



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Miofasceíte Macrofágica: Um diagnóstico diferencial de Fibromialgia

Maria José Sousa Hilário

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Dra. Cláudia Vaz

Covilhã, maio de 2019

Agradecimentos

É com enorme alegria que vejo o culminar de mais uma fase da minha vida, talvez a mais exigente até hoje. Ao longo destes 6 anos tive a oportunidade de crescer tanto a nível pessoal como profissional, sendo esta etapa percorrida ao lado das pessoas certas.

Antes de mais, dirijo um agradecimento muito especial à Dra. Cláudia por ter aceite o meu convite, por toda a ajuda e disponibilidade que teve para que esta dissertação se tornasse possível e, sobretudo pelo exemplo que me transmitiu em termos de empenho, dedicação e ambição neste trabalho.

Em relação a estes 6 anos que passaram, o meu maior agradecimento vai para os meus pais, aqueles que com grande esforço e força de vontade permitiram que toda esta caminhada fosse possível. Desde o primeiro dia que sempre me incentivaram a ter coragem, perseverança e força para continuar, mas também empenho e dedicação em tudo aquilo que realizei ao longo destes anos. Para além disso, gostaria de destacar também duas pessoas muito importantes: a minha irmã e, sobretudo amiga, que me acompanha desde sempre, que me ajuda em várias situações e que tem a capacidade de ouvir muitas vezes os meus receios e ansiedades, ajudando-me a descomprimir em alturas de maior stress; o meu irmão que, pela sua juventude, tem a capacidade de me arrancar um sorriso e de me fazer dar gargalhadas, em qualquer altura, com as suas piadas e maneira de ser, tornando os momentos menos bons, bem mais coloridos.

Faço um agradecimento especial também aos meus avós que me ajudaram sempre em tudo o que foi preciso e fizeram com que nunca me faltasse nada. Foram, sem dúvida, dois pilares muito importantes na minha vida e, ainda mais neste longo percurso, tendo de certa forma, tristeza por ver que um deles não me poderá ver concluir esta importante etapa.

De igual forma, não podia deixar de agradecer ao meu namorado, uma pessoa muito importante nestes 6 anos, que festejou comigo os melhores momentos, mas que também escutou as minhas preocupações, ao longo do tempo. É, sem dúvida, uma das pessoas a quem dedico este final de percurso, por ter sempre depositado confiança em mim e elevado a fasquia sempre ao ponto mais alto.

Por último e, não menos importante, gostaria também de agradecer às amigas que estes 6 anos me proporcionaram, não me esquecendo de todo o apoio, companheirismo e brincadeira, mesmo nos piores momentos.

Resumo

Miofasceíte macrofágica é uma doença imunomediada, que se enquadra numa síndrome mais abrangente intitulada de Síndrome ASIA - Síndrome Autoimune/inflamatória induzida por adjuvantes.

A sua etiologia é desconhecida, embora esteja frequentemente associada ao uso de vacinas contendo hidróxido de alumínio como adjuvante (vacinas contra o vírus da hepatite A e B e vacina contra o tétano). A administração destas vacinas vai desencadear uma resposta imunitária no local da injeção, uma vez que os adjuvantes contendo alumínio irão estimular a ativação de células dendríticas, macrófagos e linfócitos. Para além disso, os adjuvantes são responsáveis pela criação de depósitos de antigénios no local da infeção, permitindo a sua libertação lenta e uma contínua estimulação do sistema imunológico. Contudo, a predisposição genética também exerce um papel importante na manifestação da doença.

Apesar da sua frequência relativamente rara, os estudos demonstram um aumento do número de casos detetados. Este aumento deve-se a uma crescente adesão por parte das populações, nos últimos anos, à vacinação. Nos vários estudos realizados também se constatou uma prevalência semelhante entre ambos os sexos e uma média de idades por volta dos 43 anos.

A sua apresentação clínica pode gerar alguma controvérsia, na medida em que apresenta sintomas inespecíficos. Normalmente, a miofasceíte macrofágica apresenta-se com mialgias de intensidade variável e agravadas pelo esforço, artralgias, astenia marcada, fraqueza muscular, fadiga crónica e febre ligeira. No entanto, também pode estar associada a disfunção cognitiva e depressão. Estas manifestações também surgem noutros contextos como, por exemplo, a fibromialgia, sendo esta considerada um dos diagnósticos diferenciais.

Tendo em conta que se trata de uma patologia relativamente rara e com manifestações bastante inespecíficas, o diagnóstico torna-se bastante difícil e, portanto, são utilizadas outras ferramentas que permitem distinguir a miofasceíte macrofágica dos restantes diagnósticos diferenciais. Um dos meios de diagnóstico utilizado é, precisamente, a biópsia realizada no músculo deltóide (adulto) ou quadricípite (criança) e que evidencia a presença de infiltrados macrofágicos perifasciculares. O aumento da creatina cinase e aldolase, a nível laboratorial, também pode ser usado como meio de diagnóstico.

Atualmente, não existe uma terapêutica específica para a miofasceíte macrofágica. A base do tratamento consiste na evicção de produtos contendo alumínio e utilização de imunomoduladores, anti-inflamatórios não esteroides, analgésicos e antidepressivos.

Palavras-chave

Miofasceíte Macrofágica; Hidróxido de alumínio; Síndrome da fadiga crónica; ASIA; Adjuvante.

Abstract

Macrophagic myofasciitis is an immune-mediated disease that is part of a more comprehensive syndrome called ASIA - Autoimmune / inflammatory syndrome induced by adjuvants.

Its etiology is unknown, although it is often associated with the use of aluminum hydroxide-containing vaccines as adjuvants (vaccines against hepatitis A and B and tetanus vaccines). Administration of these vaccines will trigger an immune response at the site of injection, since aluminum-containing adjuvants will stimulate the activation of dendritic cells, macrophages and lymphocytes. In addition, adjuvants are responsible for the creation of antigen deposits at the site of infection, allowing for their slow release and continuous stimulation of the immune system. However, genetic predisposition also plays an important role in the manifestation of the disease.

Despite their relatively rare frequency, studies have shown an increase in the number of cases detected. This increase is due to a growing commitment by the population in recent years to vaccination. In the various studies also found a similar prevalence between both sexes and an average age of around 43 years.

Its clinical presentation may generate some controversy, since it presents nonspecific symptoms. Usually, macrophagic myofasciitis presents with myalgias of varying intensity and aggravated by exertion, arthralgia, marked asthenia, muscular weakness, chronic fatigue and mild fever. However, it may also be associated with cognitive dysfunction and depression. These manifestations also appear in other contexts, such as fibromyalgia, which is considered one of the differential diagnoses.

Considering that this is a relatively rare pathology with rather nonspecific manifestations, the diagnosis becomes quite difficult and, therefore, other tools are used to distinguish macrophagic myofasciitis from other differential diagnoses. One of the means of diagnosis used is precisely the biopsy performed on the deltoid (adult) muscle or quadriceps (child), which shows the presence of peripheral macrophagic infiltrates. Increased creatine kinase and aldolase, at the laboratory level, can also be used as a diagnostic medium.

Currently, there is no specific therapy for macrophage myofasciitis. The basis of treatment is the eviction of aluminum-containing products and the use of immunomodulators, non-steroidal anti-inflammatory drugs, analgesics and antidepressants.

Keywords

Macrophagic Myofasciitis; Aluminum hydroxide; Chronic fatigue syndrome; ASIA; Adjuvant.

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract.....	vii
Lista de Figuras.....	xi
Lista de Tabelas.....	xiii
Lista de Acrónimos.....	xv
Introdução.....	1
Metodologia.....	3
1. Doença Autoimune.....	5
2. Síndrome ASIA	7
3. Miofasceíte Macrofágica	9
3.1 Epidemiologia	9
3.2 Etiologia	11
3.2.1 Adjuvantes.....	12
3.2.2 Predisposição genética	16
3.3 Patogénese.....	17
3.4 Manifestações Clínicas	19
3.4.1 Sintomas musculares e articulares	19
3.4.2 Síndrome da Fadiga Crónica (SFC).....	19
3.4.3 Manifestações neurológicas.....	19
3.5 Diagnóstico	22
3.5.1 Estudo Analítico.....	22
3.5.2 Eletromiograma	22
3.5.3 Biópsia Muscular	22
3.5.4 Achados Histológicos	23
3.5.5 Exames de imagem	26
3.6 Diagnóstico Diferencial	27
3.6.1 Síndrome de encefalomielite miálgica/fadiga crónica (EM/SFC)	27
3.6.2 Miosites.....	28
3.7 Tratamento	30
3.8 Prevenção.....	30
3.9 Evolução.....	31
4. Fibromialgia: um diagnóstico diferencial de MM.....	33
4.1 Epidemiologia	33
4.2 Aspetos Fisiopatológicos.....	33
4.3 Manifestações clínicas	34

4.4	Diagnóstico	35
4.5	Tratamento	37
5.	Miofasceíte Macrofágica: Tradução em caso clínico	41
	Conclusão	43
	Bibliografia.....	45
	Anexos	51

Lista de Figuras

Figura 1 - Perfis neuropsicológicos descritos em pacientes com queixas cognitivas na MM (43).	21
Figura 2 - Scores preditivos para MM (18).....	23
Figura 3 - Infiltração focal de macrófagos e, em menor quantidade de linfócitos, no perimísio. A - H&E B - Positividade para PAS (11).....	24
Figura 4 - Maior ampliação mostrando a aparência granular característica do citoplasma dos macrófagos (11).	24
Figura 5 - Destaque do citoplasma granular dos macrófagos marcados com CD-68 (24).	24
Figura 6 - Microscopia eletrônica mostrando macrófagos com inclusões espiculadas características dos cristais de alumínio (24).	25
Figura 7 - Citoplasma dos macrófagos destacado com a coloração de Morin (24).	25
Figura 8 - 18F-FDG PET/TC cerebral mostrando um padrão espacial de hipometabolismo da glicose cerebral, envolvendo o córtex occipital, áreas temporais mediais e cerebelo (5).	27
Figura 9 - Fluxograma com as recomendações para o tratamento da Fibromialgia (65).	40

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Critérios sugeridos por Shoenfeld para o diagnóstico de ASIA.....	8
Tabela 2 - Lista de adjuvantes	16
Tabela 3 - Critérios diagnósticos preliminares da ACR 2010	36

Lista de Acrónimos

MM	Miofasceíte Macrofágica
HLA	Antigénio Leucocitário Humano
FOP	Falência Ovária Prematura
LES	Lúpus Eritematoso Sistémico
AR	Artrite reumatóide
SAF	Síndrome antifosfolípídico
SFC	Síndrome da fadiga crónica
CK	Creatina quinase
APCs	Células apresentadoras de antigénios
PRRs	Recetores de reconhecimento de padrões
HPV	Vírus do papiloma humano
MHC	Complexo major de histocompatibilidade
GLd	Gânglio linfático de drenagem
SFC	Síndrome de fadiga crónica
18F-FDG PET/TC	Tomografia por emissão de positrões/tomografia computadorizada com 18F-fluorodesoxiglucose
SPECT	Tomografia computadorizada por emissão de fotão único
DM	Dermatomiosite
PM	Polimiosite
CPK	Creatinofosfoquinase
LDH	Lactato desidrogenase
VS	Velocidade de sedimentação
PCR	Proteína C Reativa
EMG	Eletromiografia
RM	Ressonância Magnética
FM	Fibromialgia
SNC	Sistema nervoso central

Introdução

Nos últimos tempos, as doenças autoimunes têm surgido numa maior proporção e variedade. Determinados tipos podem-se agrupar em síndromes de acordo com a sua etiologia, sendo um exemplo disso, a Síndrome autoimune/inflamatória induzida por adjuvantes. Uma das quatro doenças autoimunes que compõe esta síndrome é, precisamente, a Miofasceíte Macrofágica (MM) (1).

Em 1998, vários miopatologistas franceses descreveram (2) a MM como sendo uma doença muscular inflamatória adquirida e incomum, com início na idade adulta e que afeta, de igual modo, o sexo masculino e feminino (3-5).

Após a realização de vários estudos, verificou-se que esta condição poderia resultar da exposição a longo prazo de hidróxido de alumínio, no local onde ocorre a injeção (3,6-8). Este composto possui propriedades como adjuvante, que permitem aumentar, prolongar ou acelerar as respostas imunes desejadas contra um determinado antigénio (1). Habitualmente, as vacinas que se encontram envolvidas neste fenómeno são as vacinas contra os VHA e VHB, bem como a vacina contra o toxoide tetânico (3,6-8).

Em cerca de 15 a 20% dos pacientes, a MM acaba por ser acompanhada por outras doenças preexistentes com carácter autoimune, como é o caso da Tiroidite de Hashimoto, Lúpus Eritematoso Sistémico, Artrite Reumatóide ou Síndrome de Sjögren (3,6).

De acordo com o mecanismo patogénico envolvido, a MM manifesta-se sobretudo sob a forma de artromialgias difusas, fadiga crónica, fraqueza muscular e dificuldades cognitivas que afetam tanto a atenção quanto a memória (7,8).

Apesar de um amplo espectro de doenças (Síndrome de fadiga crónica e Miosites) apresentarem sintomas semelhantes, a fibromialgia é aquela que se destaca mais entre todas. Trata-se de uma condição crónica que afeta cerca de 2 a 8% da população e que se traduz numa redução significativa da qualidade de vida do indivíduo (9,10).

O objetivo desta dissertação é dar a conhecer uma patologia considerada rara, atualmente, a qual se manifesta de forma semelhante à Fibromialgia, em alguns aspetos. A realização de uma história clínica e exame objetivo meticolosos poderá, de certa forma, ajudar no diagnóstico diferencial entre estas duas entidades. Assim sendo, descreve-se um caso clínico que traduz esta dificuldade acrescida, onde é possível identificar a melhor abordagem no diagnóstico da MM.

Metodologia

Esta dissertação incide sobre uma doença autoimune descoberta recentemente, a Miofasceíte Macrofágica, a qual apresenta uma clínica muito semelhante à de Fibromialgia. A sua abordagem, através da apresentação de um caso clínico, traduz a importância do seu diagnóstico nos dias de hoje.

Critérios de Pesquisa

Para a sua realização foram utilizadas bases de artigos científicos, como a Pubmed, Science Direct e Google Scholar.

A nível de Critérios temporais, a pesquisa foi iniciada com base em artigos publicados nos últimos 10 anos. Contudo, tendo em conta que se trata de uma doença rara e recente (descoberta na década de 90) houve a necessidade de alargar o espaço temporal da pesquisa, incluindo um número reduzido de artigos da década de 90.

O idioma utilizado foi o inglês.

Termos de Pesquisa

Miofasceíte Macrofágica, Hidróxido de alumínio, Síndrome da fadiga crónica, ASIA, adjuvante, miopatia, vacina, lesão neurológica e síndrome autoimune.

1. Doença Autoimune

O organismo humano é composto por um sistema imunológico, cuja principal função é proteger o ser humano contra infecções ou outros tipos de patologias, como acontece com o cancro. Esta função torna-se possível através da neutralização de agentes patogénicos ou células anormais (11).

O sistema imunológico é, então, constituído por um conjunto de proteínas celulares, químicas e solúveis que interagem com diferentes antígenos presentes no organismo, desencadeando uma resposta imune específica. As células imunológicas encontram-se em todo o organismo, sendo o baço, o timo, a pele e o intestino, exemplos de locais que contêm este tipo de células (12).

Os antígenos presentes podem ser moléculas próprias do organismo ou substâncias estranhas. A distinção entre estes dois tipos de antígenos é feita com base num mecanismo dependente de certas moléculas de reconhecimento presentes na superfície de células imunocompetentes, nomeadamente, linfócitos T e B. Existem outras células que complementam a função dos linfócitos B e T, tais como, macrófagos, células natural killer e leucócitos polimorfonucleares. Mediadores solúveis, como as citocinas, também desempenham um papel bastante importante na resposta imunitária (12).

Segundo o artigo “Understanding Autoimmune disease”, a tolerância imunológica é definida como uma não reatividade específica do sistema imune a um antígeno específico, que sob outras circunstâncias pode induzir uma resposta imune. A tolerância central surge durante o desenvolvimento dos linfócitos no timo e medula óssea. Nestes, os linfócitos T e B que reconhecem antígenos próprios, são eliminados antes de se transformarem em células imunocompetentes. Desta forma, a autoimunidade é combatida. Este processo é mais ativo na vida fetal, porém pode continuar ao longo da vida, à medida que linfócitos imaturos são gerados (13).

