstico de PR ocorreu de acordo com os critérios de McAdam et al., Damiani e Levine et al., e/ou Michet et al.;
- Estudos clínicos randomizados, coortes, caso-controles, série de casos e relatos de caso;
- Publicações em idioma inglês ou português;

- Artigos publicados sem restrição de datas.

5.1.4. Critérios de exclusão

- Artigos envolvendo pacientes que não preencheram os critérios diagnósticos de McAdam et al., Damiani e Levine et al., e/ou Michet et al.;
- Estudos de revisões bibliográficas e sistemáticas, epidemiológicos, editoriais e cartas;
- Publicações com dados clínicos e/ou laboratoriais inconsistentes e/ou insuficientes.

5.1.5. Extração de dados

As publicações foram submetidas a um formulário padronizado (**Apêndice 1**) com a identificação do estudo (título, autor, revista, ano de publicação, país e idioma), características do estudo (desenho, número de pacientes e período do estudo) e perfil da amostra, bem como terapêutica instituída e intercorrências durante o seguimento clínico. O formulário foi testado previamente com três artigos aleatórios e pequenas alterações foram realizadas para melhor adequá-los à extração dos dados.

5.2. Relato de caso

5.2.1. Desenho do estudo

Trata-se de estudo descritivo, individuado, observacional e transversal, a partir de dados coletados de prontuário médico específico (**número 30.50.89**) de um paciente com diagnóstico de PR realizado no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC).

5.2.2. Extração de dados

As informações do prontuário médico da paciente do caso relatado foram extraídas utilizando-se as mesmas variáveis de características da amostra contidas no formulário padronizado aplicado também aos artigos selecionados

para a revisão sistemática, facilitando a posterior comparação entre os dados observados.

5.2.3. Aspectos éticos

O presente estudo atende aos requisitos da “Declaração de Helsinque” para pesquisa em seres humanos e à resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012.

A análise do prontuário foi realizada dentro dos padrões éticos de manutenção do sigilo, com utilização apenas dos dados agregados. Para assegurar a confidencialidade das informações, variáveis de identificação pessoal foram removidas durante a compilação dos dados.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFCG, com Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 88900318.3.0000.5182, sob o parecer 2.706.854/2018 (**Anexo 1**). Apesar de fundamentar-se na obtenção de dados secundários, oriundos de prontuário médico, salvaguardado o anonimato do paciente, o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi aplicado, visto que, para descrição consistente do relato de caso, imagens dos sinais compatíveis com o quadro clínico da afecção abordada foram utilizadas, embora, com a presença constante de tarjas pretas e recortes.

5.3. Local do estudo

O estudo ocorreu no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), campus Campina Grande – Paraíba.

5.4. Período do estudo

A seleção e estudo dos artigos para elaboração da revisão sistemática ocorreram entre os meses de abril de 2018 e setembro de 2018. A coleta dos dados em prontuário médico para a elaboração do relato de caso ocorreu no período compreendido entre os meses de junho de 2018 e setembro do mesmo

ano. Seu processamento e análise se consolidaram nos meses seguintes, até a apresentação final de seus resultados no mês de dezembro de 2018.

5.5. Coleta de dados

Os dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e sobre manejo terapêutico dos artigos selecionados e do relato de caso foram coletados por dois pesquisadores e revisados por um terceiro, através de formulário padronizado, composto pela caracterização do desenho dos estudos e suas informações gerais, como já mencionado. O formulário também inclui variáveis como o sexo, a etnia, a idade de início da doença, o intervalo entre o primeiro sintoma e o diagnóstico, as manifestações clínicas no período analisado, os critérios diagnósticos preenchidos na apresentação da doença, antecedentes familiares de doenças reumáticas e/ou autoimunes, fármacos utilizados, as alterações em exames laboratoriais no início da patologia, o número de internações hospitalares, as complicações, comorbidades e síndromes de *overlap*, bem como a necessidade de estadia em Unidade de Terapia Intensiva. A terapêutica de primeira linha instituída, o uso de biológicos e os desfechos clínicos também foram abordados.

Tal formulário foi devidamente armazenado em pasta de arquivo específica, antes e depois de digitação e análise. Após o preenchimento, revisado rigorosamente para a checagem das informações coletadas.

5.6. Processamento de dados e análise estatística

Os dados foram tabelados em planilha do *software Microsoft Excel* para Mac 2011, versão 14.7.7., também utilizado para a análise estatística. Após a realização de testes de limpeza e de consistência das informações, foi gerado um banco de dados definitivo. Eventuais discrepâncias, inconsistências ou ausência de informações, quando constatadas, foram sanadas com a consulta do prontuário ou das publicações envolvidas.

A análise dos dados foi realizada a partir de variáveis qualitativas e quantitativas, com utilização de medidas de tendência central (média) e mediana.

5.7. Conflito de interesses

Declara-se que nenhum dos participantes (orientador, orientandas e avaliadores) que participaram deste estudo possuem vínculos, de qualquer âmbito, com empresas que possuam interesse econômico no resultado da pesquisa.

6. RESULTADOS

6.1. Revisão sistemática

A pesquisa utilizou a equação de descritores “Polychondritis Relapsing” *AND* “Tocilizumab” na base de dados PubMed e, “Polychondritis Relapsing” *OR* “Tocilizumab” na base de dados LILACS, totalizando um acervo de noventa e seis artigos, que foram avaliados e selecionados de acordo com critérios de inclusão e exclusão pré-definidos por este estudo para a realização da revisão sistemática.

Inicialmente, vinte e nove artigos foram selecionados no PubMed, sendo excluídos pelo título não compatível com a pesquisa dois deles; por impossibilidade de acesso virtual, seis deles; por idioma que não o inglês e o português, um deles; e após leitura dos resumos, treze deles, tratando-se de seis revisões bibliográficas, seis cartas ao editor e uma revisão sistemática, totalizando um número de sete artigos viáveis. Posteriormente, prosseguiu-se com a leitura na íntegra dos potencialmente elegíveis para inclusão, não havendo, após isso, necessidade de exclusão.

Da busca na LILACS, sessenta e sete artigos foram encontrados, sendo quinze excluídos pelo título; trinta e dois por impossibilidade de acesso virtual; dois após a leitura dos resumos, tratando-se um de revisão bibliográfica e um de relato de caso cujo paciente não preenchia os critérios diagnósticos estabelecidos como necessários para a inclusão nesta revisão sistemática; um após a leitura na íntegra por inconsistência de dados, totalizando, assim, dezessete publicações viáveis (**Figura 1**).

Os artigos viáveis de ambas as bases de dados foram comparados, porém não houve necessidade de exclusão por duplicação. Dessa forma, como material para compor esta revisão sistemática, somaram-se vinte e quatro estudos, que foram submetidos aos demais critérios de inclusão e exclusão.

6.1.1 Características dos estudos selecionados

Os estudos selecionados foram publicados entre os anos de 1998 a 2018, todos eles incluindo pacientes com diagnóstico de policondrite recidivante de

acordo com os critérios de McAdam et al. e/ou com os critérios modificados propostos por Damiani et al. e/ou Michet et al.

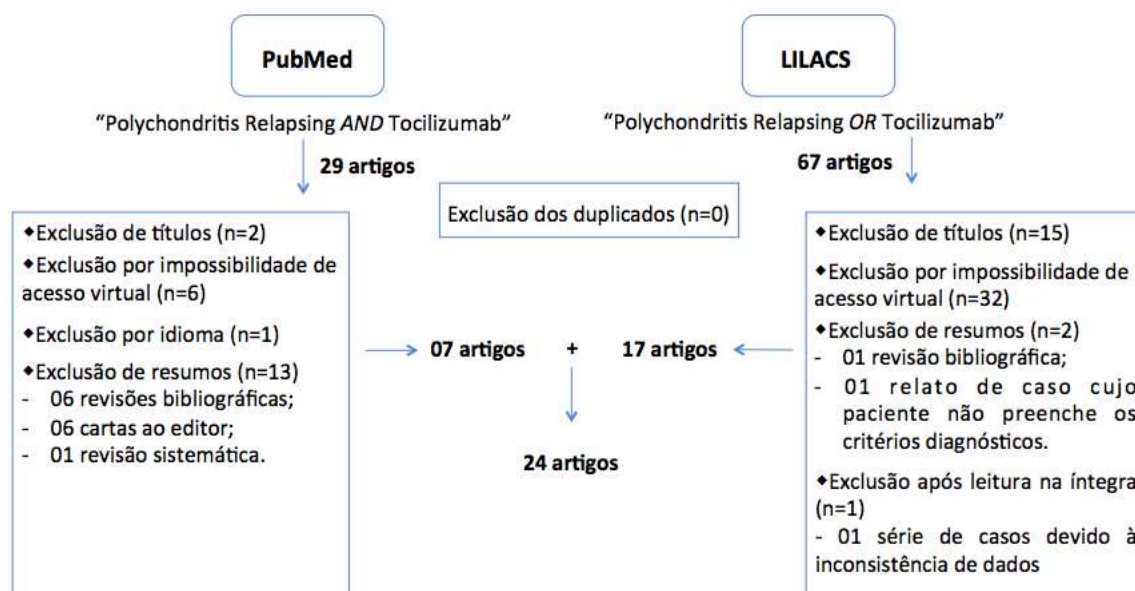


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos.

A maioria dos estudos (n=21; 87,5%) apresenta seu desenho sob a estrutura de um relato de caso (MIYASAKA et al., 1998; CORTIÑAS et al., 1999; BRUCKI et al., 2001; RODRIGUES et al., 2003; REQUENA et al., 2007; RESTREPO et al., 2007; CAVALCANTI et al., 2007; GUIMARÃES et al., 2008; SILVARIÑO et al., 2009; DE BARROS et al., 2010; DIAMANTINO et al., 2011; DE CARVALHO et al., 2011; MONTOYA-ZUMAETA et al., 2013; PLUNKETT et al., 2013; STAEL et al., 2014; PELLIZZARO et al., 2014; AZEVEDO et al., 2015; LIU et al., 2016; DUCCI et al., 2017; ELOURIMI et al., 2017; MOTOZAWA et al., 2017). Os demais correspondem a série de casos (n=1; 4,1%) (MOULIS et al., 2013) ou coortes (n=2; 8,3%) (PALLO et al., 2017; MOULIS et al., 2018).

A série de casos, realizada na França, descreveu o seguimento clínico de nove pacientes portadores de PR que utilizaram biológicos como drogas poupadoras de corticoide (MOULIS et al., 2013). Um dos estudos de coorte incluiu 30 pacientes com PR acompanhados em serviço terciário no Brasil (PALLO et al., 2017) e o outro, realizado na França, demonstrou a eficácia e a segurança do uso de biológicos em 41 pacientes diagnosticados com PR (MOULIS et al., 2018).

As características dos estudos selecionados para esta revisão sistemática estão resumidas na **Tabela 1**.

Tabela 1. Características dos estudos da revisão sistemática.

Autores	Ano de publicação	País	Tamanho da amostra	Desenho do estudo
Miyasaka et al.	1998	Brasil	1	Relato de caso
Cortiñas et al.	1999	Cuba	1	Relato de caso
Brucki et al.	2001	Brasil	1	Relato de caso
Rodrigues et al.	2003	Brasil	1	Relato de caso
Requena et al.	2007	Argentina	1	Relato de caso
Restrepo et al.	2007	Colômbia	1	Relato de caso
Cavalcanti et al.	2007	Brasil	1	Relato de caso
Guimarães et al.	2008	Brasil	1	Relato de caso
Silvariño et al.	2009	Uruguai	1	Relato de caso
De Barros et al.	2010	Brasil	1	Relato de caso
Diamantino et al.	2011	Portugal	1	Relato de caso
De Carvalho et al.	2011	Brasil	1	Relato de caso
Montoya-Zumaeta et al.	2013	Peru	1	Relato de caso
Moulis et al.	2013	França	9	Série de casos
Plunkett et al.	2013	Nova Zelândia	1	Relato de caso
Stael et al.	2014	Bélgica	1	Relato de caso
Pellizzaro et al.	2014	Brasil	1	Relato de caso
Azevedo et al.	2015	Brasil	1	Relato de caso
Liu et al.	2016	China	1	Relato de caso
Pallo et al.	2017	Brasil	30	Coorte
Ducci et al.	2017	Brasil	1	Relato de caso
Elourimi et al.	2017	França	1	Relato de caso
Motozawa et al.	2017	Japão	1	Relato de caso
Moulis et al.	2018	França	41	Coorte

6.1.2 Características epidemiológicas e clínico-laboratoriais

Os estudos incluídos nesta revisão reuniram 101 pacientes, com predominância feminina (n=60; 59,4%). Em relação à etnia, trinta e três pacientes eram brancos, três negros e um pardo. Os demais pacientes não foram caracterizados quanto a este aspecto. A média de idade no início dos primeiros sintomas foi de 41,2 anos ao se analisar 50 pacientes, excluindo-se os dos estudos de Diamantino et al. (2011), de Moulis et al. (2013) e de Moulis et al. (2018), por ausência dessa informação. A média de idade de 71 pacientes ao diagnóstico foi de 46,4 anos. A amostra total não foi utilizada, pois na coorte de Pallo et al. (2017) não havia dados sobre a idade ao diagnóstico, bem como informações para o seu cálculo. Em três relatos de casos, o diagnóstico de PR ocorreu em uma idade inferior aos 18 anos (CAVALCANTI et al., 2007; GUIMARÃES et al., 2008; MONTOYA-ZUMAETA et al., 2013). O tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico dos pacientes dos relatos de caso variou de menos de um mês a 25 anos, excluindo-se o estudo de Diamantino et al. (2011) por não haver essa descrição. Em Pallo et al. (2017), a mediana dessa variável foi de seis meses, com intervalo interquartil P25-P75 de quatro a 21 meses. Moulis et al. (2013) e MOULIS et al. (2018) não continham descrições sobre essa variável.

As características epidemiológicas dos artigos selecionados para esta revisão estão expostas na **Tabela 2**.

Dentre os 51 pacientes cujos sinal ou sintoma inicial foram relatados, a condrite auricular foi a manifestação clínica mais frequente (n=39; 76,5%) (RODRIGUES et al., 2003; REQUENA et al., 2007; RESTREPO et al., 2007; GUIMARÃES et al., 2008; SILVARIÑO et al., 2009; DIAMANTINO et al., 2011; PELLIZZARO et al., 2014; DUCCI et al., 2017; MOTOZAWA et al., 2017; PALLO et al., 2017). Os pacientes dos estudos de Moulis et al. (2013) e de Moulis et al. (2018) não foram incluídos para essa análise, pois não especificavam esses dados. Considerando todos os relatos de casos, a segunda manifestação mais frequente foram os sintomas articulares (n=7; 33,3%) (MIYASAKA et al., 1998; CORTIÑAS et al., 1999; RESTREPO et al., 2007; DE BARROS et al., 2010; DE CARVALHO et al., 2011; STAEL et al., 2014; DUCCI et al., 2017), seguidos de

febre (n=3; 14,2%) (AZEVEDO et al., 2015; LIU et al., 2016; ELOURIMI et al., 2017), sintomas oculares (n=2; 9,5%) (CAVALCANTI et al., 2007; PLUNKETT et al., 2013), condrite nasal (n=1; 4%) (REQUENA et al., 2007), neurológicos (n=1; 4%) (BRUCKI et al., 2001) e respiratórios (n=1; 4%) (MONTROYA-ZUMAETA et al., 2013). Em Pallo et al. (2017), após a condrite auricular, os sintomas iniciais mais prevalentes foram fadiga (n=15; 50%), febre (n=10; 33,3%), artrite (n=6; 20%), artralgia (n=5; 16,7%), perda auditiva (n=3; 10%), condrite nasal (n=3; 10%), uveíte (n=3; 10%), episclerite (n=2; 6,7%), costochondrite (n=2; 6,7%), laringotraqueíte (n=1; 3,3%), estenose subglótica (n=1; 3,3%), bronquite (n=1; 3,3%) e sintomas neurológicos (n=1; 3,3%).

Tabela 2. Características epidemiológicas dos artigos selecionados.

Artigos	Sexo	Etnia	Idade (diagnóstico)	Tempo entre início dos sintomas e diagnóstico
Miyasaka et al., 1998	Masculino	Branca	31 anos	11 meses
Cortiñas et al., 1999	Masculino	Negra	68 anos	25 anos
Brucki et al., 2001	Masculino	SI	55 anos	12 meses
Rodrigues et al., 2003	Feminino	Parda	40 anos	8 meses
Requena et al., 2007	Masculino	SI	32 anos	10 anos
Restrepo et al., 2007	Masculino	SI	48 anos	10 meses
Cavalcanti et al., 2007	Masculino	Negra	11 anos	8 meses
Guimarães et al., 2008	Feminino	Negra	17 anos	6 meses
Silvariño et al., 2009	Feminino	SI	86 anos	18 meses
De Barros et al., 2010	Feminino	Branca	42 anos	12 meses
Diamantino et al., 2011	Masculino	Branca	80 anos	SI
De Carvalho et al., 2011	Feminino	SI	30 anos	12 anos
Montoya-Zumaeta et al., 2013	Feminino	SI	17 anos	3 meses
Plunkett et al., 2013	Masculino	Branca	75 anos	12 meses
Moulis et al., 2013	Feminino (06) e Masculino (03)	SI	44,7 anos (média)	SI
Stael et al., 2014	Masculino	SI	29 anos	4 anos
Pellizzaro et al., 2014	Feminino	SI	38 anos	2 anos
Azevedo et al., 2015	Feminino	SI	31 anos	2 meses
Liu et al., 2016	Feminino	SI	60 anos	5 meses
Ducci et al., 2017	Masculino	SI	69 anos	2 meses
Elourimi et al., 2017	Feminino	SI	59 anos	1 mês
Motozawa et al., 2017	Feminino	SI	54 anos	< 1 mês
Pallo et al., 2017	Feminino (21) e Masculino (09)	Branca (29); SI (01)	SI	6 meses (mediana)
Moulis et al., 2018	Feminino (22) e Masculino (19)	SI	46,9 anos (média)	SI

SI: sem informação.

Quando se analisam todas as manifestações clínicas observadas durante o acompanhamento de 30 pacientes, o acometimento auricular, englobando a condrite auricular, a perda auditiva e/ou a disfunção vestibulococlear, apresentou-se como a característica clínica mais frequente (n=29; 96,7%) (CORTIÑAS et al., 1999; BRUCKI et al., 2001; RODRIGUES et al., 2003; REQUENA et al., 2007; RESTREPO et al., 2007; CAVALCANTI et al., 2007; GUIMARÃES et al., 2008; SILVARIÑO et al., 2009; DE BARROS et al., 2010; DIAMANTINO et al., 2011; DE CARVALHO et al., 2011; MONTOYA-ZUMAETA et al., 2013; PLUNKETT et al., 2013; STAEL et al., 2014; PELLIZZARO et al., 2014; AZEVEDO et al., 2015; LIU et al., 2016; DUCCI et al., 2017; ELOURIMI et al., 2017; MOTOZAWA et al., 2017; MOULIS et al., 2013).

O acometimento articular, evidenciado por artralgia e/ou artrite ao longo da evolução da doença, ocorreu em 26 casos (86,7%) MIYASAKA et al., 1998; CORTIÑAS et al., 1999; BRUCKI et al., 2001; RODRIGUES et al., 2003; REQUENA et al., 2007; RESTREPO et al., 2007; CAVALCANTI et al., 2007; GUIMARÃES et al., 2008; SILVARIÑO et al., 2009; DE BARROS et al., 2010; DE CARVALHO et al., 2011; MONTOYA-ZUMAETA et al., 2013; MOULIS et al., 2013; STAEL et al., 2014; PELLIZZARO et al., 2014; AZEVEDO et al., 2015; DUCCI et al., 2017; ELOURIMI et al., 2017).

Após os comprometimentos auricular e articular, o envolvimento nasal em 17 dos 30 casos (56,7%) (MIYASAKA et al., 1998; CORTIÑAS et al., 1999; BRUCKI et al., 2001; REQUENA et al., 2007; CAVALCANTI et al., 2007; SILVARIÑO et al., 2009; DE CARVALHO et al., 2011; MONTOYA-ZUMAETA et al., 2013; MOULIS et al., 2013; PELLIZZARO et al., 2014; ELOURIMI et al., 2017), foi o sinal clínico mais frequente, seguidos pelo acometimento ocular (n=16; 53,3%), apresentando-se como conjuntivite, esclerite, episclerite e ceratite (MIYASAKA et al., 1998; CORTIÑAS et al., 1999; REQUENA et al., 2007; RESTREPO et al., 2007; CAVALCANTI et al., 2007; GUIMARÃES et al., 2008; SILVARIÑO et al., 2009; DIAMANTINO et al., 2011; MONTOYA-ZUMAETA et al., 2013; PLUNKETT et al., 2013; MOULIS et al., 2013; STAEL et al., 2014; LIU et al., 2016; ELOURIMI et al., 2017; MOTOZAWA et al., 2017), e o laringotraqueal (n=16; 53,3%) (MIYASAKA et al., 1998; CORTIÑAS et al., 1999; REQUENA et al., 2007; CAVALCANTI et al., 2007; DE BARROS et al., 2010; DE CARVALHO et

al., 2011; MONTOYA-ZUMAETA et al., 2013; PLUNKETT et al., 2013; MOULIS et al., 2013; PELLIZZARO et al., 2014; MOTOZAWA et al., 2017).

Os sintomas ou sinais gerais ou inespecíficos, caracterizados por febre sem sinais infecciosos, perda de peso, prostração, inapetência, dentre outros, estavam presentes em 15 casos relatados (50%) (MIYASAKA et al., 1998; CORTIÑAS et al., 1999; BRUCKI et al., 2001; RODRIGUES et al., 2003; RESTREPO et al., 2007; CAVALCANTI et al., 2007; GUIMARÃES et al., 2008; DE BARROS et al., 2010; DIAMANTINO et al., 2011; DE CARVALHO et al., 2011; MONTOYA-ZUMAETA et al., 2013; STAEL et al., 2014; AZEVEDO et al., 2015; LIU et al., 2016; ELOURIMI et al., 2017).

As manifestações neurológicas variaram entre cefaleia, convulsão, comprometimento cognitivo e alterações motoras, instalando-se em cinco casos (n=5;16,7%) (CORTIÑAS et al., 1999; BRUCKI et al., 2001; REQUENA et al., 2007; LIU et al., 2016; DUCCI et al., 2017). Em três relatos e em um paciente da série de casos, alterações cardiovasculares (n=4;13,3%) foram identificadas, com acometimento valvar em três deles (CORTIÑAS et al., 1999; MOULIS et al., 2013; STAEL et al., 2014; ELOURIMI et al., 2017). O envolvimento cutâneo foi observado em três casos (n=3;10%) (RESTREPO et al., 2007; STAEL et al., 2014; AZEVEDO et al., 2015) e, sobre o renal, não houve descrição.

Todas as manifestações clínicas acima citadas não incluíram as observadas nos pacientes dos estudos Pallo et al. (2017) e Moulis et al. (2018), pois a apresentação dos dados impossibilitava extrair a proporção de incidência de cada uma delas.

Em relação aos exames laboratoriais, a elevação da VHS foi relatada em 11 casos (CORTIÑAS et al., 1999; BRUCKI et al., 2001; REQUENA et al., 2007; CAVALCANTI et al., 2007; GUIMARÃES et al., 2008; DE BARROS et al., 2010; DIAMANTINO et al., 2011; DE CARVALHO et al., 2011; MONTOYA-ZUMAETA et al., 2013; PLUNKETT et al., 2013; AZEVEDO et al., 2015) e o aumento sérico da PCR foi evidenciado em cinco casos (BRUCKI et al., 2001; PLUNKETT et al., 2013; AZEVEDO et al., 2015; ELOURIMI et al., 2017; MOTOZAWA et al., 2017). Anemia foi registrada em cinco pacientes (CORTIÑAS et al., 1999; RESTREPO et al., 2007; MONTOYA-ZUMAETA et al., 2013; AZEVEDO et al., 2015; CAVALCANTI et al., 2007) e leucocitose, em seis (MIYASAKA et al., 1998;

CORTIÑAS et al., 1999; RESTREPO et al., 2007; MONTOYA-ZUMAETA et al., 2013; AZEVEDO et al., 2015; MOTOZAWA et al., 2017).