Em determinadas situações, o sistema imunitário age de forma incorreta e gera uma resposta imune hiperativa contra as células e tecidos saudáveis do próprio organismo (11). Surgem, assim, as doenças autoimunes que resultam de uma deterioração da tolerância imunológica às células autorreativas do sistema imunológico e consequente destruição imunológica de tecidos hospedeiros (12,13). Uma doença autoimune pode ter origem tanto na infância como na idade adulta (13).

A resposta imunológica desencadeada pode atuar num grupo específico de células, sendo exemplo o caso das células β -pancreáticas na Diabetes Mellitus tipo 1 ou os oligodendrócitos na Esclerose Múltipla. No entanto, também se pode verificar uma situação oposta, ou seja, a resposta imunológica ser dirigida a uma gama mais ampla de tipos de células e tecidos, como acontece com os antígenos nucleares no Lúpus Eritematoso Sistémico (11). Órgãos como a glândula tiróide, estômago, glândulas suprarrenais e pâncreas, correspondem a regiões alvo de

doença autoimune. Pele, articulações e tecido muscular encontram-se, mais frequentemente, incluídos em doenças autoimunes sistêmicas (13).

As doenças autoimunes são doenças multifatoriais que resultam da interação entre “genes de auto-imunidade” específicos e fatores ambientais (13). O fator mais importante para o surgimento de uma doença autoimune é, precisamente, a predisposição genética, estando esta associada a determinados alelos de antígeno leucocitário humano (HLA). Contudo, aliado à predisposição genética pode haver uma contribuição por parte de fatores ambientais. Estes podem incluir uma enorme variedade de situações que são responsáveis pelo início de uma doença autoimune ou pelo desenvolvimento das respetivas crises agudas. Agentes químicos (pesticidas, solventes, produtos químicos industriais e produtos de limpeza doméstica) e farmacêuticos (procaïnâmica e hidralazina podem gerar autoanticorpos), tabagismo, uso de corantes capilares, exposição ao pó de sílica (ex. Indústria mineira), indústria de móveis, pintura com spray, perfumaria ou fabricação de cosméticos, são exemplos de fatores ambientais. Para além disso, infeções provocadas por certos tipos de vírus e bactérias podem despoletar o início de uma doença autoimune sistémica em indivíduos geneticamente predispostos. Uma condição interessante é o facto do sexo feminino ser mais suscetível a condições autoimunes do que o sexo masculino. Tal condição pode ser verificada, visto que as hormonas sexuais, como os estrogénios e androgénios, desempenham um papel significativo na suscetibilidade a doenças autoimunes. Uma outra influência hormonal que pode também ser relevante é o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (12,13). A exposição a metais tóxicos, como o mercúrio, cádmio, chumbo, arsénio, alumínio, níquel e outros metais pesados, pode estar associada ao processo autoimune, tendo em conta que os metais pesados estimulam também autoanticorpos. Recentemente, foi descoberta uma possível ligação entre doenças autoimunes e administração de vacinas/imunizações (13).

A obtenção do diagnóstico de uma doença autoimune pode ser bastante difícil, uma vez que os primeiros sintomas demonstrados são fadiga, dores musculares e desenvolvimento de febre baixa. Para além disso, este tipo de doenças são constituídas por diversos surtos acompanhadas, posteriormente, pelas respetivas remissões. Geralmente, não existe cura, mas os sintomas podem ser resolvidos (13).

2. Síndrome ASIA

Yehuda Shoenfeld, juntamente com Agmon-Levin, propôs uma nova entidade designada por “Síndrome autoimune/inflamatória induzida por adjuvantes” (ASIA). Esta entidade tinha como pontos fulcrais a necessidade de critérios específicos bem estabelecidos para o seu diagnóstico, a presença de sintomas inespecíficos, como mialgia, artralgia, fadiga crónica e comprometimento cognitivo, bem como a presença de autoanticorpos circulantes, após a exposição a uma variedade de produtos com propriedades adjuvantes imunológicas (2).

A síndrome ASIA incorpora diversas condições autoimunes induzidas pela exposição a diversos adjuvantes, como a MM, síndrome da Guerra do Golfo, siliconose e fenómenos pós-vacinais (1). As quatro condições referenciadas apresentam um quadro clínico bastante semelhante, que se caracteriza pela presença de mialgia, miosite, fraqueza muscular, artralgia e/ou artrite, fadiga crónica, distúrbios do sono e disfunção cognitiva (14). Para além disso, estas condições têm em comum o facto de serem desencadeadas por um conjunto de diferentes adjuvantes ou substâncias que despoletam uma resposta imunológica. A síndrome da Guerra do Golfo encontra-se fortemente associada à administração de múltiplas vacinas, a soldados, dentro das quais se destaca a vacina contra o antraz que apresenta alumínio, como adjuvante. Shoenfeld acrescentou também a siliconose à síndrome ASIA, uma patologia observada em pacientes com implantes de silicone mamários com vazamento, o que permitiu ampliar a relação causal para qualquer composto com propriedades adjuvantes (2).

Várias pesquisas realizadas identificaram uma base genética que pode contribuir para o desenvolvimento da síndrome ASIA, em indivíduos predispostos, após a exposição a um determinado adjuvante. Diversas doenças autoimunes compartilham diferentes alelos do HLA classe II, como é o caso do locus DRB1. Os alelos DRB1 determinam o desenvolvimento de autoanticorpos específicos, conduzindo a uma resposta anormal e ao desenvolvimento de doenças autoimunes (15).

Na origem da Síndrome ASIA está a combinação entre uma predisposição genética e a exposição a determinados compostos (exemplo: silicone) ou adjuvantes presentes em vacinas. Em relação à administração de vacinas, a vacina contra o HPV é, provavelmente, um importante gatilho na síndrome ASIA, podendo desencadear distúrbios endócrinos imunomediados, como a Falência Ovárica Prematura (FOP). No entanto, devido aos longos períodos de intervalo entre as injeções e o desenvolvimento da FOP, é questionável se existe, de facto, uma relação causal entre elas (15). Vários estudos sugerem que a síndrome ASIA, particularmente pós-vacinação, possa estar relacionada a diferentes endocrinopatias, como é o caso da FOP (15), tireoide autoimune e diabetes mellitus tipo 1(2,15).

Para além das endocrinopatias autoimunes, que poderão estar associadas à administração de vacinas, outros distúrbios autoimunes podem também estar associadas à Síndrome ASIA, nomeadamente a esclerose múltipla, esclerose sistémica, LES e AR (2,15).

Para o diagnóstico da Síndrome ASIA foram desenvolvidos alguns critérios, sendo que são necessários pelo menos 2 critérios major ou um critério major e dois critérios minor para se afirmar a presença desta síndrome (16).

Tabela 1 - Critérios sugeridos por Shoenfeld para o diagnóstico de ASIA (8).

Critérios sugeridos por Shoenfeld para o diagnóstico de ASIA
Critérios Major
<ul style="list-style-type: none">• Exposição a um estímulo externo (infecção, vacina, silicone, adjuvante) anterior às manifestações clínicas• Aparecimento de manifestações clínicas “típicas”:<ul style="list-style-type: none">▪ Mialgias, miosite ou fraqueza muscular▪ Artralgias e/ou artrite▪ Fadiga crônica, sono não reparador ou distúrbios do sono▪ Manifestações neurológicas (especialmente associadas a desmielinização)▪ Défice cognitivo, perda de memória▪ Febre, boca seca• Melhoria após remoção de agente causador• Biópsia típica de órgãos envolvidos
Critérios Minor
<ul style="list-style-type: none">• Aparecimento de autoanticorpos ou anticorpos contra o adjuvante suspeito• Outras manifestações clínicas (ex: síndrome intestino irritável)• HLA específico (ex: HLA DRB1, HLA DQB1)• Envolvimento de uma doença autoimune específica (ex: esclerose múltipla, esclerose sistêmica)

Num estudo realizado foram detetados 4479 casos de síndrome de ASIA, desde 2011, dos quais 305 foram considerados graves, sendo a maioria desses casos desenvolvidos após a administração de vacinas dirigidas principalmente ao HPV, HBV e influenza sazonal (15). Tendo em conta a provável etiologia vacinal, a administração de vacinas poderia ser colocada em causa, porém dada a baixa prevalência dos casos de síndrome ASIA e a grande segurança das vacinas, a indicação para vacinar permanece em primeiro plano (14).

3. Miofasceíte Macrofágica

3.1 Epidemiologia

Em 1998, vários miopatologistas franceses descreveram (2) a MM como sendo uma doença muscular inflamatória adquirida e incomum, com início na idade adulta (idade média de aparecimento por volta dos 43 anos, com um intervalo entre os 5 e os 77 anos) e que afeta, de igual modo, o sexo masculino e feminino (3-5). Tendo em conta que se trata de uma das quatro condições que compõem a síndrome ASIA, a MM pode ser desencadeada pela exposição a longo prazo, no local de injeção, a adjuvantes contidos em determinadas vacinas, mais precisamente, a vacina contra a hepatite B e, em menor escala, as vacinas contra a hepatite A e o toxóide tetânico (3,6-8). O tempo que decorre desde a imunização até ao diagnóstico histológico pode variar entre os 33 meses e os 8 anos (3,6,17).

Em cerca de 15 a 20% dos pacientes diagnosticados com MM, verificam-se a presença de doenças autoimunes preexistentes, tais como a Tiroidite de Hashimoto, LES, Síndrome de Sjögren, SAF e AR (3,6). Para além disso, a MM também pode ter uma relação com doenças neuromusculares inflamatórias (dermatomiosite, miosite de corpos de inclusão, esclerose múltipla) e musculares não inflamatórias (miopatia ocular, distrofia muscular) (3).

Em termos etiológicos, a MM resulta da persistência no tecido muscular, por um longo período de tempo, de hidróxido de alumínio derivado de uma vacina, num local onde ocorreu imunização prévia (5,8,17-20).

As manifestações clínicas incluem, principalmente, artromialgias difusas (respondedoras aos esteroides), fadiga crónica, fraqueza muscular e dificuldades cognitivas que afetam tanto a atenção quanto a memória (7,8,18-22). Estas manifestações são reminiscentes da conhecida Síndrome de Fadiga Crónica (SFC), uma condição que se manifesta como fadiga incapacitante, dor musculoesquelética, distúrbios do sono, dificuldade de concentração e dores de cabeça (19). Ambas as patologias são condições gravemente incapacitantes, caracterizadas por uma resposta imune aberrante e podem ser coincidentes em muitos indivíduos. Um estudo realizado revelou que a fadiga é incapacitante em 87% dos pacientes e afeta o funcionamento físico e mental do paciente em 53% dos casos (21). Tendo em conta o quadro sistémico da MM, a toxicidade sistémica do alumínio poderia justificar a ocorrência desses sintomas, porém essa possibilidade foi descartada pelo facto de os níveis séricos do alumínio serem normais, em pacientes com MM (3).

Para o seu diagnóstico, habitualmente, é necessária a realização de uma biópsia muscular, ou seja, um procedimento invasivo que não é adequado para a investigação de rotina em todos os pacientes com dor musculoesquelética. No entanto, a deteção de MM por biópsia é útil, sugerindo que existe alguma dificuldade inexplicável, por parte do paciente, para limpar

o adjuvante do seu corpo (18). Sendo assim, a presença de macrófagos persistentes contendo alumínio, juntamente com sintomas típicos, sustenta o diagnóstico de MM (6). Suspeita-se, ainda, que cerca de 30% dos pacientes apresentem elevação de CK e menos de 30% possuam um eletromiograma miopático (7). Muitos médicos desconhecem a existência desta patologia ou hesitam em recomendar a biópsia muscular para investigar mialgias crônicas. Adicionalmente, vários pacientes não se lembram da localização exata e/ou do lado da injeção, contribuindo todos estes aspetos para um subdiagnóstico da MM (18).

Um outro aspeto importante relaciona-se com o facto de alguns casos de MM poderem ser diagnosticados sem a existência de qualquer relação com a vacinação contendo alumínio. Isto sugere que outras causas, não relacionadas à vacinação, precisam de ser investigadas na patogénese da MM (6).

Num estudo realizado concluiu-se que a maioria das pessoas recetoras de vacinas contendo alumínio, não possuíam MM de longa duração nos seus músculos, mas a prevalência de MM entre os pacientes com artromialgia após imunização era significativa. Para além disso, verificou-se que pacientes com MM têm mais disfunção do SNC e menos pontos de sensibilidade fibromiálgicos do que pacientes não-MM. Scores preditivos podem ajudar a identificar pacientes com alto e baixo risco de MM (18).

Atualmente, a MM não se enquadra nas entidades patológicas da miopatia inflamatória, dermatomiosite, polimiosite, miosite de corpos de inclusão ou fasceíte eosinofílica (20,23). Contudo, a evidência atual não estabelece nem exclui um distúrbio generalizado, com origem numa lesão focal. Consequentemente, um conjunto mais específico de critérios e definições precisa de ser determinado em estudos epidemiológicos adicionais, com o intuito de estabelecer se existe uma associação entre as lesões focais de MM e qualquer sintoma ou condição sistémica (23).

Existem várias explicações para a discrepância entre a ampla aplicação de vacinas contendo alumínio e o número limitado de casos de MM relatados, sendo uma dessas explicações, a existência de uma predisposição genética que influencia a ocorrência de MM (6). Outros motivos associados incluem a presença de fatores como drogas, fatores ambientais e tóxicos (22), ou o grau de infiltração de macrófagos locais no músculo que podem influenciar as manifestações clínicas do MM (6). Como exemplo da referida discrepância, foram identificados 150 casos no outono de 2001 na França, enquanto 80 milhões de doses de vacina foram injetadas durante o mesmo período (3). Todavia, autores referem que a MM não deve ser rara, suspeitando que esta seja subdiagnosticada (24). Várias razões são apontadas para o seu subdiagnóstico (24): (i) Os sintomas de mialgia e fadiga são altamente específicos; (ii) A história de vacinação prévia é muitas vezes de difícil obtenção no momento da apresentação, tendo em conta que os sintomas em adultos são normalmente atrasados por 4 a 5 anos após a vacinação; (iii) As lesões da MM encontram-se no local da vacinação, ou seja, no músculo deltóide em adultos, sendo este muito menos escolhido como local de biópsia em diferentes países.

Uma explicação sugerida para o aparecimento recente da MM é, precisamente, o facto de ter ocorrido no início dos anos 90, a introdução da via intramuscular da vacinação que, até à data era efetuada por via subcutânea (2,20,23). Contudo, o número impressionante de casos detetados em França, comparado aos outros países, levantou algumas questões (20). Duas explicações possíveis foram encontradas para tal fenómeno (2,20,23): (i) a existência de extensos programas de imunização na França, em meados da década de 90; (ii) o músculo deltóide é o local de biópsia mais comumente usado em França, em contraste com o uso preferencial do bicípíte braquial e dos músculos quadricípites noutros países.

A maioria dos casos de MM reconhecidos até agora é proveniente da França, porém foram registados casos isolados nos EUA e noutros países europeus, dentro dos quais se pode destacar Portugal (6,20,22). Em diferentes países, excluindo a França, a MM tem sido relatada com mais frequência em crianças do que em adultos (24).

3.2 Etiologia

A florescência da vacinação permitiu que biliões de pessoas, em todo o mundo, fossem vacinadas, observando-se a regressão ou erradicação de várias doenças infecciosas graves (2,25). Nos dias de hoje, as vacinas apresentam um grande potencial que vai muito além da prevenção de doenças infecciosas, sendo consideradas a arma mais promissora contra uma variedade de condições (2). Para além disso, a conversão de vacinas de administração múltipla em vacinas de administração única pode representar um avanço, no que diz respeito à melhoria dos cuidados de saúde e bem-estar humanos (26).

A resposta primária à vacinação ocorre localmente e dentro de gânglios linfáticos de drenagem, onde as APCs apresentam o antigénio vacinal a células T CD4+ específicas, as quais proliferam e se diferenciam em várias células efectoras (27). Esta resposta imune induzida pela vacina é influenciada por: (i) Fatores da vacina, isto é, tipo e composição do antigénio; (ii) Fatores do hospedeiro, ou seja, diferenças genéticas na sinalização ou senescência imune; (iii) Fatores externos, como drogas imunossupressoras ou doenças (28).