O FAN-HEp2 foi dosado em 49 pacientes, com positividade em 21 deles (42,8%) (DE CARVALHO et al., 2011; PELLIZZARO et al., 2014; MOULIS et al., 2018). O fator reumatoide positivou em quatro (9,3%) (MOULIS et al., 2018) de 43 dos pesquisados. O ANCA foi reagente em sete (12%) (PLUNKETT et al., 2013; MOULIS et al., 2018) dos 58 pacientes submetidos à análise. O anti-colágeno II foi realizado em 10 pacientes, com positividade em dois casos (20%) (MOULIS et al., 2018). O anti-CCP positivou em um (3,7%) paciente (MOULIS et al., 2018) de um total de 27 casos. No relato de Stael et. al (2014), o caso apresentado possuía o autoanticorpo HLA-B27 positivo, sendo diagnosticado primariamente com espondiloartrite, sem melhora após instituição do tratamento específico para essa doença, recebendo, posteriormente, o diagnóstico de PR. Quando ocorreu a pesquisa de crioglobulinas, anti-mieloperoxidase, anti-proteinase-III, anticorpo contra antígenos nucleares extraíveis (anti-ENA), anti-DNA, anticardiolipina, anticoagulante lúpico e células LE, não houve positividade de nenhum deles.

Em relação ao diagnóstico clínico, um total de 14 (66,7%) pacientes dos relatos de casos preencheram os critérios de McAdam et al. (1976) (DE BARROS et al., 2010; DUCCI et al., 2017; MIYASAKA et al., 1998; REQUENA et al., 2007; SILVARIÑO et al., 2009; MONTOYA-ZUMAETA et al., 2013; CORTIÑAS et al., 1999; RESTREPO et al., 2007; BRUCKI et al., 2001; CAVALCANTI et al., 2007; DE CARVALHO et al., 2011; AZEVEDO et al., 2015; PELLIZZARO et al., 2014; ELOURIMI et al., 2017); 19 (90,5%), os de Damiani et al. (1979) (DE BARROS et al., 2010; DUCCI et al., 2017; MIYASAKA et al., 1998; REQUENA et al., 2007; SILVARIÑO et al., 2009; MONTOYA-ZUMAETA et al., 2013; CORTIÑAS et al., 1999; RESTREPO et al., 2007; BRUCKI et al., 2001; CAVALCANTI et al., 2007; DE CARVALHO et al., 2011; AZEVEDO et al., 2015; PELLIZZARO et al., 2014; ELOURIMI et al., 2017; RODRIGUES et al., 2003; DIAMANTINO et al., 2011; PLUNKETT et al., 2013; STAEL et al., 2014; MOTOZAWA et al., 2017) e, 16 (76,2%), os de Michet et al. (1986) (DE BARROS et al., 2010; DUCCI et al., 2017; MIYASAKA et al., 1998; REQUENA et al., 2007; SILVARIÑO et al., 2009; MONTOYA-ZUMAETA et al., 2013; CORTIÑAS et al., 1999; RESTREPO et al., 2007; BRUCKI et al., 2001; CAVALCANTI et al., 2007; DE CARVALHO et al.,

2011; AZEVEDO et al., 2015; PELLIZZARO et al., 2014; ELOURIMI et al., 2017; GUIMARÃES et al., 2008; LIU et al., 2016). Os estudos de coorte e a série de casos não foram incluídos nessa avaliação, pois possuem suas amostras já definidas de acordo com seus critérios de inclusão, utilizando em Moulis et al. (2018), os dos três autores; em Moulis et al. (2013), os de Damiani et al. (1979) e em Pallo et al. (2017), os de McAdam et al. (1976).

A biópsia foi relatada em 16 casos (15,8%) da amostra total de 101 pacientes, sendo o pavilhão auricular local de escolha em oito (n=8;50%) deles (CORTIÑAS et al., 1999; BRUCKI et al., 2001; RODRIGUES et al., 2003; DE BARROS et al., 2010; DIAMANTINO et al., 2011; PLUNKETT et al., 2013; AZEVEDO et al., 2015; MOTOZAWA et al., 2017); o septo nasal, em um (n=1;6,2%), também biopsiado em região auricular (RODRIGUES et al., 2003), e a mucosa traqueal, novamente em um (n=1;6,2%) (DE CARVALHO et al., 2011). Sete não especificaram o local de realização da biópsia (MOULIS et al., 2013; MOULIS et al., 2018).

Quando mencionadas nos estudos da revisão sistemática, as doenças associadas foram contabilizadas, e a dislipidemia, a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus tipo 2 estiveram presentes em 17, 16 e nove pacientes, respectivamente. Na sequência, SMDs foram descritas em cinco pacientes; espondiloartrites, em quatro; DII, em quatro, e dermatite neutrofílica, em três.

As características clínico-laboratoriais e sobre método diagnóstico por biópsia dos artigos incluídos nesta revisão estão demonstradas na **Tabela 3**.

6.1.3 Características da terapêutica instituída nos casos selecionados

A maior parte dos pacientes dos relatos de casos selecionados utilizaram o CE como primeira linha de tratamento, seja de forma isolada ou associada a outras medicações (n=19; 90,5%) (MIYASAKA et al., 1998; CORTIÑAS et al., 1999; BRUCKI et al., 2001; RODRIGUES et al., 2003; REQUENA et al., 2007; CAVALCANTI et al., 2007; GUIMARÃES et al., 2008; SILVARIÑO et al., 2009; DE BARROS et al., 2010; DIAMANTINO et al., 2011; DE CARVALHO et al., 2011; MONTOYA-ZUMAETA et al., 2013; PLUNKETT et al., 2013; STAEL et al., 2014;

AZEVEDO et al., 2015; LIU et al., 2016; DUCCI et al., 2017; ELOURIMI et al., 2017; MOTOZAWA et al., 2017).

Tabela 3. Características clínico-laboratoriais e sobre método diagnóstico por biópsia dos artigos selecionados.

Artigos	Sintoma/Sinal inicial	Manifestações clínicas	Alterações laboratoriais	Biópsia compatível com PR	Doenças/hábitos associados
Miyasaka et al., 1998	Sintomas articulares	Sintomas gerais, acometimento ocular, articular, nasal e laringotraqueal	Leucocitose	NR	x
Cortiñas et al., 1999	Sintomas articulares	Sintomas gerais, acometimento auricular, ocular, articular, nasal, laringotraqueal, cardiovascular e neurológico	Anemia, leucocitose, ↑VHS	Pavilhão auricular	Diabetes mellitus tipo 2
Brucki et al., 2001	Sintomas neurológicos	Sintomas gerais, acometimento auricular, articular, nasal e neurológico	↑VHS, ↑PCR, ↑alfa-1-glicoproteína ácida	Pavilhão auricular	x
Rodrigues et al., 2003	Condrite auricular	Sintomas gerais, acometimento auricular e articular	x	Pavilhão auricular e septo nasal	Diabetes mellitus tipo 2
Requena et al., 2007	Condrite auricular, condrite nasal	Acometimento auricular, ocular, articular, nasal, laringotraqueal e neurológico	↑VHS	NR	x
Restrepo et al., 2007	Condrite auricular, sintomas articulares	Sintomas gerais, acometimento auricular, ocular, articular e cutâneo	Anemia, leucocitose, plaquetopenia, ↑DHL, ↑FA	NR	Linfoma, gastrite crônica, tabagismo
Cavalcanti et al., 2007	Sintomas oculares	Sintomas gerais, acometimento auricular, ocular, articular, nasal e laringotraqueal	Anemia, ↑VHS	NR	x
Guimarães et al., 2008	Condrite auricular	Sintomas gerais, acometimento auricular, ocular e articular	↑VHS	NR	x
Silvariño et al., 2009	Condrite auricular	Acometimento auricular, ocular, articular e nasal	x	NR	Diabetes mellitus tipo 2
De Barros et al., 2010	Sintomas articulares	Sintomas gerais, acometimento auricular, articular e laringotraqueal	↑VHS	Pavilhão auricular	x
Diamantino et al., 2011	Condrite auricular	Sintomas gerais, acometimento auricular e ocular	Leucopenia, ↑VHS	Pavilhão auricular	Síndrome de Sweet, síndrome mielodisplásica
De Carvalho et al., 2011	Sintomas articulares	Sintomas gerais, acometimento auricular, articular, nasal e laringotraqueal	↑VHS, FAN	Mucosa traqueal	x
Montoya-Zumaeta et al., 2013	Sintomas respiratórios	Sintomas gerais, acometimento auricular, ocular, articular, nasal e laringotraqueal	Anemia, leucocitose, plaquetopenia, ↑VHS, ↑DHL	NR	x
Plunkett et al., 2013	Sintomas oculares	Acometimento auricular, ocular e laringotraqueal	↑VHS, ↑PCR, ANCA	Pavilhão auricular	x
Moulis et al., 2013	SI	Acometimento auricular (09/09), articular (09/09), nasal (07/09), laringotraqueal (06/09), ocular (02/09) e cardiovascular (01/09)	x	01/01 (SI sobre o local)	Lúpus cutâneo (01)
Stael et al., 2014	Sintomas articulares	Sintomas gerais, acometimento auricular, ocular, articular, cardiovascular e cutâneo	HLA-B27	NR	x

Pellizzaro et al., 2014	Condrite auricular	Acometimento auricular, articular, nasal e laringotraqueal	FAN	NR	x
Azevedo et al., 2015	Febre	Sintomas gerais, acometimento auricular, articular e cutâneo	Anemia, leucocitose, ↑VHS, ↑PCR	Pavilhão auricular	x
Liu et al., 2016	Febre	Sintomas gerais, acometimento auricular, ocular e neurológico	x	NR	x
Ducci et al., 2017	Condrite auricular, sintomas articulares	Acometimento auricular, articular e neurológico	x	NR	Diabetes mellitus tipo 2, hipotireoidismo, dislipidemia
Elourimi et al., 2017	Febre	Sintomas gerais, acometimento auricular, ocular, articular, nasal e cardiovascular	↑PCR	NR	x
Motozawa et al., 2017	Condrite auricular	Acometimento auricular, ocular e laringotraqueal	Leucocite, ↑PCR	Pavilhão auricular	x
Pallo et al., 2017	Condrite auricular (30), fadiga (15), febre (10), artrite (06), artralgia (05), perda auditiva (03), condrite nasal (03), uveíte (03), episclerite (02), costochondrite (02), laringotraqueite (01), estenose subglótica (01), bronquite (01), sintomas neurológicos (01)	Acometimento auricular, ocular, articular, nasal, laringotraqueal, cardiovascular e neurológico	x	SI	Hipertensão arterial sistêmica (16), dislipidemia (16), diabetes mellitus tipo 2 (05) e insuficiência cardíaca (01)
Moulis et al., 2018	SI	Sintomas gerais, acometimento auricular, ocular, articular, nasal, laringotraqueal, cardiovascular e neurológico	FAN (19/35), ANCA (06/37), FR (04/33), Anti-colágeno II (02/10), anti-CCP (01/26)	06/06 (SI sobre o local)	Síndrome mielodisplásica (04), espondiloartrite (04), DII (03), DN (03), AR (02)

SI: sem informação; NR: não realizada/não relatada; x: sem alterações laboratoriais/sem doenças associadas; FA: fosfatase alcalina; DHL: desidrogenase láctica; FAN-HEP-2: fator antinuclear; ANCA: anticorpo anti-citoplasma de neutrófilo; FR: fator reumatóide; anti-CCP: anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico; PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação; DII: doença inflamatória intestinal; DN: dermatite neutrofílica; AR: artrite reumatoide;

Em Pellizzaro et. al (2014), a dapsona foi a primeira medicação utilizada. Em Restrepo et. al (2007), a terapêutica usada para PR não é especificada, referindo apenas o uso de quimioterapia para tratamento do linfoma associado. As medicações utilizadas em associação com os CE foram: MTX (n=4; 19%), azatioprina (n=2; 9,5%), ciclosporina (n=2; 9,5%), dapsona (n=1; 4,8%), ciclofosfamida (n=1; 4,8%) e infliximabe (n=1; 4,8%).

Doze pacientes (57,1%) tiveram falha terapêutica na primeira linha de tratamento instituída, caracterizada por, em sua maioria (n=9; 42,8%) piora, persistência ou reativação dos sintomas (BRUCKI et al., 2001; RODRIGUES et al., 2003; CAVALCANTI et al., 2007; DE BARROS et al., 2010; PLUNKETT et al., 2013; STAEL et al., 2014; AZEVEDO et al., 2015; ELOURIMI et al., 2017; MOTOZAWA et al., 2017). Três casos (14,2%) apresentaram efeitos adversos associados às medicações em uso (PELLIZZARO et al., 2014; LIU et al., 2016; DUCCI et al., 2017). O insucesso terapêutico com a segunda linha de

medicamentos foi observado em quatro casos (19%) (DE BARROS et al., 2010; PLUNKETT et al., 2013; STAEL et al., 2014; LIU et al., 2016) e, na terceira linha, em três (14,2%) (PLUNKETT et al., 2013; STAEL et al., 2014; LIU et al., 2016).

O uso de biológicos foi descrito em seis casos (28,5%), com o IFX (DE BARROS et al., 2010; PLUNKETT et al., 2013; STAEL et al., 2014) e o TCZ (PLUNKETT et al., 2013; STAEL et al., 2014; LIU et al., 2016; ELOURIMI et al., 2017; MOTOZAWA et al., 2017) como alternativas dessa classe.

A maioria dos pacientes (n=17; 80,9%) evoluiu para um desfecho favorável, com melhora clínica após a instituição da última linha de tratamento descrita nos relatos, o que não ocorreu em Cavalcanti et. al (2007), havendo exacerbação de sintomas respiratórios, mesmo após alternativa terapêutica com CE, MTX e ciclosporina. A persistência dos sintomas, apesar da tentativa de terapia otimizada, foi observada por Azevedo et. al (2005). O óbito como desfecho clínico foi relatado em apenas um dos casos (GUIMARÃES et al., 2008).

As características relacionadas à terapêutica instituída nos relatos de casos selecionados estão descritas na **Tabela 4**.

Os resultados da série de casos (MOULIS et al., 2013) e dos dois estudos de coorte (PALLO et al., 2017; MOULIS et al., 2018) são apresentados separadamente aos relatos de caso por apresentarem variáveis distintas em seus estudos, impossibilitando a análise conjunta de dados.

Em Moulis et al. (2013), a média da duração da doença antes do uso de biológicos, considerando a amostra total de nove pacientes, foi de 2,5 anos (0,3 – 6,5) e o tempo médio do diagnóstico ao uso do primeiro agente biológico foi de nove meses, enquanto em Moulis et al. (2018), com amostra de 41 pacientes, o tempo mediano transcorrido do diagnóstico de PR até o início da primeira linha biológica foi de 26,5 meses. Em um total de 50 pacientes, número que abrange os dois estudos de Moulis et al. (2013 e 2018), estão incluídas entre as medicações usadas previamente aos biológicos, os CE (n=50;100%), o MTX (n=33;66%), a azatioprina (n=11;22%), a ciclofosfamida (n=11;22%), a dapsona (n=9;18%), o micofenolato de mofetila (n=5;10%) e a hidroxicloroquina (n=4;8%).

Ainda considerando essa amostra, os anti-TNF α foram utilizados em 39 pacientes (78%); o TCZ, em 17 (34%); o ANK, em 15 (30%); RTX em, 7 (14%) e o ABT em 8 (16%).

Tabela 4. Características da terapêutica instituída nos relatos de casos selecionados.

Artigos	Primeira linha de tratamento	Falha terapêutica 1ª linha	Segunda linha de tratamento	Falha terapêutica 2ª linha	Terceira linha de tratamento	Falha terapêutica 3ª linha	Quarta linha de tratamento	Desfecho
Miyasaka et. al 1998	CE	x	x	x	x	x	x	Melhora clínica com uso de CE
Cortiñas et. al 1999	CE	x	x	x	x	x	x	Melhora clínica com uso de CE
Brucki et. al 2001	CE	Reativação dos sintomas	CE + MTX	x	x	x	x	Melhora clínica após adição de MTX
Rodrigues et. al 2003	CE	Reativação dos sintomas	CE + AZA	x	x	x	x	Melhora clínica após adição de AZA
Requena et. al 2007	CE + MTX	x	x	x	x	x	x	Melhora clínica com associação CE + MTX
Restrepo et. al 2007	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Cavalcanti et. al 2007	CE + CCP	Persistência dos sintomas	CE + CCP + MTX	x	x	x	x	Presença de exacerbações apesar da terapia Óbito por complicações respiratórias (falta de adesão terapêutica)
Guimarães et. al 2008	CE + AZA	x	x	x	x	x	x	Melhora clínica com associação CE + MTX
Silvariño et. al 2009	CE + MTX	x	x	x	x	x	x	Melhora clínica com associação CE + MTX
De Barros et. al 2010	CE + MTX	Piora dos sintomas	CE + MTX + AZA	Piora dos sintomas	CE + MTX + IFX	x	x	Melhora clínica após adição de IFX
Diamantino et. al 2011	CE	x	x	x	x	x	x	Melhora clínica com uso de CE
De Carvalho et. al 2011	CE + AZA	x	x	x	x	x	x	Melhora clínica com associação CE + AZA
Montoya-Zumaeta et. al 2013	CE	x	x	x	x	x	x	Melhora clínica com uso de CE
Plunkett et. al 2013	CE + DAP	Persistência dos sintomas	CE + DAP + MTX	Persistência dos sintomas	CE + IFX	Persistência dos sintomas	CE + MTX + TCZ	Melhora clínica após adição do TCZ
Stael et. al 2014	CE + CCP	Piora dos sintomas	CE + IFX	Reativação dos sintomas	CE + IFX + MTX	Persistência dos sintomas	CE + MTX + TCZ	Melhora clínica após adição do TCZ
Pellizzaro et. al 2014	DAP	Efeito adverso	CE + MTX	x	x	x	x	Melhora clínica com associação CE + MTX
Azevedo et. al 2015	CE	Persistência dos sintomas	CE + CFD	x	x	x	x	Persistência dos sintomas apesar da terapia
Liu et. al 2016	CE	Efeito adverso	TCZ	Reativação dos sintomas	MTX + TCZ	Persistência dos sintomas	CFD + MTX + TCZ	Melhora clínica após associação de CFD + MTX + TCZ
Ducci et. al 2017	CE	Efeito adverso	MTX	x	x	x	x	Melhora clínica com uso de MTX
Elourimi et. al 2017	CE	Reativação dos sintomas	CE + TCZ	x	x	x	x	Melhora clínica após adição do TCZ
Motozawa et. al 2017	CE + CFD + MTX + IFX	Reativação dos sintomas	CE + MTX + TCZ	x	x	x	x	Melhora clínica após associação de CE + MTX + TCZ

AZA = azatioprina; CE = corticosteroide; CFD = ciclofosfamida; CCP = ciclosporina; DAP = dapsona; MTX = metotrexato; IFX = infliximabe; TCZ = tocilizumabe; SI = sem informação; x = não realizada/não houve falha;

Na série de casos, em seis dos nove pacientes, os biológicos foram iniciados com o CE concomitante a outras drogas, como MTX (n=3), hidroxiquina (n=2) e dapsona (n=2) (MOULIS et al., 2013). Os anti-TNF α (etanercept, adalimumabe, infliximabe, certolizumabe) compuseram a primeira linha biológica terapêutica mais frequente, em sete dos nove casos. Das 14

exposições aos anti-TNF α , oito culminaram em resposta completa (controle da atividade de doença) e três, em resposta parcial. Outros agentes foram utilizados, como o ANK, o ABT e o TCZ. O ANK (n=2) e certolizumabe (n=1) não foram eficazes. O TCZ (n=2) e o ABT (n=3) induziram resposta completa ou parcial em todos os casos.

Na coorte de Moulis et al. (2018), a primeira exposição aos biológicos foi realizada concomitantemente aos CE em 35 casos (85,4%) e, em associação a drogas modificadoras de doença (DMARDS), em 29 (70,7%) casos. Dentre elas, o MTX (n=17), a hidroxicloroquina (n=6), a azatioprina (n=3) e micofenolato (n=3), dapsona (n=2) e colchicina (n=2). Totalizaram 105 exposições aos biológicos, com resposta completa nos primeiros seis meses em 19% dos casos e, parcial, em 62,9%. As taxas de resposta foram de 71,4% com RTX; 70,6% com TCZ; 63,3% com anti-TNF α ; 53,3% com ANK e 50% com ABT.

Em Pallo et al. (2017), MTX (n=25; 83,3%), prednisona (n=24; 80%) e AINEs (n=18; 60%) foram as medicações mais utilizadas para o tratamento da PR, seguidos de azatioprina (n=14; 46,7%), ciclofosfamida (n=11; 36,7%), pulsoterapia com metilprednisolona (n=9; 30%) e micofenolato de mofetila (n=6; 20%). O uso de biológicos foi descrito em cinco casos, sem especificação da droga instituída. Outras estratégias terapêuticas apresentadas foram: imunoglobulina humana intravenosa (n=4; 13,3%), ciclosporina (n=3; 10%), dapsona (n=2; 6,7%), talidomida (n=2; 6,7%) e leflunomida (n=1; 3,3%).

6.2. Relato de caso

J.F.S., sexo feminino, 18 anos, previamente hígida, apresentou dor em queimação, calor, rubor e edema em pavilhão auricular direito, poupando lóbulo ipsilateral, sendo tratada, sem sucesso, com AINEs e, posteriormente, com esquemas antimicrobianos diversos para a hipótese de pericondrite infecciosa. Após um mês, evoluiu com os mesmos sinais e sintomas em pavilhão auricular contralateral, hipoacusia mais intensa à esquerda, comprometimento ocular e alopecia. A dor e a hiperemia conjuntival à esquerda, sem prurido ou qualquer secreção, motivaram consulta oftalmológica, quando o diagnóstico de esclerite foi

estabelecido. Com colírios lubrificantes e corticoterapia tópica, as queixas oculares regrediram, com recidiva logo após o término do tratamento.

Encaminhada para avaliação clínica minuciosa, quatro meses após o início dos primeiros sintomas, firmou-se o diagnóstico de policondrite recidivante. O esteroide tópico foi mantido, associando-se a corticoterapia sistêmica com prednisona 1mg/kg/dia (60mg/dia) e metotrexato 15 mg/semana. A inflamação em pavilhão auricular se manteve com discreta melhora e, durante o desmame progressivo das medicações instituídas, observaram-se sinais flogísticos no dorso nasal com posterior destruição das cartilagens septal e triangulares, além de piora da condrite auricular, com deformação do pavilhão bilateralmente. Reintroduziu-se a prednisona na dose de 1mg/kg/dia e iniciou-se azatioprina 100mg/dia, com estabilização clínica temporária até o momento em que apresentou dispneia progressiva aos grandes, médios e pequenos esforços.

Internada com dispneia em repouso, tosse produtiva, náuseas, êmese e vertigem objetiva. Queixava-se, ainda, de perda da acuidade auditiva à direita e de diplopia. Referia parestesia em membros superiores e inferiores, tremor de extremidades e dificuldade de memorização. Apresentava-se com fácies cushingoides, pele flácida, com presença de estrias violáceas difusas, hirsutismo, acne e relatando aumento de peso em dez quilogramas nos últimos três meses, além de oligomenorreia. Murmúrio vesicular rude, com roncos difusos e estridor. Na história familiar, pai portador de neoplasia no sistema linfático. Exames laboratoriais evidenciavam leucocitose (33.900 mm^3), com 91% de segmentados, e radiografia de tórax com opacificação em hemitórax esquerdo, sugestivos, em associação com a clínica, de pneumonia. Suspensa a azatioprina, reintroduziu-se o metotrexato na alta hospitalar, acompanhado de corticosteroide em dose imunossupressora (1,2mg/kg/dia), com programação para início da infusão do anti-TNF α infliximabe (6mg/kg a cada sessão), o que ocorreu oito meses após o início dos primeiros sintomas. Pulsoterapia com metilprednisolona não foi possível por indisponibilidade no serviço.