A segurança das vacinas tem sido considerada excelente ao nível da população, porém foram relatados efeitos adversos (2). Constatou-se a existência de uma possível relação entre o uso de vacinas contendo hidróxido de alumínio como adjuvante e o surgimento da MM. Esta relação causal foi estabelecida com base em diferentes argumentos (3): (i) lesões histológicas são encontradas apenas no músculo deltóide esquerdo, o qual é o local preferido para a vacinação em adultos; (ii) estudos de espectrometria por raios x ou microanálise nuclear e absorção atómica, revelaram que os grânulos encontrados no citoplasma de macrófagos são compostos de hidróxido de alumínio; (iii) praticamente todos os pacientes receberam uma ou mais injeções de vacinas contendo hidróxido de alumínio; e (iv) injeção de hidróxido de alumínio replica as lesões histológicas em animais.

Ainda assim, as vacinas modernas são cada vez mais formuladas com antígenos que consistem em subunidades de patógenos microbianos, permitindo uma resposta imunológica mais focada e aumentando a segurança em comparação com patógenos mortos ou atenuados inteiros (29,30). Este tipo de vacinas, frequentemente, requer adjuvantes para estimular uma reação imune efetiva (14,29).

3.2.1 Adjuvantes

Os adjuvantes são substâncias amplamente utilizadas em medicina, cuja função principal é aumentar, prolongar ou acelerar as respostas imunes desejadas contra um determinado antígeno (1,16,31,32). Desta forma, gera-se a possibilidade de atingir diversos objetivos (31,33): (i) Aumentar a imunogenicidade de antígenos pouco imunogênicos; (ii) Induzir respostas imunológicas mais amplas capazes de cobrir múltiplos serotipos; (iii) Reduzir a necessidade de imunizações de reforço; (iv) Aumentar a duração da proteção; (v) Permitir a redução da dose de antígeno necessária para a vacinação efetiva, conduzindo a maiores benefícios financeiros e a uma redução do risco de efeitos colaterais desfavoráveis. Estes agentes estimulam o sistema imune interferindo tanto com o sistema inato, como com o adaptativo (16). Assim, desenvolve-se um potencial para aumentar também as respostas imunitárias em hospedeiros idosos e imunocomprometidos (28). Os adjuvantes apresentam diferentes mecanismos de ação (6,16,27):

1. **Efeito de depósito** - Os adjuvantes podem funcionar como sistemas de entrega, criando depósitos que retêm antígenos no local da infecção, fornecendo uma liberação lenta para continuar a estimular o sistema imunológico, aumentando a persistência do antígeno no local da injeção. Com isto, aumenta-se o recrutamento e ativação de APCs. Um dos principais sistemas de liberação mais bem desenvolvidos para as vacinas são, precisamente, os lipossomas (31). Para além deste, incluem-se sais minerais, micropartículas, saponinas e emulsões (27). Outros sistemas estão também a ser desenvolvidos, como partículas à base de lípidos, polímeros e estruturas de biomoléculas de montagem (31).
2. Permitem a translocação dos antígenos para os gânglios linfáticos, onde estes são reconhecidos pelas células T.
3. Potenciam a reação no local de injeção, com liberação de quimiocinas e induzem a liberação de citocinas inflamatórias, o que propicia o recrutamento de células B e T para o local de inoculação.
4. Funcionam como imunomoduladores, ativando o sistema imune inato, através da interação com Recetores de Reconhecimento de Padrões (PRRs). No fundo, a descoberta da atividade imunorreguladora dos PRRs, incluindo a indução da imunidade inata e modulação de respostas imunes adaptativas (27), sugeriu que os agonistas de PRRs poderiam ser adjuvantes eficazes. A inclusão do agonista como componente adjuvante permite aumentar a magnitude da resposta imune

específica contra o antígeno da vacina, aumenta a longevidade do antígeno vacinal e orienta a polarização da resposta imune. Um estudo realizado demonstrou a importância da combinação de vários agonistas PRRs (Toll-like e Nod-like receptors) na melhoria da resposta imune desencadeada, ou seja, a ação sinérgica entre membros de diferentes famílias de PRRs, contribui para níveis aumentados de fator de transcrição e produção de citocinas/quimiocinas, conferindo uma maior proteção contra a infecção (33).

Nos últimos 90 anos, várias substâncias foram testadas e usadas como adjuvantes de vacinas, porém a maioria dessas substâncias nunca foi aceite para vacinas humanas, devido ao seu alto nível de toxicidade. Assim sendo, um adjuvante ideal terá que ser não tóxico, biodegradável, barato e não deverá ter qualquer interação com o antígeno (26).

Tipos de adjuvantes

Embora, nas últimas décadas, diversos tipos de adjuvantes tenham sido desenvolvidos, atualmente, apenas um número limitado se encontra disponível para uso humano (tabela 2) (25).

De acordo com o mecanismo de ação que um determinado adjuvante tem, podemos classificá-los em: sais minerais, emulsões oleosas, complexos imunoestimulantes (ISCOM), derivados bacterianos, adjuvantes carboidratos, lipossomas, citocinas, partículas semelhantes a vírus e adjuvantes poliméricos de micropartículas (26,30,34).

▪ **Adjuvantes Inorgânicos**

Sais Minerais - Como exemplos de sais minerais, usados como adjuvantes em formulações de vacinas, destacam-se o alumínio e o fosfato de cálcio (26). No geral, os sais de alumínio criam um ambiente inflamatório no local da injeção, ativando e atraindo células imunes inatas, como monócitos ou células dendríticas, que aumentam a ativação de células T auxiliares CD4+ nativas, específicas do antígeno (35). Glenney et al. (1926) demonstraram que, a adição de alumínio de potássio à toxina da difteria, resultou num precipitado (26). Esta toxina precipitada, quando injetada em porquinhos da Índia, resultou num número maior de produção de anticorpos, quando comparado ao toxoide diftérico normal não precipitado (26,36). Os compostos de alumínio usados como adjuvantes são o fosfato de alumínio ou o hidróxido de alumínio (26,37). Na prática, ambos os compostos são incorretamente referidos como alumínio, pois têm características físicas e propriedades adjuvantes diferentes (26). As referidas propriedades físico-químicas (tamanho, forma e cristalinidade) do alumínio afetam significativamente a sua atividade adjuvante (32). Os adjuvantes de alumínio impulsionam, essencialmente, a imunidade humoral, ao fornecer células Th2 que ajudam as células B foliculares. Este tipo de resposta imune é eficaz contra patógenos extracelulares (helmintos, *Vibrio cholera*, *Bacillus anthracis*), mas não contra patógenos intracelulares que necessitam, principalmente, de imunidade mediada por células Th1 (HIV, *Vírus influenza*, *Mycobacterium*

tuberculosis) (33). Os sais de alumínio são também eficazes ao formarem um depósito de curto prazo no local da injeção, que liberta lentamente o antigénio para o sistema de resposta imune do organismo. No entanto, o uso de adjuvante de alumínio na fabricação de vacinas é uma tarefa difícil, visto que a adsorção do antigénio é baseada nas características físico-químicas do antigénio (26). Além disso, os sais de alumínio apresentam algumas limitações, como por exemplo, a falta de estimulação das respostas imunes mediadas por células e suscetibilidade ao congelamento (29). Outro problema encontrado tem a ver com o facto de o alumínio poder induzir inflamação e estimular a produção local de eritema, granuloma, nódulos subcutâneos e hipersensibilidade de contato (26,29). Atualmente, é usado em vacinas contra o tétano, hepatite A, hepatite B, HPV, Haemophilus influenza B, infeções pneumocócicas e meningocócicas e antraz (2,24).

- Hidróxido de alumínio - Atualmente, o efeito imunológico do hidróxido de alumínio é o mais eficaz, sendo reconhecido há várias décadas (6,21). Para além da sua eficácia, também é considerado o adjuvante mais seguro para uso humano, licenciado pela United States Food and Drug Administration (26,37). Este agente estimula a ativação de células dendríticas, linfócitos e macrófagos (6). Para além disso, trata-se de um adjuvante responsável por provocar fortes respostas imunes humorais, que são mediadas principalmente por IgG1 (38). Desencadeia, portanto, fortes respostas Th2, mas não induz respostas mediadas por células (38,39), a qual é essencial para o desenvolvimento de vacinas eficazes para várias doenças, como a tuberculose, o HIV e a malária (39).

O alumínio pode funcionar como adjuvante ou, até mesmo, como antigénio. No primeiro caso, ao funcionar como adjuvante, está a aumentar a resposta imune ao antigénio adsorvido. Assim, quando um indivíduo tem um futuro encontro com o antigénio, uma resposta imune rápida e eficaz é iniciada. No segundo caso, há evidências de que as pessoas que recebem vacinas retêm uma memória da sua exposição ao alumínio, revelando hipersensibilidade retardada a exposições subsequentes ao alumínio. A sensibilização ao alumínio pode ser simplesmente uma manifestação da resposta fisiológica ao alumínio biologicamente disponível (21).

Walls (1977) e Nagel et al. (1977) relataram que o hidróxido de alumínio tem atração por eosinófilos, conduzindo à reação alérgica mediada por IgE no local de injeção. Por outro lado, Gupta et al. (1995) afirmaram que os adjuvantes de alumínio têm sido usados, desde há muitos anos, na hipossensibilização de pacientes alérgicos, sem efeitos adversos (26). Por último, apesar de várias teorias serem propostas, o mecanismo de ação do alumínio permanece incerto (36,40).

- **Adjuvantes Orgânicos**

Emulsões - resultam da mistura de diferentes óleos em água, como óleos minerais, vegetais ou animais. Encontram-se presentes em fórmulas vacinais utilizadas em medicina veterinária. Adjuvante Completo de Freund (CFA), IFA e o pristano são exemplos de adjuvantes desta categoria (16).

- **Adjuvantes Biológicos**

Correspondem a adjuvantes provenientes de produtos bacterianos ou análogos sintéticos, como é o caso do monofosforil lipídio A (MPL), oligonucleótidos, lipoproteínas e toxóides bacterianos (derivados das toxinas da cólera e da E. coli). Tratam-se de potentes estimuladores do sistema imune inato. Algumas citocinas e hormonas endógenas, como IL-12 e GM-CSF, podem funcionar como adjuvantes biológicos indutores de inflamação (16).

- **Novos adjuvantes**

MF 59 e ASO4 - Tratam-se de adjuvantes desenvolvidos recentemente e aprovados para uso humano (26). De momento, não existem evidências suficientes que liguem o uso de vacinas com adjuvantes, ao desenvolvimento de doença autoimune, tanto para o MF59, usado na vacina contra influenza, quanto para o ASO4, usado em vacinas contra o HPV e hepatite B. Desta forma, a sua aplicação ainda é recomendada (41).

- **MF59** - É um nano-adjuvante (31) capaz de induzir uma resposta mista Th1/Th2 em humanos e animais, com anticorpos IgG1 e IgG2 específicos para o antígeno produzido. Demonstrou ser mais potente que o alumínio na indução de ambos os anticorpos e respostas CD4+. MF59 parece atuar em macrófagos, monócitos e granulócitos, induzindo a secreção de diferentes quimiocinas que irão recrutar células imunitárias do sangue para o tecido periférico (38).

MF59 e ASO3 - correspondem a uma emulsão formada pela mistura do escaleno em água. Promovem tanto a resposta humoral como celular (16).

Adjuvantes agonistas dos TLR - São exemplos os adjuvantes ASO2 (emulsão de MPL e QS-21) e ASO4 (combinação de MPL e sais de alumínio) (16).

QS-21, os ISCOMs e Advax - São constituídos por saponinas, as quais são provenientes das plantas, e são responsáveis por provocarem um aumento substancial da resposta imune. Estes estimulam a resposta humoral, das células T *helper* e células T citotóxicas, aumentando também a captação, processamento e apresentação de antígenos por parte das APCs (16).

Virossomas - Desenvolvidos nas duas últimas décadas através da melhoria do design dos lipossomas, partículas muito utilizadas para o transporte de antígenos, bem como através da incorporação na sua membrana de hemaglutininas e neuraminidasas do vírus Influenza. Estas

vão, por sua vez, direcionar e facilitar a fusão do virossoma com as APCs, conduzindo à libertação do antigénio que transportam, no interior destas últimas, promovendo o seu processamento e apresentação na molécula MHC I, reproduzindo uma resposta imune natural (16).

Tabela 2 - Lista de adjuvantes (24).

Adjuvante	Classe	Componente	Mecanismo de ação	Vacinas
Adjuvantes Licenciados				
Alumínio	Sais minerais de alumínio		- Necrose causando cristais de urato - Indução de inflamassoma - Secreção de IL-1	- Múltiplas
MF 59	Emulsão de óleo em água	- Escaleno - Polissorbato 80	- Libertação lenta do antigénio - Estimulação imune não específica	- Influenza sazonal - Influenza pandémica - Influenza pré-pandémica
Virossomas	Lipossomas	- Lípidos - Hemaglutinina	- Libertação lenta de antigénio	- Influenza sazonal - Hepatite A
ASO4	Agonista de TLR4 com absorção de alumínio	- Hidróxido de alumínio - MPL	- Indução de resposta Th1	- Hepatite B - HPV
ASO3	Emulsão de óleo em água	- Escaleno - α -tocoferol	- Libertação lenta de antigénio - Estimulação imune não específica	- Influenza pandémica - Influenza pré-pandémica

3.2.2 Predisposição genética

Os adjuvantes revelam ter um papel importante no aparecimento da MM, contudo vários determinantes genéticos de respostas de células T citotóxicas podem interferir no processo de depuração do alumínio e condicionar a sua persistência no local de injeção, contribuindo para o surgimento de lesões histopatológicas de MM, induzidas por vacina (15,17). Um estudo envolvendo 10 pacientes com diagnóstico de MM e um grupo controlo com 230 voluntários verificou um aumento significativo na frequência de HLA-DRB1*01 (61%) em comparação com o grupo controlo (17%). Desta forma, a presença do alelo HLA-DRB1*01 poderá ajudar a avaliar a

relação risco:benefício, no que diz respeito à administração de vacinas contendo hidróxido de alumínio (8).

Para além disso, a suscetibilidade individual a uma reação adversa pode depender também da combinação entre uma sensibilização prévia ao alumínio e uma sobrecarga contínua de alumínio. Existe a necessidade de encontrar um método não invasivo para reduzir a absorção gastrointestinal do alumínio e facilitar a excreção do mesmo na urina. Uma possibilidade apresentada é, precisamente, a água mineral rica em silício (antagonista natural do alumínio), a qual pode ser usada para reduzir a carga corporal de alumínio (21).

3.3 Patogénese

O objetivo da vacinação é preparar um sistema imunológico naíve e estabelecer uma memória imunológica protetora específica para um determinado patógeno. Dois fenótipos imunes podem ser induzidos: (i) Uma resposta de célula B específica de um vírus com produção de anticorpos neutralizantes, com a ajuda de uma memória de células T auxiliares tipo 2 (Th2); (ii) Uma memória de tipo 1 (Th1) de células T citotóxicas e T auxiliares específicas do vírus. Ambos podem fornecer memória protetora, mas um fenótipo pode predominar à custa do outro. Atualmente, as vacinas que se encontram disponíveis, visam a indução de anticorpos neutralizantes. Considera-se que uma vacinação foi bem sucedida, quando a seroconversão se caracteriza por um aumento de 4 vezes no título de anticorpos (28).

O tipo de adjuvante utilizado na formulação de vacinas influencia fortemente o perfil de influxo celular e o microambiente local de citocinas e quimiocinas no músculo, bem como a capacidade da APC muscular para carregar e apresentar o antígeno (34). No caso do alumínio, este induz o influxo de neutrófilos, monócitos/macrófagos, eosinófilos e APCs MHC-II, principalmente células dendríticas (2).

Assim, nas primeiras 72h, os efeitos locais das vacinas resultam, essencialmente, da ação do adjuvante e não do antígeno. O primeiro passo a surgir corresponde ao rápido recrutamento de neutrófilos para o músculo. Estas células são essenciais na primeira linha de defesa contra os patógenos, mas a sua ativação prolongada pode resultar em inflamação sustentada e lesão tecidual (34).

Geralmente, a indução bem-sucedida da memória imunológica para os antígenos vacinais começa com a ativação local do sistema imune inato. Assim sendo, após a injeção intramuscular, as células musculares residentes (imunes) são ativadas e produzem citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, que resultam no recrutamento de células imunitárias inatas. Por fim, as APCs e os fagócitos absorvem o antígeno e transportam-no para o Gânglio Linfático de Drenagem (GLd) para ativar uma resposta adaptativa (34).

Traduzindo, o mecanismo referido anteriormente, para um tipo de adjuvante específico, neste caso, o hidróxido de alumínio, sabe-se que após a injeção nos tecidos, este adjuvante

forma um depósito, danifica o tecido injetado, desencadeia sinais de perigo das células stressadas, atrai células inflamatórias e APCs e é submetido a fagocitose (20). Para além disso, quando fagocitado aumenta a sobrevivência de macrófagos (17,20,42) e provoca uma sinergia entre os efeitos do fator estimulador de colónia de monócitos e os fatores estimuladores de colónias de granulócitos/monócitos (6,20). O alumínio pode ser libertado progressivamente, na forma solúvel, a partir de cristais extracelulares de hidróxido de alumínio, sendo redistribuído para diferentes tecidos e gradualmente secretado na urina (17,20). No entanto, uma proporção de alumínio é fagocitada por macrófagos que se acumulam localmente, enquanto outros migram para os gânglios linfáticos regionais. O tempo de permanência do hidróxido de alumínio no músculo, em humanos, não foi estabelecido, apesar do seu longo uso em vacinas (6,17,20).

Num estudo realizado demonstrou-se que a acumulação de macrófagos se desenvolve em todos os locais injetados, sendo que esta diminui após 30 dias e desaparece da maioria dos locais dentro de 3 meses após a injeção (20).

Além da formação de depósitos, o hidróxido de alumínio estimula o sistema imunológico com a indução de produção de IL-1 por monócitos, bem como ativação do complemento, eosinofilia, respostas aumentadas de anticorpos IgG1 e IgE específicos e inespecíficos e hipersensibilidade de tipo retardado (20).

Todos estes mecanismos associados ao hidróxido de alumínio apresentam vantagens, quando são desempenhados dentro de um tempo limitado. Todavia, em indivíduos predispostos geneticamente (mutação HLA-DRB1*01), estes fenómenos podem encontrar-se alterados, acabando por desencadear uma resposta imunológica sistémica que persiste durante longos períodos de tempo. Desta forma, ocorre uma libertação sustentada de citocinas inflamatórias e produção de células T autotóxicas e autoanticorpos (20).

Todo o processo descrito encontra-se na base do surgimento da MM. Consequentemente, os pacientes apresentam uma linfocitose de células B, níveis circulatórios de IL-6 mais elevados do que controlos saudáveis vacinados, bem como níveis circulantes detetáveis de autoanticorpos antinucleares e antifosfolipídicos. Estes dados sugerem que a MM está associada a um perfil Th2 de respostas imunes, que é tipicamente induzido pelo hidróxido de alumínio (20).

Para além disso, dados experimentais também corroboraram que, após injeção intramuscular, as partículas nanométricas são rapidamente capturadas por células da linhagem de monócitos, que rapidamente formam um granuloma local persistente, mas também funcionam como veículo para o transporte de partículas do músculo injetado para o GLd, o baço, sangue e tecidos ou órgãos remotos, incluindo o cérebro. Neste órgão podem surgir depósitos no córtex, corpo caloso e hipocampo. Normalmente, a biodistribuição sistémica está dependente da MCP-1/CCL2, o principal quimioatrativo de monócitos. O seu aumento seletivo em pacientes com MM pode estar relacionado com uma superprodução constitutiva geneticamente determinada (43).

Um outro mecanismo que procura explicar as lesões teciduais inflamatórias na MM é, precisamente, a ocorrência de stress oxidativo, ou seja, um conjunto de reações envolvendo espécies reativas de oxigénio, como os radicais livres reativos (hidroxilo, superóxido) ou espécies não radicais (peróxido de hidrogénio ou oxigénio). A acumulação de alumínio pode, desta forma, exacerbar a inflamação e o stress oxidativo, ativando a geração de espécies reativas de oxigénio. As fontes mais prováveis das espécies oxidantes são os leucócitos fagocíticos, ou seja, neutrófilos, monócitos e macrófagos, que invadem os tecidos (42).

3.4 Manifestações Clínicas

3.4.1 Sintomas musculares e articulares

Em termos musculares, ocorre uma variação de sintomas entre os pacientes (3). Tipicamente, as mialgias são de início localizado, na maioria das vezes nos membros inferiores, com subsequente extensão levando à dor muscular difusa. As mialgias difusas, habitualmente, são respondedoras a esteroides (20). Normalmente, as primeiras mialgias surgem vários meses após a vacinação (0,5 a 84 meses nos pacientes franceses e 3 a 192 meses nos pacientes portugueses) (2) e, por regra, outras causas de mialgia não são detetadas (20). Adicionalmente, as mialgias podem também ocorrer após o exercício (2).

Em contrapartida, efetiva-se pouca ou nenhuma perda de força muscular, bem como ausência de perda de massa muscular (3).

Poliartralgia é uma manifestação comumente relatada (3), que pode ou não acompanhar as queixas miálgicas (2). Contudo, o seu tipo de distribuição, tempo e sintomas associados não se encontram especificados (3).

3.4.2 Síndrome da Fadiga Crónica (SFC)

Esta síndrome correlaciona-se com a presença de uma astenia persistente, sem perda de peso, sendo considerada um sintoma frequente (3).

3.4.3 Manifestações neurológicas

Desde há muito tempo existe uma relação entre a persistência a longo prazo de partículas adjuvantes dentro de macrófagos no local de imunização e a ocorrência de eventos neurológicos adversos (43).

O alumínio foi identificado como sendo um metal neurotóxico, afetando a memória, a cognição e o controlo psicomotor. É responsável por alterar a neurotransmissão e a atividade sináptica, danificar a barreira hematoencefálica, exercer efeitos oxidativos, ativar a microglia e a neuroinflamação, deprimir o metabolismo da glicose e funções mitocondriais, interferir na atividade transcricional e promover a agregação de beta-amiloide e neurofilamento (2).

Os mecanismos de toxicidade do alumínio podem ser diretos ou indiretos. Assim sendo, no caso de um mecanismo de toxicidade direta, a acumulação de alumínio no citoplasma pode conduzir a alterações na glutaminase e glutamina sintetase e, desta forma, alterar a disponibilidade do neurotransmissor glutamato. Por outro lado, a toxicidade indireta do alumínio pode ocorrer de várias maneiras, sendo uma delas a ativação de diversas citocinas, que libertam o glutamato numa cascata excitatória e tóxica (37).

O transporte de alumínio até ao cérebro ocorre devido à expressão da quimiocina MCP-1/CCL2 (2,44). A sua expressão é submetida a variações interindividuais significativas relacionadas com a idade, fatores genéticos e ambientais (2). Curiosamente, identificou-se um aumento seletivo da circulação desta quimiocina em pacientes com MM (2,44).

Por vezes, os pacientes queixam-se de perda de memória episódica e mudanças de humor. Os testes cognitivos, normalmente, revelam alterações sugestivas de comprometimento orgânico cortico-subcortical de origem inflamatória ou tóxica (45), impactando a memória visual, a memória de trabalho e a escuta dicótica (2). Estes défices, habitualmente, permanecem estáveis ao longo do tempo, tanto em estrutura, como em gravidade (2,44,45). Para além disso, comprometimento da atenção e síndrome disexecutiva são características representativas da disfunção cognitiva. Na maioria dos casos, os défices cognitivos são específicos (43).

O comprometimento cognitivo, na MM, é muitas vezes atribuído à depressão e, conseqüentemente subestimado (43). Todavia, esta disfunção cognitiva associada à MM é distinta do comprometimento inespecífico observado noutras condições artromiálgicas, ou seja, não é simplesmente atribuível à dor crónica, fadiga e depressão (44).

Num estudo realizado colocou-se a possibilidade de estratificar os pacientes de acordo com quatro perfis neuropsicológicos diferentes correspondentes a grupos de crescente gravidade. Esta divisão de perfis torna-se bastante relevante, pelo facto das abordagens de reabilitação cognitiva diferirem de acordo com o perfil neuropsicológico e também porque a presença de défice cognitivo pode levar à realização de investigações adicionais, como a quantificação de biomarcadores de neurodegeneração no líquido cefalorraquidiano. Para além disso, a quantificação do handicap depende do tipo de comprometimento cognitivo (43).

Em relação aos diferentes perfis, o primeiro grupo corresponde a pacientes com queixas cognitivas subjetivas, mas sem défice cognitivo definido. Conseqüentemente, estes pacientes apresentam uma forma leve de disfunção cognitiva associada a MM (DCAM), sendo incluídos no perfil “subsintomático” em vez de assintomático ou normal. Por outro lado, a atenção é consideravelmente prejudicada em pacientes com défice cognitivo completo. Desta forma, considerando pacientes com défice cognitivo definido, todos eles apresentam comprometimento significativo da atenção e funções executivas que se podem associar ou não a défices adicionais, delineando os outros 3 perfis existentes (Fronto-subcortical ou tipo II, “Papeziano” ou tipo III e “Extinção” ou tipo IV) (43).

No grupo “papeziano”, o comprometimento da memória é considerado grave. Por outro lado, na maioria dos pacientes com o perfil “Extinção” também existe comprometimento da memória, sendo a extinção do ouvido esquerdo na escuta dicótica, um grau adicional na gravidade da disfunção cognitiva (43).

Em suma, pacientes com comprometimento cognitivo significativo apresentam défices acentuados nas funções executivas, afetando consideravelmente a inibição, flexibilidade e memória de trabalho, assim como a atenção seletiva. As dificuldades executivas foram associadas à disfunção do circuito de Papez e desconexão calosa (45).

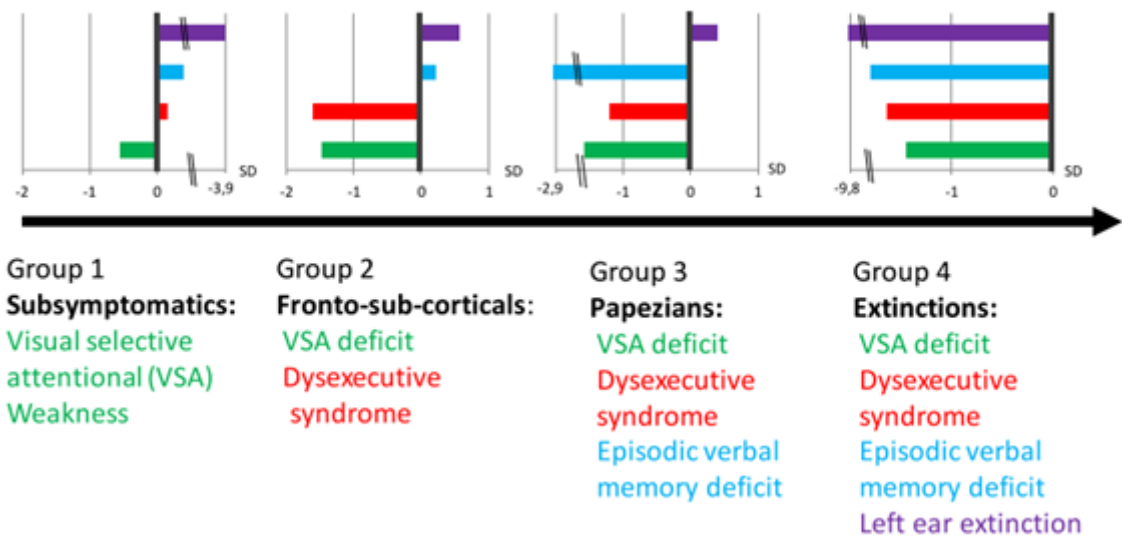


Figura 1- Perfis neuropsicológicos descritos em pacientes com queixas cognitivas na MM (43).

Num estudo efetuado, a prevalência de queixas cognitivas variou de 20% a 68% (45).

Distúrbios neurocognitivos semelhantes aos encontrados na MM também podem ser observados noutras condições patológicas com envolvimento cerebral adquirido, de origem inflamatória, como a Esclerose Múltipla ou a infeção crónica pelo vírus da hepatite C ou pelo HIV (43).

Manifestações idênticas às da esclerose múltipla foram relatadas em 8% dos pacientes com MM (3).

3.5 Diagnóstico

3.5.1 Estudo Analítico

Os testes padrão são geralmente normais, embora a taxa de sedimentação de eritrócitos e/ou a proteína C reativa possam encontra-se elevadas em alguns pacientes (3).

Os testes de autoanticorpos são negativos em pacientes que não apresentam uma outra condição autoimune, ou seja, pacientes com MM “isolada” (3).

Em relação a anormalidades eletrofisiológicas, estas encontram-se consistentemente ausentes (3).

Em termos de enzimas musculares, a MM caracteriza-se por um aumento da creatina quinase ou creatinofosfoquinase (6,8,20,22,46,47).

3.5.2 Eletromiograma

Os pacientes afetados apresentam, habitualmente, um padrão miopático (6,8,20,22).

3.5.3 Biópsia Muscular

Atualmente, a biópsia muscular, com demonstração de alumínio dentro dos macrófagos (24), permanece essencial para o diagnóstico definitivo da MM (8,18).

Na maior parte dos países, as biópsias musculares são realizadas no vasto medial ou lateral, ao contrário da França, onde as mesmas são efetuadas no músculo deltóide esquerdo, ou seja, o mesmo local onde é realizada a vacinação. Contudo, para que haja uma boa prática clínica, as biópsias musculares devem ser feitas à distância dos locais de injeção, bem como dos locais de inserção do eléctrodo do eletromiograma, para evitar artefactos sugestivos de inflamação (3).

Para além disso, quando se procura fazer o diagnóstico de uma doença muscular difusa, nomeadamente num doente vacinado, não se deve obter uma amostra do músculo deltóide esquerdo (3).

Por outro lado, como as doenças autoimunes, na maioria das vezes, estão associadas a sintomas musculoesqueléticos, há uma tendência para a realização de biópsias musculares que acabam por diagnosticar a MM. No fundo, a mialgia relacionada à doença autoimune pode levar à descoberta de lesões histológicas de MM, se o indivíduo tiver uma história de vacinação (3).

Num estudo realizado, envolvendo pacientes sem MM (mas com fibromialgia) e com MM, uma análise multivariada demonstrou quatro scores preditivos com VPP variando de 37,8% a 50% e VPN entre 76,1% e 87,5%. O VPP representa a proporção de pacientes com pontuações significativas que têm MM, ou seja, diagnóstico correto. Por outro lado, VPP fracos podem estar relacionados com parâmetros insuficientemente discriminativos, o que exige a inclusão de

biomarcadores adicionais neuropsicológicos, de neuroimagem e séricos de MM. Assim sendo, a decisão de realizar biópsia, para a identificação de MM, deve ser considerada naqueles pacientes que preenchem os critérios dos scores preditivos (18).

	Included variables	Weight	Threshold	Se	Sp	PPV	NPV
Score nº1	Tender points < 11	1	Positive if > 4	88.1%	39.8%	41.0%	87.5%
	Arthralgias	1					
	Spinal pain	1					
	Dorsal spinal pain	1					
	Vaccine booklet	1					
	Injection of aluminum-containing vaccine	1					
AntiHBs antibodies	1						
Score nº2	Tender points < 11	1	Positive if > 2	50.0%	76.1%	50.0%	76.1%
	Arthralgias	1					
	Spinal pain	1					
	Dorsal spinal pain	1					
Score nº3	Tender points < 11	1	Positive if > 2	80.9%	36.4%	37.8%	80.0%
	Arthralgias	1					
	Spinal pain	1					
Score nº4	Tender points < 11	1	Positive if > 2	78.6%	47.8%	41.8%	82.4%
	Arthralgias	1					
	Dorsal spinal pain	1					

Se: sensitivity, Sp: specificity, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value.

Figura 2 - Scores preditivos para MM (18).

Por fim, os scores apresentados parecem úteis na prática clínica, pois permitem classificar pacientes vacinados com dor crónica como sendo de alto ou baixo risco para MM (18).

3.5.4 Achados Histológicos

Através da microscopia ótica, observam-se infiltrados de grandes macrófagos (marcador CD68 de imunohistoquímica) positivos para Ácido Periódico de Schiff (PAS) (4,8,22-24) e, em menor quantidade, de linfócitos T CD8 + (3,4,42) no tecido conjuntivo, progredindo centrípetamente do epimísio ao perimísio e, finalmente, ao endomísio (3,22,47,48). Não se observa um envolvimento das fibras musculares (3,48). Não se observam células gigantes ou epitelioides, assim como necrose (diagnóstico diferencial com a miopatia sarcoide) (3,4,46). Como expressão da atividade lisossômica, os macrófagos apresentam forte positividade para as enzimas fosfatase ácida e esterase inespecífica (4).