Três meses após a primeira infusão, nova internação por acometimento laringotraqueal promovendo dispneia em repouso, persistente e intensa, além de tosse produtiva, com roncos em base de ambos os hemitóraces, bem como do tipo transmissão no terço médio e superior. Durante broncofibroscopia,

apresentou parada cardiorrespiratória, sendo reanimada com sucesso. Devido à estenose traqueal identificada, submeteu-se à traqueostomia com inserção de cânula metálica. Após permanência em Unidade de Terapia Intensiva, recebeu alta hospitalar em uso de prednisona 60mg/dia e azatioprina 100mg/dia, com programação de início de nova alternativa terapêutica, desta vez, com o tocilizumabe. Havia progressão da condrite em pavilhão auricular, rebaixamento acentuado da cartilagem nasal e instalações de infecções respiratórias secundárias recorrentes. A primeira infusão do anticorpo monoclonal humanizado anti-IL6 ocorreu onze meses após o surgimento dos primeiros sintomas e oito meses após o diagnóstico definitivo.

Após a infusão inicial do tocilizumabe 8,0mg/kg mensal observou-se controle do quadro clínico respiratório e melhora do aspecto inflamatório em pavilhão auricular. Algumas internações subsequentes, porém esparsas, ocorreram devido à bronquite associada ao traqueóstomo e a faringoamigdalites bacterianas. A cânula do traqueóstomo foi substituída. Devido ao descontrole glicêmico, fez-se necessário a introdução de metformina 500mg/dia. A vitamina D3 7000 UI/ml também compunha o arsenal medicamentoso da paciente. Meses depois, ela foi submetida ao procedimento cirúrgico de traqueoplastia com colocação de tubo em T, com avaliação broncoscópica no semestre seguinte.

No decurso do acompanhamento clínico, a queixa de epigastralgia conduziu à realização de endoscopia digestiva alta, que evidenciou monilíase esofágica, hérnia hiatal por deslizamento e pangastrite enantematosa leve, com biópsia em antro positiva para *Helicobacter pylori* através do teste da urease. Exames recentes de audiometria apresentaram perda auditiva do tipo mista com grau severo no ouvido direito. Esclerite difusa no olho esquerdo associada à catarata subcapsular posterior em ambos os olhos foram identificadas, com acuidade visual de 20/30 à direita e 20/150 à esquerda, necessitando de manejo cirúrgico.

Há um ano e oito meses, a paciente não necessita de internações, seguindo com a infusão mensal de tocilizumabe, agora em dose menor que a inicial, com estabilização satisfatória e controle da atividade e progressão da doença, o que permitiu o desmame gradual da corticoterapia, atualmente com o uso de 2,5mg/semana de prednisona. A paciente retornou a todas as atividades

habituais, com discreta limitação para realizá-las, apresentando dispneia apenas aos grandes esforços. Permanece disfônica, aguardando substituição do tubo em T por prótese traqueal.

Figura 2. Deformidades nasal e auricular **A.** Depressão das cartilagens do septo nasal e triangulares, com formação do “nariz em sela”. **B.** Deformidade auricular no pavilhão direito, poupando lóbulo, resultando na “orelha em couve-flor”.



7. DISCUSSÃO

A PR é uma doença multissistêmica rara, autoimune e potencialmente grave, caracterizada por inflamação recorrente de estruturas cartilaginosas e ricas em proteoglicanos, de intensidade, padrão e sequência variáveis, resultando em deformação anatômica progressiva e comprometimento funcional da região envolvida. As cartilagens auricular, articular, nasal e laringotraqueal, além das regiões de olho, ouvido interno, coração e vasos sanguíneos podem ser acometidas (CANTARINI et al., 2014; BRITO et al., 2012).

No presente estudo, relatou-se o caso de uma paciente com diagnóstico de PR estabelecido ainda durante a adolescência e realizou-se uma revisão sistemática, com o objetivo de correlacionar os dados do relato com o perfil epidemiológico, clínico e terapêutico descrito na literatura. Devido à escassez de estudos, optou-se pela inclusão de relatos e séries de casos durante a seleção dos artigos, apesar da credibilidade e do grau de confiança dos dados serem inferiores a de estudos clínicos randomizados. Nesta pesquisa, foram selecionados 21 relatos de casos, uma série de casos e duas coortes. Com o mesmo fim, e por motivo semelhante, não houve restrição quanto ao período de publicação.

Em relação às características demográficas da PR, houve predominância em mulheres brancas, assim como no caso relatado, o que pode ser decorrente, de fato, da maior prevalência da doença nesse grupo, sendo necessário, porém, atentar para o reduzido número de publicações em populações não caucasianas, o que não permite uma análise fidedigna da distribuição da doença por etnia. A impossibilidade, em várias análises desta revisão, do uso da amostra completa de 101 pacientes, por utilização, por parte dos artigos, de variáveis distintas nos diferentes tipos de desenho dos estudos, pode prejudicar a representatividade do universo de pacientes com PR por este grupo da revisão sistemática.

A média de idade no início dos primeiros sintomas foi de 41,2 anos, enquanto ao diagnóstico, de 46,4 anos, o que é também observado na literatura, sendo a faixa etária entre a quarta e a quinta décadas de vida, a mais comumente acometida. Em apenas três relatos de casos o diagnóstico de PR ocorreu antes dos 18 anos, idade em que os primeiros sintomas e o diagnóstico foram

estabelecidos na paciente do caso relatado, que compõe, assim, o grupo de pacientes com epidemiologia atípica. Apesar da incidência estimada de 3,5 casos a cada 1.000.000 por ano e da baixa prevalência na população pediátrica, algumas manifestações clínicas são típicas, o que pode ajudar na elucidação diagnóstica, permitindo a instituição precoce de terapêutica adequada. De maneira geral, não há diferença significativa entre a PR no adulto e na criança (CAVALCANTI et al., 2007; BORGIA et al., 2018).

No relato de caso, o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de quatro meses. Esse parâmetro variou de menos de um mês a 25 anos na revisão sistemática. Optou-se pela descrição pura do tempo necessário para o diagnóstico, em detrimento de sua média, pelo fato de os extremos distorcerem a análise dessa variável. O amplo espectro de manifestações clínicas e o caráter intermitente, caracterizado por exacerbações e remissões, associados à baixa incidência da patologia, são causas prováveis para o atraso diagnóstico observado. No relato, o reconhecimento mais precoce dessa entidade pode ser atribuído ao encaminhamento da paciente a um centro de referência em Reumatologia e em Clínica Médica.

Apesar disso, assim como outros pacientes, J.F.S. foi inicialmente submetida à antibioticoterapia múltipla por hipótese de pericondrite infecciosa, quando, na verdade, tratava-se de doença autoimune. Em Pellizzaro et al. (2014), a queixa da paciente de dor, eritema e edema em orelha esquerda, poupando lóbulo, foi tratada como celulite, com aplicações periódicas de ceftriaxona, além de submeter-se à tentativa de drenagem da orelha, mesmo apresentando essa sintomatologia há três anos. Em Guimarães et al. (2008), antimicrobianos foram, mais uma vez, erroneamente utilizados para tratar a inflamação auricular. Outras queixas oculares, respiratórias, articulares e neurológicas também foram tratadas, a princípio, como conjuntivite não autoimune, em Motozawa et al. (2017), Cavalcanti et al. (2007), Miyasaka et al. (1998) e Silvariño et al. (2009); como infecção pelo vírus Influenza, em Liu et al. (2016); artrite séptica e espondiloartrite periférica, em Cavalcanti et al. (2007); espondiloartrite, em Stael et al., (2014); meningite bacteriana, em Brucki et al. (2001) e encefalite herpética, em Ducci et al. (2017).

Em relação ao diagnóstico clínico, preencheram os critérios de McAdam et al. (1976) 14 (66,7%) pacientes dos relatos de casos; 19 (90,5%), os de Damiani et al. (1979) e, 16 (76,2%), os de Michet et al. (1986), sendo possível concluir que os dois últimos critérios elaborados abrangem uma amostra maior de pacientes, além da já englobada pelos de McAdam. Assim, evidenciam sua importância ao possibilitar que um número maior de casos receba seu diagnóstico e terapêutica adequada e precocemente. J.F.S. apresentou condrites auricular bilateral, nasal e do trato respiratório, além de inflamação ocular, preenchendo, portanto, os critérios diagnósticos dos três autores acima mencionados.

A condrite auricular como manifestação clínica inicial mais frequente nos 51 pacientes avaliados também correspondeu ao primeiro sinal identificado na paciente do relato. Uni ou, como costuma ser mais frequente, bilateralmente, a condrite auricular é a característica mais comum da PR, observada em até 90% dos pacientes durante o curso da doença e, em 20% dos casos, como sinal inicial (BORGIA et al., 2018).

O acometimento auricular, englobando a condrite auricular, a perda auditiva e/ou a disfunção vestibulococlear, apresentou-se como a característica clínica mais frequentemente observada durante o curso da doença (96,7%). No relato de caso, tal envolvimento foi demonstrado, apresentando, como consequência desse comprometimento, a deformidade bilateral do pavilhão.

Em seguida, o acometimento articular (86,7%), caracterizado por artralgia e/ou artrite, foi a manifestação clínica mais relatada. Apesar da alta prevalência, essa alteração não foi observada na paciente do relato de caso. A poliartrite soronegativa não erosiva é a única apresentação da artrite a integrar os critérios diagnósticos da PR. Em Stael et al. (2014), é descrito caso de paciente com oligoartrite assimétrica e tendinopatia calcânea, associadas à positividade do antígeno HLA-B27, apresentando como primeira hipótese diagnóstica a espondiloartrite periférica. Esta foi descartada devido ao surgimento de novos achados clínicos, prevalecendo o diagnóstico de PR.

O desenvolvimento de sinais flogísticos em dorso nasal, com posterior destruição das cartilagens septal e triangulares, foi demonstrado no caso relatado. A destruição progressiva dessa cartilagem nasal provocou o achatamento da ponte, resultando na deformidade característica desta doença (“nariz em sela”).

Na revisão sistemática, o envolvimento nasal esteve presente em 17 casos (56,7%), seguidos pelo comprometimento ocular (53,3%) e laringotraqueal (53,3%).

O acometimento ocular pode manifestar-se como conjuntivite, esclerite, episclerite e ceratite. No caso relatado, a paciente apresentou dor e hiperemia conjuntival em olho esquerdo, sem outros sinais ou sintomas associados, recebendo diagnóstico de esclerite após avaliação oftalmológica. Como a maioria dos pacientes com inflamação ocular tendem a desenvolver múltiplas manifestações sistêmicas, esse comprometimento pode ser considerado como um marcador de gravidade (BORGIA et al., 2018; MATHIAN et al., 2016).

A presença do comprometimento laringotraqueal é considerada um fator de pior prognóstico. Por ser uma causa importante de mortalidade, sua identificação precoce é necessária e os episódios inflamatórios agudos devem ser tratados com a agilidade que essa manifestação requer. (MATHIAN et al., 2016). Sete pacientes da revisão sistemática se submeteram à traqueostomia. Esta abordagem também foi necessária na paciente do relato de caso, devido à presença de estenose traqueal identificada durante broncofibroscopia, associada ao desconforto respiratório.

Os sintomas constitucionais, como febre sem sinais infecciosos, perda de peso, prostração e inapetência, foram observados em 50% dos casos. A presença dessas manifestações deve alertar para a possibilidade da associação com uma neoplasia ainda não diagnosticada, como demonstrado em Restrepo et al. (2007). Apesar de ausentes em J.F.S., sua história familiar positiva para neoplasia hematológica deve motivar acompanhamento periódico.

O acometimento neurológico variou entre cefaleia, convulsão, comprometimento cognitivo e alterações motoras, instalando-se em cinco casos (16,7%). Distúrbios psiquiátricos não são apresentações comuns desse envolvimento, porém, quando presentes, deve-se atentar para a possível piora dos sintomas após a administração de CE, como relatado em Liu et al. (2016). Embora os glicocorticoides constituam a base terapêutica da PR, destacam-se, aqui, os transtornos mentais e cognitivos como possíveis consequências do uso desta classe de medicação, tais como depressão, mania, psicose e delirium (LIU et al., 2016).

Alterações cardiovasculares foram identificadas em 13,3% dos casos, sendo o acometimento valvar a forma mais frequente de apresentação. Esse comprometimento é considerado a segunda causa mais frequente de mortalidade (BORGIA et al., 2018), o que enquadra J.F.S. como paciente de risco cardiovascular, inclusive com necessidade de avaliações ecocardiográficas periódicas pela possibilidade de evolução para dano valvar, silenciosamente (BORGIA et al., 2018; DEL ROSSO et al., 1977). O envolvimento cutâneo foi demonstrado em 10% dos casos. Este acometimento pode ter relação concomitante com SMD, o que torna a investigação e o controle regular essenciais (MATHIAN et al., 2016; MATHEW et al., 2012). Manifestações dermatológicas foram descritas no paciente relatado em Restrepo et al. (2007), com posterior diagnóstico de linfoma.