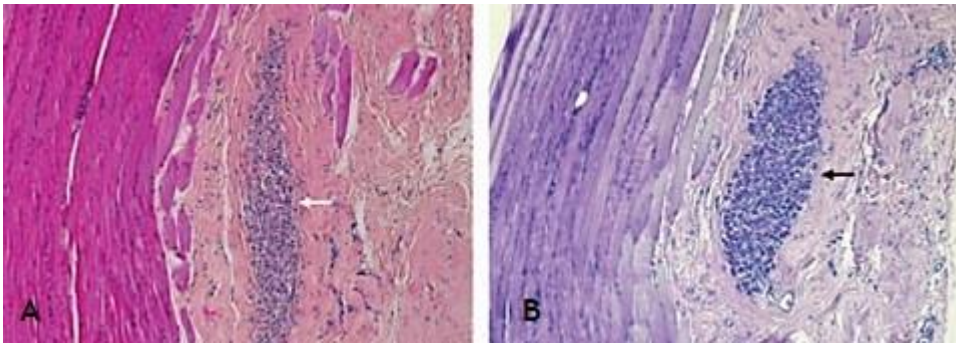


Figura 3 - Infiltração focal de macrófagos e, em menor quantidade de linfócitos, no perímio. A - H&E B - Positividade para PAS (11).

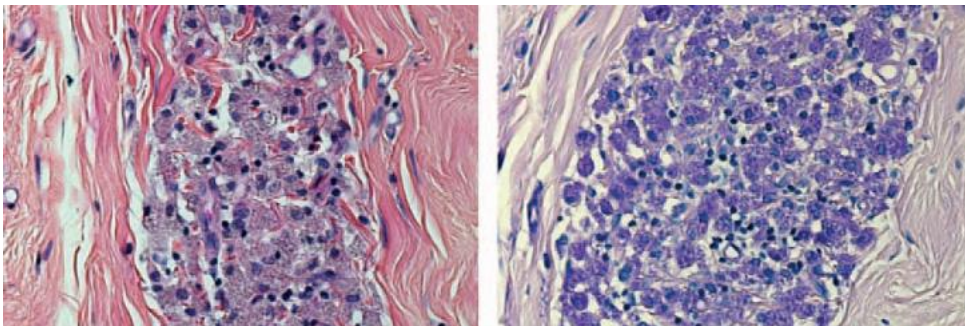


Figura 4 - Maior ampliação mostrando a aparência granular característica do citoplasma dos macrófagos (11).

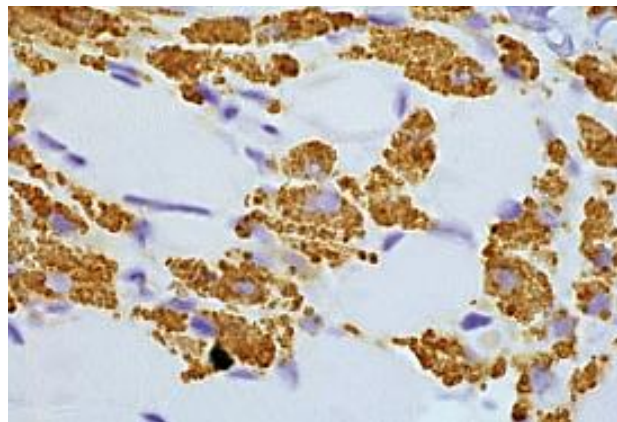


Figura 5 - Destaque do citoplasma granular dos macrófagos marcados com CD-68 (24).

Através da análise por microscopia eletrônica identificam-se inclusões intracitoplasmáticas osmiofílicas em macrófagos (2,8,17,24,48). Estas inclusões correspondem a cristais de hidróxido de alumínio (2,17,21,42) que são confirmadas por microanálise de emissão de raio X induzida por prótons e por espectrometria de absorção atômica (24,48). Por outro lado, também podem ser detetadas numerosas “estruturas em forma de agulha” dentro dos lisossomos de macrófagos que, posteriormente, são identificadas como hidróxido de alumínio através da análise de massa por microsonda a laser (4).

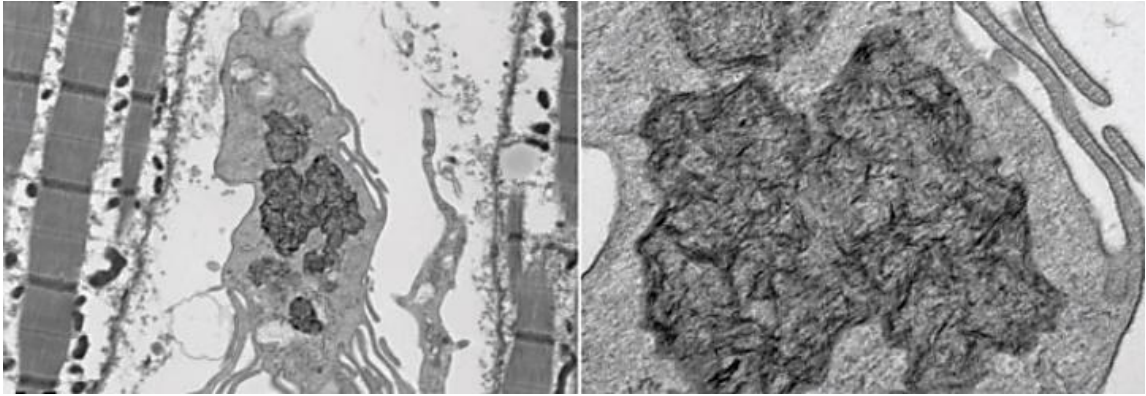


Figura 6 - Microscopia eletrônica mostrando macrófagos com inclusões espiculadas características dos cristais de alumínio (24).

Um outro meio de diagnóstico da MM pode ser a coloração de Morin. Morin é um flavonoide isolado das folhas de *Psidium guajava*, que forma um complexo fluorescente verde azulado com o alumínio. Para além do alumínio, este composto também se liga ao boro, berílio, zinco, gálio e escândio. Contudo, estes elementos não são usados como adjuvantes, nem se encontram presentes em células humanas, em quantidades detetáveis. Consequentemente, esta coloração é usada em seções criostáticas fixadas em formol e parafinadas, sendo detetado alumínio com alta sensibilidade e especificidade no músculo humano e tecidos moles. Para além disso, também é usada para detetar alumínio em granulomas de vacinação (24).

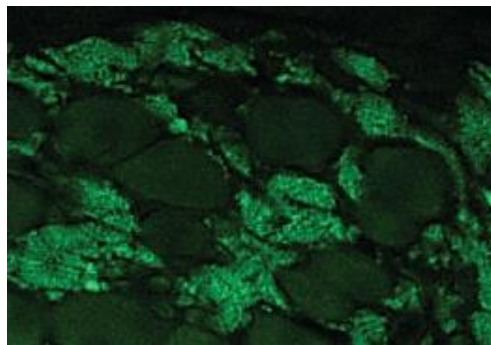


Figura 7 - Citoplasma dos macrófagos destacado com a coloração de Morin (24).

A coloração de Morin é um método bastante simples e, como tal, pode ser facilmente instalado na maioria dos laboratórios clínicos. Adicionalmente, a solução da coloração é estável quando mantida à temperatura ambiente no escuro (24).

Se, por um lado, as lesões da MM, em adultos, são mais frequentemente detetadas no músculo deltóide esquerdo, em crianças, o diagnóstico é mais frequente no músculo quadricípite (4).

3.5.5 Exames de imagem

Num estudo realizado, avaliou-se a exposição do gálio-67. Doze pacientes com MM foram comparados a pacientes com fibromialgia, polimiosite, sarcoidose ou linfoma Não-Hodgkin (sem envolvimento muscular), tendo-se verificado uma maior captação nos músculos e nas articulações. Para além disso, a captação teve um maior predomínio nos membros inferiores (3). Noutro estudo, também realizado com 12 pacientes com MM, encontrou-se captação de gálio-67 bilateral, simétrica e homogénea, também predominantemente nos membros inferiores (49). Estes padrões apresentados numa cintigrafia com gálio-67 permitem estabelecer um diagnóstico diferencial com outras patologias com envolvimento muscular, como é o caso da fibromialgia e da sarcoidose (22).

Guis et al. interrogaram-se sobre se o metabolismo energético e a anatomia muscular estão alteradas em pacientes com MM. Através da RM e espectroscopia por RM verificou-se não existir qualquer anormalidade nos pacientes com MM. Desta forma, concluíram que não houve evidência de alteração da função mitocondrial ou modificação nas vias glicolíticas ou glicogenolíticas, em pacientes com MM (49).

Para o estudo dos défices cognitivos apresentados num paciente com MM, a 18F-FDG PET/TC é o exame de imagem indicado. Esta técnica tem como objetivo medir o consumo de glicose nos corpos dos neurónios sendo, portanto, um exame de imagem extremamente útil para o diagnóstico de distúrbios neurodegenerativos, em particular para tipos específicos de demência e, mais recentemente, para a MM (5). Numa série de 100 pacientes, observou-se um padrão espacial peculiar, traduzindo um hipometabolismo de glicose cerebral que envolveu lobos occipitais, temporais, sistema límbico, cerebelo e córtex frontoparietal (5,50). Este padrão demonstrou que a MM é uma doença lentamente progressiva ou não progressiva, pelo facto de que os sintomas neurológicos, mesmo que flutuem, não pioram ou melhoram com o tempo. Assim sendo, a 18F-FDG PET/TC cerebral deve ser realizada em pacientes com suspeita de MM e comprometimento cognitivo. Para além disso, também há a possibilidade da biópsia muscular dar falsos negativos, pelo que numa suspeita de MM associada a um padrão sugestivo na 18F-FDG PET/TC cerebral, a biópsia muscular poderá ter que ser repetida se se tratar de um resultado negativo inicial (5).

Um outro exame de imagem usado rotineiramente para avaliar disfunções cognitivas é, precisamente, a SPECT. Um estudo exploratório demonstrou, igualmente, alterações corticais e subcorticais difusas associadas a comprometimento cognitivo em pacientes com MM (44). Contudo, a 18F-FDG PET/TC parece ser mais sensível que a SPECT na deteção de anormalidades corticais e subcorticais posteriores (44,51).

A imagem de perfusão com análise de mapeamento estatístico também demonstrou anormalidades periventriculares num subconjunto de pacientes com disfunção calosa, sugerindo a presença de comprometimento de uma conexão subcortical entre os hemisférios

cerebrais (45). Em contrapartida, a 18F-FDG PET/TC não identifica a disfunção nas áreas periventriculares, em pacientes com disfunção calosa (45,51). Sendo assim, estas técnicas complementam-se (45).

Um estudo demonstrou que em pacientes sem disfunção cognitiva significativa, o PET com 18F-FDG revelou hipometabolismo cerebral, com um padrão espacial semelhante ao observado nos pacientes com disfunção cognitiva mais grave, porém menos intenso. Este achado pode indicar um estado pré-sintomático, pelo que o acompanhamento a longo prazo é necessário. Para além disso, este estudo também revelou um padrão de hipometabolismo mais acentuado em pacientes com MM associada a SFC. Desta forma, mais estudos são necessários para averiguar se este padrão pode representar um biomarcador diagnóstico de MM em pacientes com SFC e disfunção cognitiva (45).

Por último, não há evidências patológicas ou radiológicas para danos cerebrais especificamente associados à MM. Consequentemente, a RM é normal (3).

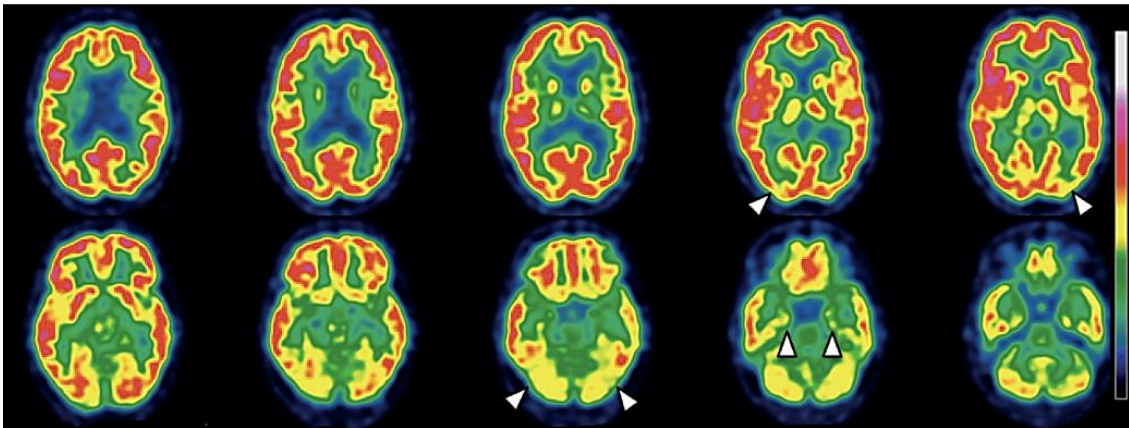


Figura 8 - 18F-FDG PET/TC cerebral mostrando um padrão espacial de hipometabolismo da glicose cerebral, envolvendo o córtex occipital, áreas temporais mediais e cerebelo (5).

3.6 Diagnóstico Diferencial

3.6.1 Síndrome de encefalomielite miálgica/fadiga crónica (EM/SFC)

A presença simultânea de mialgia e fadiga crónicas e disfunção cognitiva é consistente com a designada síndrome de encefalomielite miálgica/fadiga crónica (EM/SFC), sendo que cerca de 50% dos pacientes com MM apresentam determinados critérios internacionais para EM/SFC (2).

Trata-se de uma síndrome grave, complexa e adquirida, classificada como distúrbio neurológico na Classificação Internacional de Doenças da OMS desde 1969, sendo distinta da fibromialgia e da psicastenia, que se encontram classificadas como distúrbios musculoesqueléticos e psiquiátricos, respetivamente (2).

A EM/SFC afeta cerca de 2,5 milhões de pessoas nos EUA, sendo que em estudos envolvendo países europeus, a sua incidência estima-se que seja inferior (52).

Outros estudos sugerem que 65% a 75% dos pacientes com SFC conhecida são atópicos e o sexo feminino parece ser mais afetado, sendo cerca de 3-8 vezes mais comumente envolvido que o sexo masculino (53). A doença afeta predominantemente adultos, porém os sintomas podem aparecer na infância e adolescência (52).

Desta forma, a SFC poderá estar associada a uma infecção persistente e a uma hipersensibilidade aos efeitos imunossupressores e outros efeitos da histamina. Alguns dos sintomas de fadiga podem ser causados por defeitos nos níveis de utilização de zinco, magnésio, fósforo, cobre, insulina ou hormonas tiroideias T3/T4. Em alguns casos, a fadiga pode ocorrer devido a alterações metabólicas permanentes nas células musculares (53).

As vias autoimunes e metabólicas parecem desempenhar um papel importante na fisiopatologia da EM/SFC (52). Estudos metabólicos revelaram irregularidades no metabolismo da energia, aminoácidos, nucleótidos e nitrogénio, assim como distúrbios nas vias relacionadas a neurotransmissores e metabolismo lipídico, porém a sua patogénese é pouco conhecida (54). Na EM/SFC, os pacientes exibem um metabolismo diminuído e a gravidade dos seus sintomas pode estar diretamente relacionada com o grau de redução metabólica (52).

Em termos clínicos, esta patologia caracteriza-se por fadiga debilitante, mal-estar após o esforço, mialgias, disfunção cognitiva (dificuldades de memória e concentração), distúrbios do sono (sono não reparador), intolerância ortostática, febre, síndrome do intestino irritável e linfadenopatia, cuja duração é superior a 6 meses (52,54,55). A ansiedade e o aumento da vulnerabilidade ao stress são comuns em pacientes com EM/SFC, incluindo as crianças afetadas pela mesma. Adicionalmente, há uma maior probabilidade de se desenvolver enxaqueca (52).

Tendo em conta que se trata de uma síndrome bastante complexa, o seu diagnóstico apoia-se, essencialmente, na história, exame físico e na exclusão de outros distúrbios. Normalmente, os pacientes relatam um pródromo consistente com infecção, incluindo dor de garganta e linfadenopatia cervical. Para além disso, cerca de 35% a 90% dos pacientes podem apresentar síndrome do intestino irritável (54).

Contudo, uma significativa percentagem de pacientes continua não diagnosticada, devido à complexidade que esta doença apresenta e à falta de biomarcadores objetivos credíveis (52).

3.6.2 Miosites

A miosite inflamatória idiopática (MII), de acordo com características clínicas e histopatológicas, divide-se em 4 subtipos (polimiosite, dermatomiosite, miopatia necrosante imunomediada e miosite por corpos de inclusão). Tendo em conta a presença de autoanticorpos e infiltração inflamatória nos músculos, suspeita-se que se trate de uma condição autoimune (56).

A prevalência estimada da PM/DM é de 5 a 22 por 100.000 pessoas e a sua incidência tem aumentado ao longo do tempo. A relação entre sexo feminino e masculino é de 2 a 3:1 (56).

Tal como acontece com a MM, estas miopatias inflamatórias são processos imunomediados, desencadeados por fatores ambientais, em pessoas geneticamente predispostas (56).

Os mecanismos patogénicos propostos envolvem o efeito direto de infiltrados celulares inflamatórios que incluem células T CD4+ e CD8+, células B, macrófagos e células dendríticas. Efeitos indiretos por parte de citocinas também podem estar envolvidos (56).

A PM e a DM possuem diversas manifestações clínicas em comum, sendo a mais relevante, a presença de fraqueza muscular proximal simétrica, ou seja, dificuldade em levantar-se da posição sentada, subir escadas, levantar objetos pesados e a abdução do braço. As manifestações extramusculares incluem artrite, fenómeno de Raynaud, disfagia e doença pulmonar intersticial (56).

Em termos de diagnóstico, perante uma suspeita de DM/PM, os meios de diagnóstico utilizados poderão incluir a medição das enzimas musculares (CPK, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, LDH e aldolase) e marcadores inflamatórios (VS e PCR), que se encontram habitualmente elevados, bem como a deteção de autoanticorpos, realização de imagens musculares, exame eletrofisiológico e biópsia muscular para a confirmação do diagnóstico. Caso as enzimas musculares sejam anormais, a realização de EMG ou RM torna-se crucial para documentar a anormalidade muscular e para identificar um local de biópsia. A biópsia muscular, por sua vez, é útil na diferenciação da PM e da DM com base nas suas características histopatológicas distintas (56). No entanto, os achados histológicos também permitem diferenciar a miosite (polimiosite, dermatomiosite, miosite de corpos de inclusão) da MM, com grande especificidade (3).

Como tal, as características histopatológicas envolvem a presença de infiltrados celulares inflamatórios mononucleares e a degeneração e regeneração de fibras musculares. Os critérios mais usados para o diagnóstico de PM/DM são os critérios de Peter/Bohan (fraqueza muscular proximal simétrica, enzimas musculares séricas elevadas, alterações miopáticas na EMG, anormalidades características na biópsia muscular, erupção cutânea típica de dermatomiosite) (56).

- Dermatomiosite

Apresenta uma distribuição etária bimodal, com um pico aos 5 a 15 anos e outro mais tarde, aos 45 a 60 anos.

Além da fraqueza muscular característica, os pacientes com DM apresentam-se com pápulas de Gottron e erupção heliotrópica sendo estas, o achado cutâneo patognomónico de DM.

A biópsia cutânea revela leve atrofia da epiderme com alterações vasculares na camada basal e presença de infiltrados inflamatórios perivasculares na derme, com células T CD4+, macrófagos, células dendríticas e células B (56).

- Polimiosite

Raramente ocorre na faixa etária pediátrica, sendo a idade média de aparecimento entre os 50 a 60 anos (56).

Relativamente à miosite por corpos de inclusão, as suas primeiras manifestações surgem apenas após alguns anos, tal como acontece com a MM. Por outro lado, o padrão de envolvimento muscular é bastante característico, diferindo das outras miopatias, nas quais o padrão presente se caracteriza por um envolvimento exclusivo ou preferencial dos músculos proximais dos membros. Assim sendo, na miosite por corpos de inclusão observa-se a presença de um padrão bastante seletivo e, por vezes, assimétrico dos flexores longos dos dedos das mãos e, nos membros inferiores, do quadricípite (extensor do joelho), com preservação do músculo psoas (flexor da anca) (57). Outros aspetos que permitem a distinção entre esta miopatia específica e a MM são, precisamente, a ausência de resposta a terapia com esteroides e imunossuppressores e a predominância de linfócitos T CD8+ nas lesões da miosite por corpos de inclusão, em vez de macrófagos, tal como acontece na MM (58).

3.7 Tratamento

Uma variedade de tratamentos englobando desde antibióticos, analgésicos, glucocorticoides, agentes anti-inflamatórios e imunossuppressores, parecem ter demonstrado alguma eficácia no tratamento da MM (3,7). No entanto, não foram estabelecidas recomendações precisas acerca do tratamento até ao momento (7).

3.8 Prevenção

Uma das causas principais atribuíveis à MM é, precisamente, a administração de vacinas contendo hidróxido de alumínio como adjuvante. Contudo, a Organização Mundial de Saúde verificou que não existe, atualmente, motivo claro para uma mudança nas práticas de vacinação, isto é, a seleção de vacina, cronograma e práticas de entrega (23).

Um pilar fundamental será a correta monitorização das vacinas administradas, com o intuito de garantir a completa segurança destas. No entanto, mesmo naquelas que são amplamente testadas, podem ocorrer efeitos colaterais raros, os quais devem ser identificados e investigados o mais rapidamente possível. Desta forma, surge a farmacovigilância, onde os médicos têm um papel crucial ao notificarem qualquer suspeita de complicação relacionada à vacinação (4).

3.9 Evolução

Com a descoberta de alguns aspetos menos positivos relacionados com as vacinas, houve a necessidade de melhorar algumas das suas características. Assim, surgiu a nanotecnologia que tem vindo a desempenhar um papel cada vez mais significativo no desenvolvimento das vacinas. Esta ciência oferece a oportunidade de desenvolver nanopartículas variando em composição, tamanho, forma e propriedades de superfície, para aplicação no campo da medicina (59). As nanopartículas usadas em formulações de vacinas permitem não só, estabilidade e imunogenicidade melhoradas do antigénio, mas também uma entrega direcionada e uma libertação lenta (31,59).

O uso de vacinas de nanopartículas foi aprovado para uso humano, porém permanecem alguns desafios devido a uma falta de compreensão sobre o comportamento in vivo das nanopartículas (59). Contudo, a capacidade de projetar e integrar diferentes propriedades e funções desejadas, em nanomateriais, contribuirá de forma significativa para gerar novos adjuvantes (31). Além disso, as nanopartículas, tal como muitos patógenos intracelulares, podem ser prontamente absorvidas pelas células imunológicas, tornando-as boas candidatas como adjuvantes de vacinas (29).

Por outro lado, as células dendríticas desempenham um importante papel na indução de respostas imunes inatas e adaptativas. Neste contexto, a sua capacidade para induzir, modular e controlar as respostas das células T, faz com que as células dendríticas sejam vistas como um adjuvante atraente em contextos de vacinação que têm o objetivo de aumentar as respostas imunológicas inadequadas para o tratamento de doenças infecciosas e cancro, ou até mesmo, para atenuar as respostas imunológicas exageradas em condições como a autoimunidade, alergia, rejeição de transplante e inflamação crónica. Se, por um lado, o tratamento do cancro e a vacinação de doenças infecciosas passa por uma indução eficiente de respostas imunes adaptativas, por outro lado, a terapia de doenças autoimunes, rejeição de transplantes, reações alérgicas ou controlo de inflamação crónica deve passar pela indução de células dendríticas com propriedades tolerogénicas (60).

Uma das citocinas produzidas pelas células dendríticas, a IL-10, é uma das principais citocinas limitante, ou seja, responsável pelo bloqueio de respostas excessivas de células T a patógenos microbianos, para prevenir inflamação crónica e dano tecidual (60).

4. Fibromialgia: um diagnóstico diferencial de MM

4.1 Epidemiologia

A síndrome designada por fibromialgia é uma doença crónica com limites mal definidos (61), que afeta entre 2 a 8% da população (9,10). Numa meta-análise de estudos epidemiológicos verificou-se um rácio mulher-para-homem de 3:1. Para além disso, verificou-se que a prevalência da fibromialgia era maior dos 30 aos 50 anos ou após os 50 anos, em pessoas com baixo nível escolar, baixo rendimento e que habitam em áreas rurais (9).

Um estudo envolvendo uma grande base de dados de empresas de seguros norte-americanas verificou a existência de uma grande probabilidade de pacientes com fibromialgia apresentarem outras comorbidades como depressão, ansiedade, síndrome do intestino irritável, síndrome da fadiga crónica, Lúpus eritematoso sistémico e artrite reumatóide (9,62).

4.2 Aspetos Fisiopatológicos

Em termos etiológicos, trata-se de uma patologia com origem multifatorial, podendo envolver fatores genéticos, estados inflamatórios, perturbações de sono e fatores psicológicos (9). Contudo, a sua etiologia é, em grande parte, desconhecida (62).

A explicação mais provável para o seu surgimento é a da sensibilização central, onde uma série de alterações nas vias da dor podem estar na origem de uma resposta anormal a estímulos nociceptivos e não nociceptivos (9).

A dor é uma condição que, por si só, exige atenção, reduzindo os recursos neuronais disponíveis para a cognição, ou seja, as redes cerebrais subjacentes ao processamento da dor, memória e funções executivas sobrepõem-se parcialmente. Consequentemente, o processamento exagerado da dor na FM implica necessidades crescentes dos recursos do SNC e, desta forma, reduz os recursos disponíveis para a cognição (63).

A dor que é relatada subjetivamente durante uma estimulação somatossensorial de baixa intensidade (alodinia) caracteriza melhor a sensibilização central à dor do que estímulos mais intensos ou que se encontram no limiar de tolerância à dor. Além disso, o aumento do processamento dos estímulos dolorosos abaixo do limiar advém da hipervigilância aos estímulos dolorosos, bem como da amplificação perceptiva dos estímulos auditivos, elétricos e táteis (63).

Um estudo realizado, com o objetivo de investigar a relação entre os déficits cognitivos na FM e as respostas de dor à pressão de estímulos de diferentes intensidades, demonstrou limiares mais baixos de dor e tolerância à dor em pacientes com FM, comparativamente a

indivíduos saudáveis. Para além disso, os pacientes com FM classificaram intensidades de pressão muito baixas como dolorosas, traduzindo-se no fenómeno de alodinia (63).

Todos estes fenómenos surgem devido a um processamento nociceptivo persistente, que provoca mudanças estruturais e funcionais no cérebro (plasticidade neuronal), conduzindo a uma sensibilização do SNC para a dor crónica. Para além da cronicidade da dor, este mecanismo também pode afetar as funções de atenção, memória e funções executivas (63).

Assim sendo, a interferência entre a atividade nociceptiva do sistema nervoso central e o processamento cognitivo demonstra ser o mecanismo de mediação mais importante (63).

4.3 Manifestações Clínicas

A FM é uma condição crónica que se apresenta com diferentes fenótipos, sendo que as características clínicas podem variar ao longo do tempo, no mesmo paciente (61). Esta síndrome caracteriza-se pela presença de dor musculoesquelética generalizada e sensibilidade difusa, acompanhada por queixas que envolvem rigidez matinal, fadiga, insónia e sintomas afetivos (depressão e ansiedade) (61-64). Para além disso, os pacientes que se encontram afetados também apresentam défices cognitivos, como dificuldades de concentração, esquecimento, dificuldades no planeamento e tomada de decisões, lentidão mental, traduzida em tempos de execução e reação mais longos, e problemas de linguagem (61,63,64). Estas queixas cognitivas ainda apresentam algumas dúvidas quanto à sua origem, ou seja, se podem ser atribuídas a uma disfunção do SNC ou se podem ser explicadas por fatores associados à doença, como depressão, ansiedade e distúrbios do sono (64). Contudo, a influência das comorbidades psiquiátricas parece ser o fator principal para o surgimento destes distúrbios (63,64). Por último, estes déficits traduzem um forte impacto no funcionamento psicossocial e na qualidade de vida dos pacientes, estando entre os sintomas mais deletérios desta condição (63).

Em relação à dor muscular generalizada (principal característica clínica da fibromialgia), esta caracteriza-se por ser uma dor axial esquelética localizada acima e abaixo da cintura e presente em ambos os lados do corpo. As regiões proximais, como ombros, anca, coxas e pescoço, são as áreas mais afetadas. Para além disso, são comuns as parestesias que não seguem um dermatomo e que não apresentam alterações neurológicas associadas (9).

A dor característica da fibromialgia pode surgir em qualquer região devido à sensibilização central e, como tal, cefaleias crónicas, dor de garganta, dor visceral e dor desencadeada por estímulos não nociceptivos são bastante comuns (9).

Os distúrbios do sono também são frequentemente observados, com despertares noturnos frequentes, associados a dificuldades de concentração e perda de memória a curto prazo (9). A dor musculoesquelética crónica pode ser responsável pela presença de um sono não reparador e este, por sua vez, pode conduzir a hiperalgesia e alodinia, características da fibromialgia (10).

Num artigo de revisão foi também estabelecida uma correlação moderada entre a fibromialgia e disfunção sexual, atribuindo esta disfunção à restante sintomatologia que surge habitualmente na fibromialgia (dor generalizada, fadiga e sono não reparador) (9).

4.4 Diagnóstico

O diagnóstico da FM é principalmente clínico, sendo que fatores psicossociais e culturais parecem desempenhar um grande papel no seu diagnóstico, ainda mais do que a presença de sintomas de elevada importância. A variação do sintoma principal, tanto no que diz respeito ao paciente ao longo do tempo, como entre pacientes no contexto de heterogeneidade etiológica e sintomatológica, traduz-se numa considerável complexidade para o diagnóstico da FM. Para além disso, a constelação de sintomas graves que existem pode ser clinicamente interpretada e diagnosticada de muitas maneiras diferentes pelos clínicos, o que se traduz num grande número de sujeitos com e sem diagnóstico (61). Assim sendo, este baseia-se num conjunto de critérios de diagnóstico desenvolvidos em 2010, com vista a substituir o modelo anterior que tinha como principal método a avaliação da dor à palpação digital em 11 de 18 pontos sensíveis. O novo método baseia-se na presença de uma vasta gama de sintomas que estão associados à fibromialgia (9).

Tabela 3 - Critérios diagnósticos preliminares da ACR 2010 (9).

<p>Critérios:</p> <p>Um doente satisfaz critérios diagnósticos para fibromialgia se estas três condições forem cumpridas:</p> <ol style="list-style-type: none">1. O score de dor generalizada ≥ 7 e um índice na escala de severidade de sintomas ≥ 5 ou índice de dor generalizada de 3 a 6 e o score na escala de severidade de sintomas ≥ 9.2. Os sintomas estão presentes com um nível de intensidade similar nos últimos 3 meses.3. O paciente não tem outra síndrome que possa explicar a dor.
<p>Scores:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Score de dor generalizada: anotar o número de zonas onde o doente diz ter tido dor na última semana. O score situa-se entre 0 e 19.<ol style="list-style-type: none">a) Articulação escapulo-umeral esquerdab) Articulação escapulo-umeral direitac) Braço esquerdod) Braço direitoe) Antebraço esquerdof) Antebraço direitog) Anca (nádega, trocânter) esquerdah) Anca (nádega, trocânter) direitai) Coxa esquerdaj) Coxa direitak) Perna esquerdal) Perna direitam) Mandíbula à esquerdan) Mandíbula à direitao) Peitop) Abdómenq) Costas superiorr) Costas inferiors) Pescoço2. Score na escala de severidade de sintomas:<ol style="list-style-type: none">a) Fadigab) Sono não-reparadorc) Sintomas cognitivos<p>Para cada um destes três sintomas, indicar o nível de severidade na última semana usando a seguinte escala:</p><ol style="list-style-type: none">a) 0 = nenhum problemab) 1 = problema muito ligeiro a ligeiro, geralmente ligeiro ou intermitentec) 2 = moderado, problemas consideráveis, presentes frequentemente e/ou com um nível moderado.d) 3 = severo: generalizados, contínuos, que perturbam o quotidiano<ol style="list-style-type: none">a) Considerando os sintomas somáticos em geral, indicar se o doente tem:<ol style="list-style-type: none">a) 0 = nenhum sintomab) 1 = poucos sintomas

- 2 = um número moderado de sintomas
- 3 = um grande número de sintomas

O score na escala de severidade de sintomas é a soma da severidade dos 3 sintomas (fadiga, sono não-reparador, sintomas cognitivos) mais a severidade dos sintomas somáticos em geral. O score final está entre 0 e 12.