Não houve descrição sobre o acometimento renal em nenhum dos estudos selecionados. A sua presença está associada a um mau prognóstico, com uma taxa de sobrevida de 10% em 10 anos. Nenhuma destas últimas manifestações descritas, sintomas constitucionais, neurológicos, cardiovasculares, dermatológicos e renais, estiveram presentes no caso relatado.

A biópsia foi realizada em 15,8% dos casos, sendo a maioria em pavilhão auricular. Esse procedimento não é essencial para o diagnóstico de PR e, na prática, raramente é realizado (MATHIAN et al., 2016). No relato de caso deste presente estudo, não houve necessidade, sendo o diagnóstico baseado apenas em critérios clínicos.

Embora, geralmente, a PR ocorra como uma entidade clínica isolada, um número significativo de pacientes apresenta outras condições associadas (RESTREPO et al., 2007). Entre elas, incluem-se distúrbios autoimunes, vasculites, doenças reumatológicas, dermatológicas e malignas. Também há relatos de associação com doenças da tireoide, DII e diabetes mellitus (BORGIA et al., 2018; CORTIÑAS et al. 1999; LAHMER et al., 2010). Em Dimantino et al. (2011), a PR é descrita como uma síndrome paraneoplásica, em paciente com diagnóstico prévio estabelecido de síndrome de Sweet, ambos precedendo uma SMD. Em Restrepo et al. (2017), a PR é descrita em associação com um linfoma.

Na revisão sistemática realizada, a dislipidemia, a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus tipo 2 foram as comorbidades mais associadas à

PR. A alta prevalência dessas condições, provavelmente, é multifatorial, isto é, associada à PR, tabagismo e/ou uso crônico de fármacos, particularmente glicocorticoides. Estudos mostraram que pacientes com condições reumáticas inflamatórias crônicas apresentam maior risco de desenvolver uma doença cardiovascular precoce (PALLO et al., 2017).

A paciente do caso relatado desenvolveu resistência insulínica devido ao uso de altas doses de CE durante o tratamento da PR, necessitando do uso de hipoglicemiante. Além disso, apresentou outros efeitos adversos provocados pelo uso dessa droga, como fácies cushingoides, estrias violáceas, hirsutismo, acne, ganho de peso e oligomenorreia. Em Ducci et al. (2017), o paciente também apresentou complicações decorrentes do uso crônico dessa medicação, como osteopenia, hipertensão, síndrome de Cushing, agravamento da síndrome de apneia obstrutiva do sono e um episódio de herpes zoster cutâneo bilateral em tronco. Essas complicações exigiram uma alteração na terapia imunossupressora, como a substituição da prednisona por MTX. Em Silvariño et al. (2009), o paciente do relato possuía diagnóstico prévio de diabetes mellitus tipo 2 e, devido à possibilidade de descontrole metabólico com o uso de corticoides, foi iniciado MTX como droga poupadora.

O número limitado de pacientes, o padrão clínico heterogêneo e a ocorrência imprevisível de surtos limitam tanto a compreensão da etiopatogenia quanto a possibilidade de conduzir ensaios clínicos para determinar a eficácia e segurança das opções de tratamento. Assim, um protocolo terapêutico padronizado para PR não foi estabelecido. A terapia atual é amplamente empírica e baseada em relatos de casos (LEKPA et al., 2012).

O corticosteroide, como primeira linha de tratamento após o diagnóstico, de forma isolada ou associada a outras medicações, foi utilizado na maioria (90,5%) do casos e, também, na paciente do relato. AINEs, CE em baixas doses, dapsona e colchicina são usados para o controle da dor e inflamação nas formas não graves de PR, caracterizadas pelo envolvimento de nariz, orelha externa ou apenas articulações. Cavalcanti et al. (2007), Stael et al. (2014), Motozawa et al. (2017), Restrepo et al. (2007), Cortiñas et al. (1999) e Silvariño et al. (2009) relataram o uso de AINEs durante os sintomas iniciais de seus pacientes, quando aqueles se tratavam de acometimento articular isolado, condrite nasal ou auricular

ou inflamação ocular, com boa resposta. Já no caso relatado neste estudo, mesmo quando a condrite auricular era a única manifestação presente, os AINEs foram insuficientes para sua regressão, o que pode ser considerado como um indicador de doença mais agressiva.

Em Pellizzaro et. al (2014), a dapsona foi a primeira medicação utilizada, embora os sintomas fossem importantes e o acometimento já sistêmico, com condrites nasal e auricular bilateral, poliartrite e comprometimento respiratório. Quando órgãos nobres estão envolvidos, como a laringe e a traqueia, o corticoide sistêmico é essencial, geralmente com doses moderadas a altas (SHARMA et al., 2013).

Dentre as medicações utilizadas em associação com os CE nos relatos de casos, o MTX, a azatioprina e o IFX foram drogas também empregadas concomitantemente à prednisona na paciente deste estudo, com resposta parcial após todas as administrações. Ela evoluiu com discreta melhora do pavilhão auricular após o MTX; com progressão rápida de sintomas respiratórios após período de estabilização clínica com a azatioprina e com acometimento laringotraqueal, mesmo após a infusão de anti-TNF- α . Em Moulis et al. (2018), os DMARDS compunham o arsenal terapêutico em 93% dos casos, antes do início dos biológicos.

Nesta coorte, justificou-se o uso de agentes biológicos por corticodependência, em 28 casos; por controle insatisfatório com o esteroide, em 11; e por reações adversas a medicamentos, em três, sendo o MTX associado à hepatite, à neutropenia e à erupção cutânea. Três (14,2%) dos 21 pacientes dos relatos de caso apresentaram efeitos adversos associados às medicações em uso. Em Moulis et al. (2013), sete reações adversas ocorreram.

Doze pacientes dos relatos de casos (57,1%) tiveram falha terapêutica na primeira linha de tratamento instituída, decorrendo, em sua maioria (n=9; 42,8%) de piora, persistência ou reativação dos sintomas. No caso da paciente deste estudo, por progressão da sintomatologia. O insucesso terapêutico com a segunda linha de medicamentos foi observada em quatro casos (19%) e, na terceira linha, em três (14,2%). Em relação à paciente do relato, a falha terapêutica com a terceira linha envolveu o uso de um agente biológico, o IFX, um anti-TNF- α .

De fato, em concordância com a literatura, os anti-TNF- α costumam ser os biológicos de escolha para o início da terapia com essa classe. Nos 50 pacientes dos estudos de Moulis et al. (2013 e 2018), eles foram utilizados em 39 pacientes (78%), enquanto o TCZ, em 17 (4%); o ANK, em 15 (30%); o RTX em, 7 (14%) e o ABT em 8 (16%). Os anti-TNF- α (etanercept, adalimumabe, infliximabe, certolizumabe) compuseram a primeira linha biológica terapêutica mais frequente, em sete dos nove casos (MOULIS et al., 2013).

A série de casos deste estudo, em 2013, referiu que apenas relatos de casos únicos ou séries de casos não superiores a três pacientes haviam sido publicados até então, totalizando 43 pacientes. O primeiro caso de uso de ABT em um paciente com PR foi relatado em 2010 e também esteve incluído nesta série (MOULIS et al., 2013).

Em 2012, Kempta-Lepka et al. revisaram sobre o tratamento de 62 pacientes afetados por PR ativa, em uso de bloqueadores do fator de necrose tumoral (infliximabe, etanercepte e adalimumabe), RTX (anticorpo monoclonal dirigido contra o antígeno CD20 em linfócitos B), ANK (antagonista do receptor da interleucina-1), TCZ (anticorpo monoclonal humanizado anti-receptor de interleucina-6 humano) e ABT (proteína de fusão solúvel que inibe a ativação de células T por ligação a CD80 e CD86). Biológicos mostraram-se eficazes em 28 pacientes, parcialmente eficazes em seis, e não eficazes, em 28. O uso de IFX (3 a 10 mg / kg a cada 6 a 8 semanas) induziu remissão completa ou parcial de sinais e complicações inflamatórias em 18 dos 31 pacientes. Nos relatos de casos analisados na presente revisão sistemática, o uso de biológicos foi descrito em seis casos (28,5%).

A maioria dos pacientes (n=17; 80,9%) evoluiu para um desfecho favorável, com melhora clínica após a instituição da última linha de tratamento. Em Guimarães et al. (2008), houve óbito como desfecho, porém, não por falha da terapia, mas por falta de adesão ao tratamento. Em Cavalcanti et al. (2007), uma criança de 11 anos evoluiu para controle da doença, porém, com limitação parcial às atividades físicas, assim como a paciente do nosso relato. Em Azevedo et al. (2015), a hipoacusia grave bilateral, com perda neurosensorial, foi a seqüela apresentada, enquanto, em J.F.S., houve perda mista, com grau mais acentuado unilateralmente. De Carvalho et al. (2011) discute a relevância para a

otorrinolaringologia deste tema, relacionando uma disfunção vascular e/ou otite média grave secundária à condrite da tuba auditiva como prováveis causas de manifestações auditivas e vestibulares.

O tempo transcorrido entre o início dos primeiros sintomas e a infusão do primeiro biológico na paciente do relato foi de oito meses, bastante inferior à evidenciada por Moulis et al. (2013), em sua série de nove casos, cuja média foi de 2,5 anos (0,3 – 6,5), e à demonstrada pela coorte de Moulis et al. (2018), cujo tempo mediano foi de 26,5 meses, o que pode nos conduzir a duas leituras distintas: a de doença grave e refratária apresentada por J.F.S. e a de que, talvez, o uso tardio de biológicos decorra da ausência de diretrizes baseadas em evidências que respaldem uma conduta médica mais agressiva quando necessário. Ainda, também, pode-se questionar sobre um curso clínico de doença mais brando nos pacientes dos dois estudos mencionados, uma vez que neles não existem análises individuais que permitam identificar se isso ocorreu.

Na série de casos, em seis dos nove pacientes, os biológicos foram iniciados com o CE concomitante a outras drogas, como MTX (n=3), hidroxicloroquina (n=2) e dapsona (n=2) (MOULIS et al., 2013). Na coorte de Moulis et al. (2018), a primeira exposição aos biológicos foi realizada concomitante aos CE em 35 casos (85,4%) e, em associação a DMARDS, em 29 (70,7%) casos.

A fisiopatologia da PR é parcialmente compreendida, mas se descrevem a participação das respostas imunes humoral e celular, com envolvimento de citocinas, como o TNF- α , IL-1 e IL-6. Consequentemente, o uso de produtos biológicos tem sido cada vez mais descrito durante a última década. No entanto, estes foram principalmente relatos de casos únicos e, portanto, estão sujeitos a viés de publicação potencial, favorecendo resultados positivos. Poucas séries de centro único foram relatadas até o momento da publicação do estudo de Moulis et al. (2018): isto é, nove pacientes refratários tratados com RTX (LEROUX et al., 2009); nove pacientes expostos a 22 agentes biológicos, principalmente inibidores do TNF (MOULIS et al., 2013); e quatro (PENG et al., 2013) e três pacientes tratados com o ABT (MOULIS et al., 2013). Em relação ao uso do ABT, este foi descrito por Moulis et al., 2013, porém, em artigo específico, distinto da série de casos, do mesmo autor, incluída nesta revisão sistemática. Além disso, os

desfechos para a avaliação da eficácia biológica têm sido altamente variáveis entre esses relatórios. Portanto, é difícil estimar a eficácia de produtos biológicos para tratar PR a partir de uma revisão de literatura.

Totalizaram 105 exposições aos biológicos, no estudo de coorte de Moulis et al. (2018), com resposta completa nos primeiros seis meses em 19% dos casos e, parcial, em 62,9%. Ele envolveu 41 pacientes, dos quais 65,8% apresentando resposta parcial nos primeiros 6 meses e 29,3%, resposta completa, entendendo-se essa, por ausência de atividade de doença por no mínimo, um semestre. As taxas de resposta foram de 71,4% com RTX; 70,6% com TCZ; 63,3% com antagonistas do TNF- α ; 53,3% com ANK e 50% com ABT. A eficácia dos agentes biológicos para condrite nasal e/ou auricular foi a mais alta com TCZ. Inibidores do TNF- α apresentaram-se como melhor opção para inflamação articular, principalmente o adalimumabe. IFX, TCZ e RTX possuem melhor potencial para controle e regressão do envolvimento ocular do que o ANK. TCZ e anti-TNF- α foram os melhores para trato respiratório, análise que pode ser corroborada pelo sucesso terapêutico com o TCZ na paciente do relato, a qual manifestava estenose traqueal com comprometimento respiratório importante.

Na última década, o TCZ, um agente anti-IL6, foi desenvolvido com sucesso como agente terapêutico para o tratamento da artrite reumatoide e da artrite idiopática juvenil. Além de combater a inflamação, o TCZ também é conhecido por afetar a função dos linfócitos B e T, bem como do fator de crescimento endotelial vascular. Como tal, sua eficácia está atualmente sendo explorada em um grande número de condições autoimunes, incluindo vasculites, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, polimiosite, doença do enxerto versus hospedeiro, PR, bem como síndrome de Behçet, espondiloartropatias e necrose tumoral.

Plunkett et al., em 2013, relata o quarto caso na literatura com resposta clínica após a terapia com TCZ, ratificando, assim como a descrição de sucesso terapêutico de J.F.S. com o agente anti-IL6, o potencial desta droga como alternativa após falha do anti-TNF. O TCZ foi iniciado na dose de 8,0 mg/kg, com infusões intravenosas mensais, semelhante à conduta estabelecida no relato de J.F.S. Em conjunto ao biológico, a prednisona de 20 mg e o MTX oral, semanalmente, foram administrados. A remissão permitiu o desmame da

prednisona para 5,0 mg/dia e posterior redução da dose do TCZ, situação novamente semelhante à da paciente do presente relato, quando após a estabilização satisfatória e controle da atividade e progressão da doença, o uso atual da corticoterapia regrediu para 2,5mg/semana de prednisona, após atingir níveis de 100mg/dia.

No relato, a paciente aos 18 anos apresentou em um período de poucos meses, condrite de repetição, bilateral, restrita ao pavilhão auricular, sem acometer o lóbulo da orelha, acompanhada de episclerite e hipoacusia unilaterais. Tratada inicialmente com corticoterapia plena e MTX, não apresentou resposta favorável, e a doença progrediu com acometimento laringotraqueal, promovendo dispneia de repouso, persistente e intensa. A terapia anti-TNF com IFX também se mostrou ineficaz e houve progressão da condrite em pavilhão auricular, rebaixamento da cartilagem nasal e instalação de infecção respiratória secundária. A paciente enquadra-se na minoria que apresenta evolução grave. Além disso, o habitual é que a doença se manifeste entre a quarta e quinta décadas de vida, e não tão precocemente. Diante disso e devido à rápida progressão dos sintomas e à refratariedade à terapêutica utilizada na maioria dos casos, observou-se a necessidade de novas alternativas na tentativa de se obter melhor controle da doença. Assim, optou-se pelo uso do TCZ em esquema habitual e, já após a primeira infusão, observou-se controle do quadro respiratório e melhora do aspecto inflamatório em pavilhão auricular.

Stael et al., em 2014, apresentaram um caso de PR refratária, com envolvimento aórtico grave, tratado com sucesso com TCZ, após falhas com CE, MTX, ciclosporina, ciclofosfamida, IFX e etanercept. Após um ano de infusões, houve resolução de todos os sintomas e normalização das alterações laboratoriais, como PCR e VHS. Três relatos na literatura sobre um efeito benéfico de biológicos no tecido da aorta foram descritos. Em um relato de caso, redução do tamanho do aneurisma aórtico foi observada em um paciente com PR tratado com IFX (MARIE et al., 2009). Em outro, observou-se também essa redução em paciente com síndrome MAGIC, tratado com IFX (MEKINIAN et al., 2009). Por fim, um caso de PR conduzida com adalimumabe apresentou desfecho favorável (SEYMOUR et al., 2007).

Em 2017, Elourimi et al. relataram o primeiro caso de remissão rápida e sustentada em uma mulher com aortite associada à PR refratária à corticoterapia, após infusão de TCZ como imunoterapia de primeira linha. O mais habitual é o uso dos biológicos como terapias de resgate. Entretanto, representando as complicações cardiovasculares a segunda causa de mortalidade na PR, é mister novos e amplos estudos que analisem em amostras maiores a eficácia de novas opções terapêuticas.

Em Liu et al. (2016), discute-se a associação entre a IL-6 e a manifestação psiquiátrica, além de se colocarem como primeiro estudo a apresentar a eficácia do TCZ em paciente com distúrbios psiquiátricos. Antes, apenas os anti-TNF α haviam sido relatados para esse fim. Eles citam uma meta-análise realizada por Goldsmith et al. (2016), a qual discorre sobre a rede de citocinas em pacientes psiquiátricos. Eles observaram que durante a fase aguda, o nível de IL-6 aumentou notavelmente em pacientes com distúrbios psiquiátricos, como mania bipolar e esquizofrenia. Com a doença controlada, os níveis de IL-6 diminuíram significativamente. Foram pesquisados no Medline, Embase, Web of Science e na biblioteca Cochrane, com 27 artigos, nos quais houve 32 pacientes com PR com transtornos psiquiátricos. Vinte e nove de 32 foram tratados com altas doses de glicocorticoides. Vinte e dois desses 29 pacientes obtiveram melhora pelas terapias iniciais. Os outros sete desses 29 eram refratários à terapia com glicocorticoides.

Apesar do relato de caso seguir, majoritariamente, as condutas explicitadas nesta revisão sistemática, estudos prospectivos, multicêntricos, randomizados e controlados são necessários para que diretrizes terapêuticas sejam firmadas e possibilitem maior controle sobre a atividade desta doença.

8. CONCLUSÕES

Nesta revisão sistemática de 24 artigos, observou-se predomínio da PR no sexo feminino e em brancas, o que foi compatível com as características epidemiológicas da paciente do relato de caso. A idade média de instalação da doença foi em torno da quarta década e houve enorme variação de intervalo até o diagnóstico. Apesar de serem resultados provenientes desta pequena amostra de estudos selecionados, esses dados correspondem aos encontrados na literatura mundial e evidenciam o quão atípica foi a faixa etária de início dos sintomas na paciente do relato, bem como a importância, muitas vezes, de acesso a centros de referência que possibilitem um diagnóstico precoce, principalmente quando se trata de patologia rara.

O acometimento auricular correspondeu ao conjunto de sinais clínicos mais frequentes, seguido do articular e do nasal. Sendo típicas, como apresenta a literatura, as condrites auricular e nasal também foram manifestações na jovem do relato. Nela, a biópsia não foi realizada, assim como na maioria dos casos da revisão sistemática, exemplificando a prática comum no cenário médico, qual seja, a de se respaldar, majoritariamente, em critérios clínicos para o diagnóstico. A pesquisa de autoanticorpos relacionados à fisiopatogenia da doença, apesar de realizada em alguns pacientes relatados, é discordante do manejo clínico habitualmente evidenciado nos demais estudos, talvez por aqueles envolverem, em grande parte, apenas descrição de amostra única ou pequena, sem o dispêndio de recursos financeiros que requerem os estudos mais amplos para elucidação imunológica mais profunda. Na prática clínica diária, provavelmente, pelos limitados recursos, mas também, pela presença na doença de acometimentos, muitas vezes, típicos, não sendo a presença de auto-anticorpos necessária para o diagnóstico.

O tratamento compreendeu, fundamentalmente, a imunossupressão, com destaque para a corticoterapia como a primeira linha, além do uso de DMARDS. Nesta revisão, enfatizou-se o papel promissor dos biológicos, em especial, do TCZ, principalmente quando há envolvimento do trato respiratório nos casos de PR refratária ao manejo terapêutico habitual. A condução do caso relatado foi compatível com a da maioria dos estudos.

Muitos dos resultados expostos não foram provenientes da amostra total de 101 pacientes desta revisão sistemática, pois, devido à inclusão de estudos com desenhos diversos, motivada pela escassez de trabalhos sobre o tema, variáveis distintas foram utilizadas em cada um deles, dificultando a análise conjunta de todos os dados. Apesar disso, torna-se válida esta publicação, uma vez que contribui como orientação terapêutica em casos de PR grave e refratária, visando à redução da morbimortalidade e à melhoria na qualidade de vida, enquanto estudos randomizados controlados e coortes prospectivos ainda não estão disponíveis.

REFERÊNCIAS

ALTEN, R.; MALEITZKE, T. Tocilizumab: a novel humanized anti-interleukin 6 (IL-6) receptor antibody for the treatment of patients with non-RA systemic, inflammatory rheumatic diseases. **Annals of medicine**, v. 45, n. 4, p. 357-363, 2013;

ARNAUD, L. et al. The Relapsing Polychondritis Disease Activity Index: development of a disease activity score for relapsing polychondritis. **Autoimmunity reviews**, v. 12, n. 2, p. 204-209, 2012;

ARNAUD, L. et al. Pathogenesis of relapsing polychondritis: a 2013 update. **Autoimmunity Reviews**, v. 13, n. 2, p. 90-95, 2014;

AZEVEDO, FVA et al. Policondrite recidivante com perda auditiva severa. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 2, p. 174-176, 2015;

BALSA, A. et al. Joint symptoms in relapsing polychondritis. **Clinical and experimental rheumatology**, v. 13, n. 4, p. 425-430, 1995;

BELOT, A. et al. Pediatric-onset relapsing polychondritis: case series and systematic review. **The Journal of pediatrics**, v. 156, n. 3, p. 484-489, 2010;

BORGIA, F. et al. Relapsing Polychondritis: An Updated Review. **Biomedicines**, v. 6, n. 3, p. 84, 2018;

BRITO, VF et al. Policondrite recidivante. **Revista da Sociedade Brasileira de**, v. 10, n. 6, p. 529-34, 2012;

BRUCKI, S.; ROCHA, M. Policondrite recidivante associada a meningoencefalite: relato de caso. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 59, n. 3-A, p. 605-608, 2001;

BUCKNER, J. et al. Identification of type II collagen peptide 261–273-specific T cell clones in a patient with relapsing polychondritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 46, n. 1, p. 238-244, 2002;

CANTARINI, L. et al. Diagnosis and classification of relapsing polychondritis. **Journal of autoimmunity**, v. 48, p. 53-59, 2014;

CAVALCANTI, A. et al. Policondrite recidivante na infância: relato de caso e revisão da literatura. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 2007;

CHOY, E. et al. Chimaeric anti-CD4 monoclonal antibody for relapsing polychondritis. **The Lancet**, v. 338, n. 8764, p. 450, 1991;

CORTIÑAS, M. et al. Policondritis recidivante. **Revista Cubana de Medicina**, v. 38, n. 4, p. 288-291, 1999;

DAMIANI, J. et al. Relapsing polychondritis—report of ten cases. **The Laryngoscope**, v. 89, n. 6, p. 929-946, 1979;

DE BARROS, APS. et al. Uso de infliximabe na policondrite recidivante. **Rev Bras Reumatol**, v. 50, n. 2, p. 211-6, 2010;

DE CARVALHO, G. et al. Policondrite recidivante e dispneia. Relato de caso. **Revista da Sociedade Brasileira de**, v. 9, n. 6, p. 451-4, 2011;

DECLARAÇÃO DE HELSINQUE. Princípios éticos para pesquisa médica envolvendo seres humanos. **Jornal da Associação Médica Brasileira (JAMB)**, São Paulo, p. 31-34, 2008;

DEL ROSSO, A. et al. Cardiovascular involvement in relapsing polychondritis. In: **Seminars in arthritis and rheumatism**. WB Saunders, p. 840-844, 1997;

DIAMANTINO, F. et al. Síndrome de Sweet e policondrite recidivante reveladores de síndrome mielodisplásica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, p. 173-177, 2011;

DUCCI, R. et al. Policondrite recidivante e meningite linfocitária com sintomas neurológicos variados. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 6, p. 623-625, 2017;

ELOURIMI, G. et al. Efficacy of tocilizumab highlighted by FDG-PET/CT in a patient with relapsing polychondritis-associated aortitis. **Rheumatology international**, v. 37, n. 11, p. 1931-1935, 2017;

FRANCES, C. et al. Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis: a study of 200 cases at a single center. **Medicine**, v. 80, n. 3, p. 173-179, 2001;

GOLDSMITH, D. et al. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. **Molecular psychiatry**, v. 21, n. 12, p. 1696, 2016;

GUIMARÃES, V. et al. Manifestações clínicas na policondrite recidivante: relato de caso. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 10, n. 3, 2008;

HANDROCK, K. et al. Relapsing polychondritis as a secondary phenomenon of primary systemic vasculitis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 52, n. 12, p. 895, 1993.