Sintomas somáticos que podem ser considerados: dor muscular, síndrome do intestino irritável, fadiga, problemas de raciocínio ou memória, fraqueza muscular, cefaleia, dor ou cólicas no abdômen, dormência ou formigamento, tonturas, insônia, depressão, obstipação, dor no abdômen superior, náusea, nervosismo, dor torácica, visão turva, febre, diarreia, xerostomia, prurido, pieira, fenômeno de Raynaud, urticária, zumbido, vômitos, pirose, aftas, disgeusia ou ageusia, convulsões, xeroftalmia, dispneia, perda de apetite, exantema, sensibilidade à exposição solar, dificuldades auditivas, equimose fácil, perda de cabelo, aumento da frequência urinária, disúria e espasmos da bexiga.

Caso o diagnóstico não seja realizado por um reumatologista, a dificuldade associada a este poder-se-á traduzir numa intensa procura de cuidados médicos, com a consequente visita a diferentes especialistas e realização de múltiplos testes diagnósticos (61).

Fazendo a transposição para a MM, num estudo efetuado com base nos critérios de diagnóstico antigos (ACR 1990), a maioria dos pacientes não-MM apresentou fibromialgia, com presença de sensibilidade à pressão (pontos dolorosos) em pelo menos 11 dos 18 locais indicados e presença de dor generalizada (18).

Em contrapartida, apenas uma minoria dos pacientes com MM apresentou ≥ 11 pontos dolorosos. Tipicamente, os pacientes com MM tinham com muita mais frequência potenciais evocados auditivos, visuais e sensoriais do que pacientes não-MM. Estas alterações sugerem envolvimento da substância branca no SNC. Assim, os potenciais evocados anormais podem refletir efeitos neurotóxicos ou inflamatórios do alumínio (18).

Atualmente, os dados presentes indicam que os pacientes com MM têm artromialgias e disfunção do SNC, sendo particularmente mais semelhante à SFC/EM do que à fibromialgia (18).

4.5 Tratamento

De acordo com as recomendações da EULAR (European League Against Rheumatism) revistas em 2016, o tratamento da fibromialgia envolve terapias farmacológicas e não farmacológicas, sendo que estas são adaptadas de acordo com os sintomas principais apresentados pelo paciente e de acordo com os seus interesses (9,65). Habitualmente, o tratamento deve ser iniciado com estratégias não farmacológicas. Dentro destas, a acupuntura, hidroterapia, terapia cognitivo-comportamental, meditação, mindfulness e exercício físico são as que apresentam um maior número de benefícios. No que diz respeito ao exercício físico, a evidência disponível não permite fazer uma distinção entre os benefícios da realização de exercícios aeróbios ou de fortalecimento. Em contrapartida, outros tipos de terapias não são

recomendadas, como é o caso da hipnoterapia, o biofeedback e a massagem (65). Em situações mais graves (dor severa e distúrbios do sono), há a necessidade de utilizar terapias farmacológicas, salientando-se o uso de antidepressivos (duloxetina e amitriptilina), antiepiléticos (pregabalina) e relaxantes musculares (ciclobenzaprina) (9,62,65). Os anti-inflamatórios não esteroides não se encontram recomendados, bem como inibidores da monoaminoxidase e inibidores seletivos da recaptção de serotonina (62,65).

Para além do tratamento já conhecido, continuam a surgir novas hipóteses de tratamento, com o intuito de melhorar a qualidade de vida dos pacientes fibromiálgicos.

Uma das hipóteses de tratamento colocadas é, precisamente, o oxibato de sódio, um sal de sódio da γ -hidroxibutirato, sendo um composto endógeno encontrado no sistema nervoso central e um metabólito do ácido γ -aminobutírico. Este fármaco encontra-se aprovado nos EUA, Canadá e Europa para o tratamento dos sintomas de narcolepsia, parecendo melhorar a quantidade e qualidade de sono de ondas lentas. Num estudo realizado, constatou-se que pacientes com narcolepsia e fibromialgia concomitante, apresentavam uma melhoria da dor e fadiga enquanto eram tratados com o oxibato de sódio. Para além disso, num outro estudo efetuado, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do oxibato de sódio em pacientes fibromiálgicos dos EUA e de 7 países europeus, verificou-se uma associação entre a restauração da qualidade do sono e as melhorias multidimensionais nos sintomas de fibromialgia. Ao contrário dos hipnóticos e antidepressivos que melhoram a insónia, mas com efeito limitado na qualidade do sono, o oxibato de sódio parece melhorar este último (10).

Uma outra explicação para a presença de hiperalgisia parece ser a hipofunção endocanabinóide central na medula espinhal, sendo que o uso de endocanabinóides exógenos parece reduzir a hiperalgisia associada. Desta forma, canábis ou canabinóides foram frequentemente utilizados por pacientes fibromiálgicos. Num estudo efetuado em 28 pacientes fibromiálgicos, o uso de canábis mostrou uma redução estatisticamente significativa da dor e da rigidez, aumento do relaxamento e aumento da sonolência e sensação de bem-estar. Estes resultados favorecem o uso de canábis sobre medicamentos habitualmente prescritos (66).

Atualmente, tem surgido um grande interesse na interação entre a dieta e o sistema imunológico e, de forma simultânea, no potencial que as bactérias probióticas podem oferecer (67). Desta forma, o tipo de dieta pode levar a alterações na flora bacteriana intestinal e, o facto de esta desempenhar um papel importante na imunidade, poder-se-á desenvolver um ambiente favorável para muitas doenças inflamatórias e degenerativas, como as doenças reumatológicas. Por outro lado, dados experimentais sugerem que, para além da dieta, o jejum e a restrição alimentar afetam a microflora intestinal. Sendo assim, verificou-se que pacientes com fibromialgia podem beneficiar de um tratamento de jejum (68).

As bactérias do ácido láctico pertencem ao grupo de microrganismos mais utilizados, habitualmente, como probióticos (67,69). A ação probiótica atua a 3 níveis (69): (i) Os microrganismos probióticos podem agir diretamente dentro do trato gastrointestinal, por

interação direta com a microbiota intestinal; (ii) Os probióticos podem interagir diretamente com a camada de muco intestinal e epitélio, influenciando a função de barreira intestinal; (iii) Estes agentes podem também ter efeitos fora do trato gastrointestinal, por exemplo, no sistema imunológico sistêmico.

Por fim, está a surgir uma maior tendência para medicamentos naturais, tendo em conta a cronicidade da fibromialgia e outras doenças e, como tal os probióticos e prebióticos podem englobar um conjunto de funções que permitem restaurar a funcionalidade da barreira do TGI e diminuir os mediadores pró-inflamatórios (70).

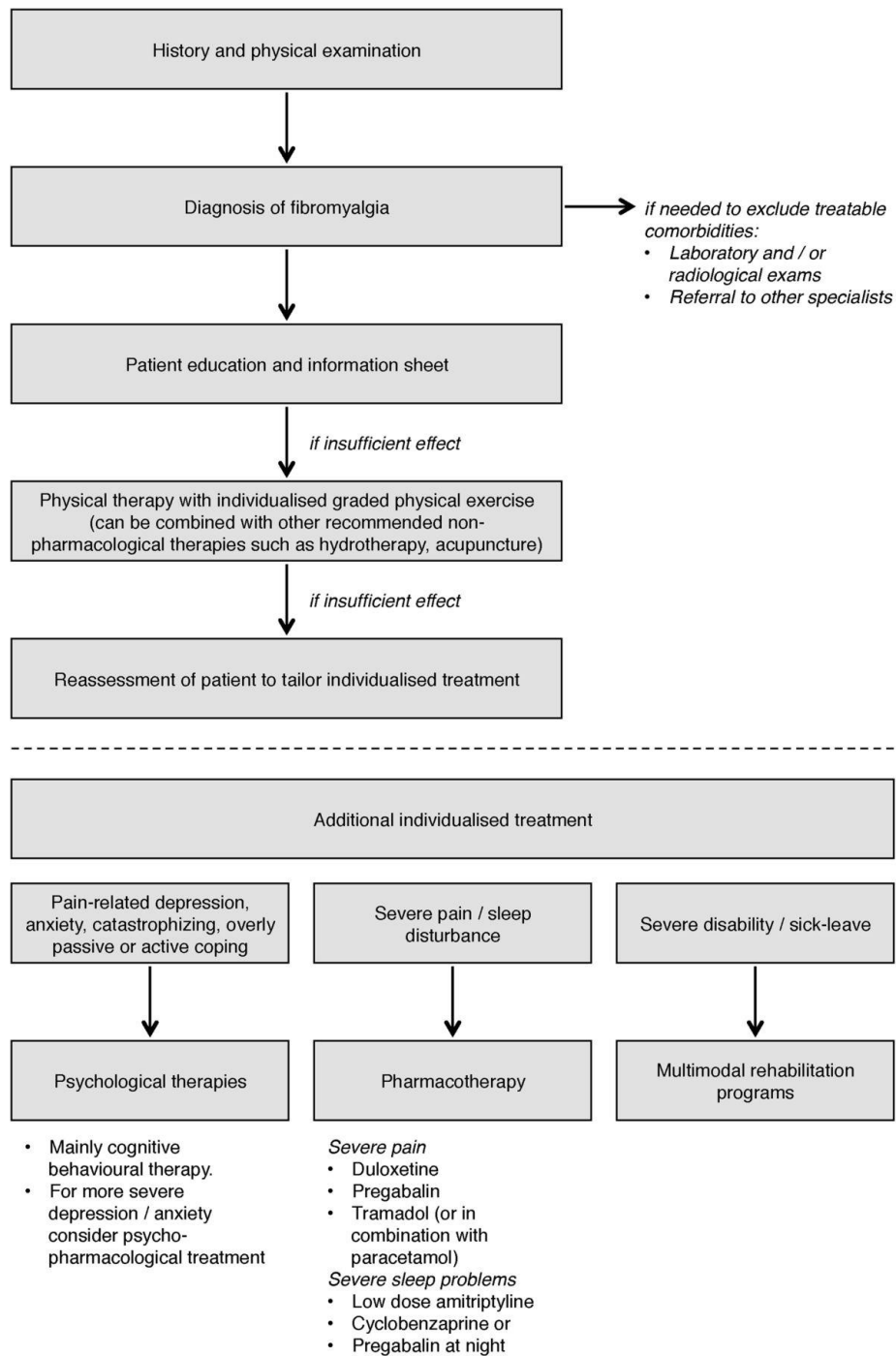


Figura 9 - Fluxograma com as recomendações para o tratamento da Fibromialgia (65).

5. Miofasceíte Macrofágica: Tradução em caso clínico

Apresenta-se o caso de uma doente do sexo feminino, de 36 anos de idade, enfermeira, observada em consulta de reumatologia por um quadro de dor generalizada, astenia marcada e parestesias com sensação de choque elétrico associada a sensação de falta de força nos membros superiores e inferiores.

Como antecedentes pessoais, é portadora de mutação p1935k (Doença de Niemann-Pick tipo C). A sua medicação habitual é composta por Flexiban id SOS, Zaldiar SOS e Ciprallex 10 id.

Ao exame objetivo apresentava um grau de força muscular 5 nos membros superiores e inferiores, sem atrofias musculares, teste de Phallen negativo e sem outras alterações relevantes. Para além disso, constatou-se a presença de 18 pontos fibromiálgicos positivos.

Posteriormente, foram realizadas análises laboratoriais que revelaram um aumento das enzimas musculares (CK 22978 U/L (N < 192) e aldolase 17,8 U/L (N<10)) com ANA's negativos. Na sequência das análises efetuadas, foi realizado um eletromiograma que revelou uma lesão da fibra muscular dos músculos proximais dos membros inferiores. Com estes resultados, a senhora foi submetida a uma biópsia muscular, sendo identificadas lesões histológicas patognomónicas de Miofasceíte Macrofágica.

Atendendo ao quadro clínico que esta doente apresentava, isto é, dor generalizada, associada a astenia e parestesias, juntamente com a existência de 18 pontos fibromiálgicos positivos, poderia conduzir a uma suspeita de um quadro de fibromialgia. Contudo, atualmente, os critérios aplicados para o diagnóstico desta síndrome englobam uma maior diversidade de sintomas, para além dos descritos anteriormente. Assim sendo, apesar do quadro descrito poder indicar uma situação de fibromialgia, a realização de exames específicos conduziu a outro possível diagnóstico.

Consequentemente, a realização de análises laboratoriais, onde se constatou a presença de um aumento das enzimas musculares, conduziu ao procedimento de uma eletromiografia, sendo revelada uma lesão da fibra muscular, a qual, posteriormente, determinou a realização de uma biópsia. Estes achados, em conjunto com a história fornecida pela doente, permitiram chegar à conclusão do diagnóstico de MM. Neste caso, a biópsia muscular é de extrema importância para o diagnóstico definitivo da MM.

Em suma, o caso apresentado ilustra a necessidade de colocar outros diagnósticos diferenciais de Fibromialgia. Neste caso específico, a história clínica e a realização dos exames complementares de diagnóstico adequados permitiram chegar ao diagnóstico correto.

Conclusão

A miofasceíte macrofágica, ilustrada no caso clínico apresentado, corresponde a uma entidade recente, cujos primeiros casos surgiram na década de 90, em França. Apesar de serem referenciados casos noutros países, como Portugal, a MM demonstrou um maior número de situações em França. Curiosamente, esta maior incidência de casos em França resulta do fato da biópsia muscular, neste país, ser realizada no mesmo músculo em que são administradas as vacinas, isto é, no músculo deltóide. Para além disso, constatou-se a existência de uma discrepância entre a ampla aplicação de vacinas e o número limitado de casos de MM relatados. Uma das explicações prováveis é, certamente, o contributo que a predisposição genética possui na patogénese desta doença, para além da vacinação.

Apesar de inicialmente se considerar uma doença rara, alguns autores contrariam essa opinião, suspeitando que esta seja subdiagnosticada. Várias hipóteses são apontadas para tal subdiagnóstico, sendo uma delas o fato da MM apresentar sintomas inespecíficos, como os que foram referidos. Desta forma, outras patologias que se apresentem com sintomas semelhantes poderão ser erroneamente diagnosticadas.

A fibromialgia é uma condição crónica bastante conhecida, atualmente, que apresenta um quadro clínico semelhante ao de MM. Consequentemente, o diagnóstico diferencial entre estas patologias exigirá meios complementares de diagnóstico específicos, envolvendo exames laboratoriais, eletromiograma e, essencialmente, a biópsia muscular. Todos eles revelam alterações específicas, que no seu conjunto, permitem efetuar o diagnóstico de MM com segurança.

Em termos terapêuticos, não foram estabelecidas recomendações específicas para a MM. Contudo, a prevenção é uma medida que se reveste sempre de grande importância. Tendo em conta que a principal etiologia apontada para esta condição é a vacinação, é importante que haja uma vigilância mais vincada de todas as vacinas, para que os efeitos contralaterais sejam identificados e as vacinas possam, assim, ser corrigidas e melhoradas. Para além disso, novos estudos demonstram algumas inovações que poderão ajudar a evitar, provavelmente, o aparecimento da MM. Com o desenvolvimento da nanotecnologia é possível desenvolver nanopartículas com propriedades específicas que poderão constituir, mais tarde, certos tipos de adjuvantes que compõem as vacinas.

Em virtude dos fatos mencionados, o presente caso clínico ilustra um dos casos raros conhecidos em todo o mundo. As manifestações clínicas descritas demonstram a facilidade com que este caso poderia ser subdiagnosticado, uma vez que as mesmas se encontram associadas a outras condições, nomeadamente a Fibromialgia. Tudo isto associado ao fato de se tratar de uma patologia recente, onde não existem muitos estudos realizados e, com isso, escassos casos semelhantes, ajuda a que esta entidade seja diagnosticada menos vezes do que o que seria

suposto. Contudo, a obtenção dos resultados descritos nos exames anteriores permitirá efetuar, com segurança, o diagnóstico de MM, tendo em conta que todos eles, no seu conjunto, são específicos desta patologia.