HANSSON, A. et al. Relapsing polychondritis, induced in mice with matrilin 1, is an antibody-and complement-dependent disease. **The American journal of pathology**, v. 164, n. 3, p. 959-966, 2004;

HUGHES, R. et al. Relapsing Polychondritis: THREE CASES WITH A CLINICO-FATHOLOGICAL STUDY AND LITERATURE REVIEW. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 41, n. 3, p. 363-380, 1972;

ISAAK, B. et al. Ocular and systemic findings in relapsing polychondritis. **Ophthalmology**, v. 93, n. 5, p. 681-689, 1986;

JAWAD, A. S. et al. Erosive arthritis in relapsing polychondritis. **Postgraduate medical journal**, v. 66, n. 779, p. 768-770, 1990;

KALY, L.; ROSNER, I. Tocilizumab—a novel therapy for non-organ-specific autoimmune diseases. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 26, n. 1, p. 157-165, 2012;

KORYÜREK, O.; KALKAN, G. A new alternative therapy in dermatology: tocilizumab. **Cutaneous and ocular toxicology**, v. 35, n. 2, p. 145-152, 2015;

LAHMER, T. et al. Relapsing polychondritis: an autoimmune disease with many faces. **Autoimmunity reviews**, v. 9, n. 8, p. 540-546, 2010;

LANG, B. et al. Susceptibility to relapsing polychondritis is associated with hla—dr4. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 36, n. 5, p. 660-664, 1993;

LEE, J. A case of membranous nephropathy associated with relapsing polychondritis. **Kidney research and clinical practice**, v. 31, n. 4, p. 253-256, 2012;

LEE-CHIONG, J. Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis and relapsing polychondritis. **Clinics in chest medicine**, v. 19, n. 4, p. 747-57, ix, 1998;

LEKPA, F. et al. Biologics in relapsing polychondritis: a literature review. In: **Seminars in arthritis and rheumatism**. WB Saunders, p. 712-719, 2012;

LEROUX, G. et al. Treatment of relapsing polychondritis with rituximab: a retrospective study of nine patients. **Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 61, n. 5, p. 577-582, 2009;

LIU, L. et al. Efficacy of tocilizumab for psychiatric symptoms associated with relapsing polychondritis: the first case report and review of the literature. **Rheumatology international**, v. 36, n. 8, p. 1185-1189, 2016;

MARIE, I. et al. Sustained response to infliximab in a patient with relapsing polychondritis with aortic involvement. **Rheumatology**, v. 48, n. 10, p. 1328-1329, 2009;

MATHEW, S. et al. Relapsing polychondritis in the Department of Defense population and review of the literature. In: **Seminars in arthritis and rheumatism**. WB Saunders, 2012. p. 70-83;

MATHIAN, A. et al. Relapsing polychondritis: a 2016 update on clinical features, diagnostic tools, treatment and biological drug use. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 30, n. 2, p. 316-333, 2016;

MCADAM, LP. et al. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. **Medicine**, v. 55, n. 3, p. 193-215, 1976;

MEKINIAN, A. et al. Aortic aneurysm in MAGIC syndrome successfully managed with combined anti-TNF- α and stent grafting. **Rheumatology**, v. 48, n. 9, p. 1169-1170, 2009.

MICHET, C. et al. Relapsing polychondritis: survival and predictive role of early disease manifestations. **Annals of Internal Medicine**, v. 104, n. 1, p. 74-78, 1986;

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR); CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Diretrizes e normas regulamentadoras de

pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União [da] República Federativa do Brasil**, v. 150, n. 112, 2013;

MIYASAKA, L. et al. Relapsing polychondritis. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 116, n. 1, p. 1637-1642, 1998;

MONTOYA-ZUMAETA, J. et al. Policondritis recorrente. **Rev Soc Peru Med Interna**, v. 26, n. 2, p. 79, 2013;

MOTOZAWA, N. et al. Unique circumferential peripheral keratitis in relapsing polychondritis: A case report. **Medicine**, v. 96, n. 41, 2017;

MOULIS, G. et al. Biologics in relapsing polychondritis: a case series. **Clin Exp Rheumatol**, v. 31, n. 6, p. 937-939, 2013;

MOULIS, G. et al. Efficacy and safety of biologics in relapsing polychondritis: a French national multicentre study. **Annals of the rheumatic diseases**, p. annrheumdis-2017-212705, 2018;

PALLO, P. et al. Policondrite recidivante: prevalência de doenças cardiovasculares e seus fatores de risco e características gerais da doença de acordo com o gênero. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 4, p. 338-345, 2017;

PELLIZZARO, M. et al. Policondrite Recidivante: relato de caso. **ACM arq. catarin. med**, v. 43, n. 1, p. 76-79, 2014;

PENG, SL.; RODRIGUEZ, D. Abatacept in relapsing polychondritis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 72, n. 8, p. 1427-1429, 2013;

PINTO, P. et al. Policondrite recidivante. Estudo retrospectivo de seis casos. **Acta Med Port**, v. 10, p. 213-6, 2006;

PLUNKETT, M. et al. Relapsing polychondritis: response to tocilizumab and association with colitis. **JCR: Journal of Clinical Rheumatology**, v. 19, n. 7, p. 415-417, 2013;

PUÉCHAL, X. et al. Relapsing polychondritis. **Joint Bone Spine**, v. 81, n. 2, p. 118-124, 2014;

REQUENA, M. et al. Policondritis recidivante y compromiso neurológico. **Medicina (Buenos Aires)**, v. 67, n. 2, p. 156-158, 2007;

RESTREPO, M. Un hombre con poliartritis, orejas inflamadas, esplenomegalia y diaforesis nocturna. **Acta Médica Colombiana**, v. 32, n. 3, 2007;

RODRIGUES, E. et al. Policondrite recidivante: relato de caso. **Rev. Bras. Otorrinolaringologia**, v. 69, n. 1, p. 128-30, 2003;

RUCKER, C; FERGUSON, R. Ocular manifestations of relapsing polychondritis. **Archives of Ophthalmology**, v. 73, n. 1, p. 46-48, 1965;

SCHÄFER, V.; ZWERINA, J. Biologic treatment of large-vessel vasculitides. **Current opinion in rheumatology**, v. 24, n. 1, p. 31-37, 2012;

SEYMOUR, M. et al. Prolonged response to anti-tumour necrosis factor treatment with adalimumab (Humira) in relapsing polychondritis complicated by aortitis. **Rheumatology**, v. 46, n. 11, p. 1738-1739, 2007;

SHARMA, A. et al. Relapsing polychondritis: a review. **Clinical Rheumatology**, v. 32, n. 11, p. 1575-1583, 2013;

SILVARIÑO, R. et al. Policondritis recidivante: presentación clínica, diagnóstico y tratamiento. **Revista Médica del Uruguay**, v. 25, n. 3, p. 168-172, 2009;

STABLER, T. et al. Serum cytokine profiles in relapsing polychondritis suggest monocyte/macrophage activation. **Arthritis & Rheumatism**, v. 50, n. 11, p. 3663-3667, 2004;

STAEL, R. et al. Sustained response to tocilizumab in a patient with relapsing polychondritis with aortic involvement: a case based review. **Clinical rheumatology**, v. 34, n. 1, p. 189-193, 2014;

SUZUKI, S. et al. Fever and cough without pulmonary abnormalities on CT: relapsing polychondritis restricted to the airways. **The Lancet**, v. 385, n. 9962, p. 88, 2015;

TEO, L.; CHOO, CT. Orbital inflammatory disease in relapsing polychondritis. **Orbit**, v. 33, n. 4, p. 298-301, 2014;

TRENTHAM, D. et al. Relapsing polychondritis. **Annals of Internal Medicine**, v. 129, n. 2, p. 114-122, 1998;

TRONQUOY, AF. et al. Papular and annular fixed urticarial eruption: a characteristic skin manifestation in patients with relapsing polychondritis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 65, n. 6, p. 1161-1166, 2011;

YANG, H. et al. Clinical analysis of 15 patients with relapsing auricular polychondritis. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 271, n. 3, p. 473-476, 2013;

ZEUNER, M. et al. Relapsing polychondritis: clinical and immunogenetic analysis of 62 patients. **The Journal of rheumatology**, v. 24, n. 1, p. 96-101, 1997.

APÊNDICES

Apêndice 1. Formulário padrão para extração de dados dos estudos analisados:

Formulário para extração de dados dos artigos e do relato de caso	
POLICONDRITE RECIDIVANTE: REVISÃO SISTEMÁTICA E RELATO DE CASO	
Pesquisadores:	Data da coleta:
<u>Informações gerais:</u>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Número de identificação: 2. Título: 3. Autores: 4. Revista: 5. Ano de publicação: 6. País: 7. Idioma de publicação: 8. Instituição financiadora: 	
<u>Características do estudo:</u>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Desenho: <ul style="list-style-type: none"> • Prospectivo () • Retrospectivo () • Observacional () <ul style="list-style-type: none"> [Seccional () ; Coorte () ; Caso-controle () ; Relato de caso ()] • Experimental () 2. Período: 3. Tamanho da amostra: 	
<u>Características da amostra e variáveis analisadas:</u>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Seleção baseada nos critérios de McAdam et al., Damiani e Levine et al. e/ou Michet et al. : Sim () Não () 2. Idade ao diagnóstico: 3. Sexo: 4. Intervalo entre o início da doença e diagnóstico: 5. Biópsia: Sim () _____ Não () 	

6. Manifestações clínicas:

[condrite auricular (), condrite nasal (), condrite do trato respiratório (), disfunção vestibulococlear (), inflamação ocular e poliartrite soronegativa não erosiva ()]

7. Manifestação clínica inicial:

8. Número de internações:

9. Patologias associadas:

10. Intervalo entre o diagnóstico e o uso de biológicos:

11. Primeira terapêutica instituída:

12. Justificativa para início de biológicos:

[corticodependência () resposta inadequada à corticoterapia () reação adversa a outras medicações ()]

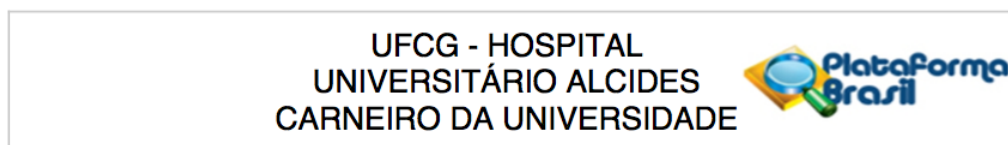
13. Agentes biológicos utilizados, na ordem cronológica, com suas respectivas posologias:

Agente biológico	Dose/Posologia	Duração do tratamento

14. Resposta parcial ou completa com cada um dos agentes biológicos utilizado:

ANEXOS

Anexo 1. Parecer consubstanciado de aprovação do CEP do HUAC.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Policondrite recidivante: relato de caso

Pesquisador: MARCUS IVANOVITH FERNANDES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 88900318.3.0000.5182

Instituição Proponente: Hospital Universitário Alcides Carneiro - Campina Grande/PB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.706.854

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer APROVADO em reunião do Colegiado, realizada em 11 de junho de 2018.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1088076.pdf	23/04/2018 21:11:03		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	23/04/2018 11:32:28	MARCUS IVANOVITH FERNANDES	Aceito
Folha de Rosto	ROSTO.pdf	23/04/2018 11:10:50	MARCUS IVANOVITH FERNANDES	Aceito
Outros	PEDIDO.pdf	23/04/2018 11:09:17	MARCUS IVANOVITH FERNANDES	Aceito
Outros	RESULTADOS.pdf	23/04/2018 11:07:45	MARCUS IVANOVITH FERNANDES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	PESQUISADORES.pdf	23/04/2018 11:05:52	MARCUS IVANOVITH FERNANDES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	SETOR.pdf	23/04/2018 11:05:07	MARCUS IVANOVITH FERNANDES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	23/04/2018 11:01:56	MARCUS IVANOVITH FERNANDES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não