Bibliografia

1. Loyo E, Jara LJ, López PD, Puig AC. Autoimmunity in connection with a metal implant: A case of autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants. *Autoimmun Highlights*. 2013;4(1):33-8.
2. Gherardi RK, Eidi H, Crépeaux G, Authier FJ, Cadusseau J. Biopersistence and brain translocation of aluminum adjuvants of vaccines. *Front Neurol*. 2015;6(FEB):1-8.
3. Papo T. Macrophagic myofasciitis: Focal or systemic? *Jt Bone Spine*. 2003;70(4):242-5.
4. Schneeweiß, Burkhard; Pfliegerer, Michael; Keller-Stanislawsk B. Vaccination Safety Update: In reply. *Dtsch Aerzteblatt Online*. 2008;34:248-9.
5. Van Der Gucht A, Abulizi M, Blanc-Durand P, Aoun-Sebaiti M, Emsen B, Gherardi RK, et al. Predictive value of brain 18F-FDG PET/CT in macrophagic myofasciitis?: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(39):e8134.
6. Santiago T, Rebelo O, Negrão L, Matos A. Macrophagic myofasciitis and vaccination: Consequence or coincidence? *Rheumatol Int*. 2015;35(1):189-92.
7. Pereira JP, Barroso C, Evangelista T, Fonseca JE, da Silva JAP. Macrophagic myofasciitis: A case report of autoimmune/Inflammatory syndrome induced by adjuvants (Asia). *Acta Reumatol Port*. 2011;36(1):75-6.
8. Guis S, Pellissier J-F. HLA-DRB1*01 and macrophagic myofasciitis Macrophagic. *ARTHRITIS Rheum*. 2002;46(9):2535-7.
9. Ferreira AJO. Fibromialgia : Conceito E Abordagem Clínica. *Artig revisão*. 2015;40.
10. Spaeth M, Bennett RM, Benson BA, Wang YG, Lai C, Choy EH. Sodium oxybate therapy provides multidimensional improvement in fibromyalgia: Results of an international phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):935-42.
11. Guillaume Lettre; John D. Rioux. Autoimmune diseases: insights from genome-wide association studies. *Hum Mol Genet*. 2008;17(2):116-21.
12. Ray, Sayantan; Sonthalia, Nikhil; Kundu, Supratip; Ganguly S. Autoimmune Disorders: An Overview of Molecular and Cellular Basis in Today's Perspective. *J Clin Cell Immunol*. 2012;01(S10):12.
13. Page, LM; **du Toit, DF; ***Page B. Understanding Autoimmune Disease - a review article for the layman. *Div Anat Histol Dep Biomed Sci*. 2011;18.
14. Perricone C, Alessandri C, Valesini G. 'SAIA'-Sindrome autoimmune/inflammatoria indotta da adiuvanti: presente e futuro. *Reumatismo*. 2011;63(2):63-6.
15. Watad A, David P, Brown S, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants and thyroid autoimmunity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;7(JAN):1-5.
16. Ribeiro DAM. Síndrome autoimune/autoinflamtório induzido por adjuvante - Síndrome ASIA ou de Shoenfeld. *Universidade do Porto*; 2013.

17. Authier FJ, Sauvat S, Christov C, Chariot P, Raisbeck G, Poron MF, et al. Al(OH)₃-adjuvanted vaccine-induced macrophagic myofasciitis in rats is influenced by the genetic background. *Neuromuscul Disord*. 2006;16(5):347-52.
18. Rangunathan-Thangarajah N, Le Beller C, Boutouyrie P, Bassez G, Gherardi RK, Laurent S, et al. Distinctive clinical features in arthro-myalgic patients with and without aluminum hydroxyde-induced macrophagic myofasciitis: An exploratory study. *J Inorg Biochem*. 2013;128:262-6.
19. Authier F-J, Sauvat S, Champey J, Drogou I, Coquet M, Gherardi RK. Chronic fatigue syndrome in patients with macrophagic myofasciitis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(2):569-70.
20. Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain*. 2001;124(9):1821-31.
21. Exley C, Swarbrick L, Gherardi RK, Authier FJ. A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses*. 2009;72(2):135-9.
22. Chérin P, Authier F, Gherardi RK, Romero N, Laforêt P. GALLIUM-67 SCINTIGRAPHY IN MACROPHAGIC MYOFASCIITIS. *ARTHRITIS Rheum*. 2000;43(7):1520-6.
23. World Health Organization. Macrophagic myofasciitis and aluminium - containing vaccines. http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/october_1999/en/. 2016. p. 1-3.
24. Chkheidze R, Burns DK, White CL, Castro D, Fuller J, Cai C. Morin Stain Detects Aluminum-Containing Macrophages in Macrophagic Myofasciitis and Vaccination Granuloma With High Sensitivity and Specificity. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2017;76(4):323-31.
25. Olafsdottir T, Lindqvist M, Harandi AM. Molecular signatures of vaccine adjuvants. *Vaccine*. 2015;33(40):5302-7.
26. Sivakumar SM, Safhi MM, Kannadasan M, Sukumaran N. Vaccine adjuvants - Current status and prospects on controlled release adjuvancity. *Saudi Pharm J*. 2011;19(4):197-206.
27. Ciabattini A, Pettini E, Fiorino F, Pastore G, Andersen P, Pozzi G, et al. Modulation of primary immune response by different vaccine adjuvants. *Front Immunol*. 2016;7(October):427.
28. Egli A, Santer DM, Barakat K, Zand M, Levin A, Vollmer M, et al. Vaccine adjuvants - Understanding molecular mechanisms to improve vaccines. *Swiss Med Wkly*. 2014;144(May):1-16.
29. Lu F, Mosley YYC, Rodriguez Rosales RJ, Carmichael BE, Elesela S, Yao Y, et al. Alpha-D-glucan nanoparticulate adjuvant induces a transient inflammatory response at the injection site and targets antigen to migratory dendritic cells. *npj Vaccines*. 2017;2(1):1-9.

30. Schmidt ST, Khadke S, Korsholm KS, Perrie Y, Rades T, Andersen P, et al. The administration route is decisive for the ability of the vaccine adjuvant CAF09 to induce antigen-specific CD8+T-cell responses: The immunological consequences of the biodistribution profile. *J Control Release*. 2016;239:107-17.
31. Zhu M, Wang R, Nie G, Zhu M, Wang R, Nie G. Applications of nanomaterials as vaccine adjuvants. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(9):2761-74.
32. Li X, Hufnagel S, Xu H, Valdes SA, Thakkar SG, Cui Z, et al. Aluminum (oxy)hydroxide nanosticks synthesized in bicontinuous reverse microemulsion have potent vaccine adjuvant activity. *HHS Public Access*. 2017;9(27):368-79.
33. Tukhvatulin A, Dzharaullaeva AS, Tukhvatulina NM, Shcheblyakov D V., Shmarov MM, Dolzhikova I V., et al. Powerful complex immunoadjuvant based on synergistic effect of combined TLR4 and NOD2 activation significantly enhances magnitude of humoral and cellular adaptive immune responses. *PLoS One*. 2016;11(5):1-24.
34. van Aalst S, Ludwig IS, van Kooten PJS, van der Zee R, van Eden W, Broere F. Dynamics of APC recruitment at the site of injection following injection of vaccine adjuvants. *Vaccine*. 2017;35(12):1622-9.
35. Zlatkovic J, Tsouchnikas G, Jarmer J, Koessl C, Stiasny K, Heinz FX. Aluminum hydroxide influences not only the extent but also the fine specificity and functional activity of antibody responses to tick-borne encephalitis virus in mice. *J Virol*. 2013;87(22):12187-95.
36. Kooijman S, Brummelman J, van Els CACM, Marino F, Heck AJR, Mommen GPM, et al. Novel identified aluminum hydroxide-induced pathways prove monocyte activation and pro-inflammatory preparedness. *J Proteomics*. 2018;175(December 2017):144-55.
37. Shaw CA, Petrik MS. Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration. *J Inorg Biochem*. 2009;103(11):1555-62.
38. Hess JA, Zhan B, Torigian AR, Patton JB, Petrovsky N, Zhan T, et al. The Immunomodulatory Role of Adjuvants in Vaccines Formulated with the Recombinant Antigens Ov-103 and Ov-RAL-2 against *Onchocerca volvulus* in Mice. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(7):1-23.
39. Fox CB, Orr MT, Van Hoven N, Parker SC, Mikasa TJT, Phan T, et al. Adsorption of a synthetic TLR7/8 ligand to aluminum oxyhydroxide for enhanced vaccine adjuvant activity: A formulation approach. *J Control Release*. 2016;244:98-107.
40. Stephen J, Scales HE, Benson RA, Erben D, Garside P, Brewer JM. Neutrophil swarming and extracellular trap formation play a significant role in Alum adjuvant activity. *npj Vaccines*. 2017;2(1):1-9.
41. Comité Nacional de Infectología CN de A. Recomendaciones para la vacunación segura en niños con riesgo de padecer reacciones alérgicas a componentes vacunales. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(2):34-47.

42. Bonnefont-Rousselot D, Chantalat-Auger C, Teixeira A, Jaudon MC, Pelletier S, Cherin P. Blood oxidative stress status in patients with macrophagic myofasciitis. *Biomed Pharmacother.* 2004;58(9):516-9.
43. Aoun Sebaiti M, Kouv P, Charles-Nelson A, Van Der Gucht A, Blanc-Durand P, Itti E, et al. Cognitive dysfunction associated with aluminum hydroxide-induced macrophagic myofasciitis: A reappraisal of neuropsychological profile. *J Inorg Biochem.* 2017;181:132-8.
44. Van Der Gucht A, Sebaiti MA, Itti E, Aouizerate J, Evangelista E, Chalaye J, et al. Neuropsychological correlates of brain perfusion SPECT in patients with macrophagic myofasciitis. *PLoS One.* 2015;10(6):1-11.
45. Van Der Gucht A, Aoun Sebaiti M, Guedj E, Aouizerate J, Yara S, Gherardi RK, et al. Brain 18 F-FDG PET Metabolic Abnormalities in Patients with Long-Lasting Macrophagic Myofasciitis. *J Nucl Med.* 2017;58(3):492-8.
46. Gherardi RK, Coquet M, Chérin P, Authier FJ, Laforêt P, Bélec L, et al. Macrophagic myofasciitis: An emerging entity. *Lancet.* 1998;352(9125):347-52.
47. Chérin P, Menard D, Mouton P, Viillard JF, Le Hello C, Authier FJ, et al. Macrophagic myofasciitis associated with inclusion body myositis: A report of three cases. *Neuromuscul Disord.* 2001;11(5):452-7.
48. Brenner A. Macrophagic Myofasciitis: A summary of Dr. Gherardi's presentations. *Vaccine.* 2002;20(SUPPL. 3):2001-2.
49. Ryan AM, Bermingham N, Harrington HJ, Keohane C. Atypical presentation of macrophagic myofasciitis 10 years post vaccination. *Neuromuscul Disord.* 2006;16(12):867-9.
50. Blanc-Durand P, Der Gucht A Van, Guedj E, Abulizi M, Aoun-Sebaiti M, Lerman L, et al. Cerebral 18F-FDG PET in macrophagic myofasciitis: An individual SVM-based approach. *PLoS One.* 2017;12(7):1-11.
51. Van Der Gucht A, Aoun-Sebaiti M, Kouv P, Guedj E, Aouizerate J, Verger A, et al. FDG-PET/CT Brain Findings in a Patient With Macrophagic Myofasciitis. *Nucl Med Mol Imaging (2010).* 2016;50(1):80-4.
52. Hatziagelaki E, Adamaki M, Tsilioni I, Dimitriadis G, Theoharides TC. Title Page Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome-Metabolic Disease or Disturbed Homeostasis due to Focal Inflammation in the Hypothalamus? 2018;1-54.
53. Dechene L. Chronic Fatigue Syndrome: Influence of Histamine , Hormones and Electrolytes. *Med Hypotheses.* 1993;55-60.
54. Nagy-Szakai D, Barupal DK, Lee B, Che X, Williams BL, Kahn EJR, et al. Insights into myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome phenotypes through comprehensive metabolomics. *Sci Rep.* 2018;8(1):1-11.
55. Timbol CR, Baraniuk JN. Chronic fatigue syndrome in the emergency department. *Open Access Emerg Med.* 2019;11:15-28.
56. Cheeti A, Panginikkod S. Dermatomyositis And Polymyositis. 2018.

57. Cruz S. Miopatias genéticas com apresentação na adolescência ou idade adulta: diagnóstico na prática clínica. *Sinapse*. 2016;16(1).
58. Mastaglia FL, Zilko PJ, Laing B, Ollier W, Garlepp MJ. HLA associations with inclusion body myositis. *Clin Exp Immunol*. 1994;98(1):40-5.
59. Zhao L, Seth A, Wibowo N, Zhao CX, Mitter N, Yu C, et al. Nanoparticle vaccines. *Vaccine*. 2014;32(3):327-37.
60. Schülke S. Induction of interleukin-10 producing dendritic cells as a tool to suppress allergen-specific T helper 2 responses. *Front Immunol*. 2018;9.
61. Bidari A, Parsa BG, Ghalehbaghi B. Challenges in fibromyalgia diagnosis : from meaning of symptoms to fibromyalgia labeling. *Korean J Pain*. 2018;31(3):147-54.
62. Feinberg T, Lilly C, Innes K. Nonvitamin, Nonmineral Dietary Supplement Use among Adults with Fibromyalgia: United States, 2007-2012. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2017;2017.
63. Ladrón de Guevara CM, Galvez-Sanchez CM, I. Montoro C, Fernández-Serrano MJ, Duschek S, Reyes del Paso GA. Cognitive deficits in fibromyalgia syndrome are associated with pain responses to low intensity pressure stimulation. *PLoS One*. 2018;1-12.
64. Gelonch O, Garolera M, Valls J, Castellà G, Varela O, Rossello L, et al. The effect of depressive symptoms on cognition in patients with fibromyalgia Olga. *PLoS One*. 2018;13(7):1-20.
65. Longley K, Makri S, Perrot S, Kosek E, McCarthy GM, Kronisch C, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318-28.
66. Russo EB. Clinical Endocannabinoid Deficiency Reconsidered: Current Research Supports the Theory in Migraine, Fibromyalgia, Irritable Bowel, and Other Treatment-Resistant Syndromes. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2016;1(1):154-65.
67. Bubnov R V., Spivak MY, Lazarenko LM, Bomba A, Boyko N V. Probiotics and immunity: Provisional role for personalized diets and disease prevention. *EPMA J*. 2015;6(14):1-11.
68. Michalsen A, Riegert M, Lüdtke R, Bäcker M, Langhorst J, Schwickert M, et al. Mediterranean diet of extended fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: An observational study. *BMC Complement Altern Med*. 2005;5:1-9.
69. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, De Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: The impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6(3):209-40.
70. Vitetta L, Coulson S, Linnane A, Butt H. The Gastrointestinal Microbiome and Musculoskeletal Diseases: A Beneficial Role for Probiotics and Prebiotics. *Pathogens*. 2013;2(4):606-26.

Anexos

Anexo 1 - Certificado de Participação nas XXVI Jornadas Internacionais do Instituto Português de Reumatologia



Anexo 2 - Publicação em Revista das XXVI Jornadas Internacionais do Instituto Português de Reumatologia



2. Serviço de Reumatologia ULS Guarda e Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior

Introdução: A Miofasceíte macrofágica é uma doença imunomediada, pertencente ao grupo de síndromes autoimunes/inflamatórias induzidas por adjuvantes. A sua frequência relativamente rara, em conjunto com manifestações clínicas típicas de um quadro fibromiálgico, exige a realização de uma história clínica e exame objetivo metuculosos.

Caso Clínico: Apresenta-se o caso de uma doente do sexo feminino de 36 anos de idade observada em consulta de Reumatologia por um quadro de dor generalizada, astenia marcada, parestesias com sensação de choque eléctrico associada a sensação de falta de força nos membros superiores e inferiores. Como antecedentes pessoais, é portadora de mutação p1935k (Doença de Niemann Pick tipo C). A sua medicação habitual é composta por Flexiban 40 SOS, Zaldivar SOS e Cipralax 10 id. Ao exame objetivo apresentava um grau de força muscular 5 nos membros superiores e inferiores, sem atrofia muscular, teste de Phalen negativo sem outras alterações relevantes. Para além disso, constatou-se a presença de 18 pontos fibromiálgicos positivos. Foram realizadas análises laboratoriais que revelaram um aumento das enzimas musculares (CK 22978 U/L (N < 192) e aldolase 17,8 U/L (N < 10)) com ANA e negativos. Na sequência das análises, foi efetuado um eletromiograma que revelou uma lesão da fibra muscular dos músculos proximais dos membros inferiores. Com estes resultados, a senhora foi submetida a uma biópsia muscular sendo identificadas lesões histológicas patognomónicas de Miofasceíte Macrofágica.

Conclusões: O presente caso ilustra uma situação em que as manifestações clínicas poderiam induzir a uma suspeita de fibromialgia. No entanto, com a realização de exames específicos e adequados foi possível estabelecer um diagnóstico que, na prática clínica não se observa frequentemente. Para além disso, a miofasceíte macrofágica é uma condição clínica que pode estar associada à administração de vacinas contendo hidróxido de alumínio como adjuvante em pessoas predispostas geneticamente (mutação HLA-DRB1*01), representando um ponto a favor do seu estudo mais detalhado.

