



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Patologia Reumatológica Pós-Quimioterapia: uma revisão bibliográfica a propósito de casos clínicos da ULS-Guarda

Diana Vilares Valente

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

Orientadora: Dra. Cláudia Cristiana de Carvalho Vaz Pessoa
Coorientadora: Dra. Joana Catarina Fonseca Ferreira

Covilhã, maio de 2019

Patologia Reumatológica Pós-Quimioterapia:
uma revisão bibliográfica a propósito de casos clínicos da ULS-Guarda

Dedicatória

À minha avó, Ana.

Patologia Reumatológica Pós-Quimioterapia:
uma revisão bibliográfica a propósito de casos clínicos da ULS-Guarda

Agradecimentos

Aos meus pais e à minha irmã, os meus pilares ao longo de toda a minha vida, que me moldaram e ajudaram ao longo de todas as etapas e de todos os obstáculos, pelo apoio incondicional e por me permitirem seguir os meus sonhos.

Ao meu pequeno sobrinho, pela enorme alegria que me dá por vê-lo crescer e evoluir dia após dia.

Ao meu namorado, pelo carinho, pelo ânimo e pela permanente confiança que me incute.

Aos meus amigos, os da Covilhã e os da Guarda, por serem companheiros insubstituíveis de aventuras e memórias inesquecíveis.

À minha orientadora e coorientadora, pela amabilidade, simpatia, constante disponibilidade e por todas as sugestões, críticas e conselhos.

À Faculdade de Ciências da Saúde, por me ter proporcionado 6 anos de muita aprendizagem e experiência e me ter permitido crescer não só a nível profissional, como pessoal.

Patologia Reumatológica Pós-Quimioterapia:
uma revisão bibliográfica a propósito de casos clínicos da ULS-Guarda

Resumo

Introdução: Com a crescente incidência de neoplasias na população mundial urge uma maior compreensão dos efeitos secundários causados pelos tratamentos de quimioterapia como, por exemplo, na Reumatologia, área pouco explorada na literatura. Já foram relatadas diferentes manifestações musculoesqueléticas com vários fármacos de quimioterapia para distintas neoplasias. Os sintomas podem ocorrer mesmo com negatividade de achados radiológicos ou laboratoriais indicativos de doenças do foro reumatológico. Há algumas síndromes reumatológicas específicas descritas. Até à data, não existe uma explicação global destes fenómenos, apesar de algumas hipóteses terem sido colocadas. Neste contexto, fez-se um levantamento dos casos seguidos em consulta de Reumatologia e relacionou-se com a literatura existente.

Materiais e métodos: Trata-se de um estudo de investigação observacional, descritivo e clínico (relato de casos). Incluíram-se os pacientes com história de neoplasia e quimioterapia associada em seguimento atual em consulta de Reumatologia sem queixas reumatológicas prévias à quimioterapia. Excluíram-se aqueles com sintomas do foro reumatológico antes da neoplasia, assim como com queixas derivadas de metastização óssea ou síndromes paraneoplásicas. A caracterização da amostra teve por base os seguintes parâmetros: idade, sexo, tipo de neoplasia, tempo decorrido até aparecimento dos sintomas reumatológicos, apresentação clínica, resultados laboratoriais, tratamento reumatológico e evolução das queixas.

Resultados: Identificaram-se 6 casos clínicos de pacientes do sexo feminino, todas com antecedente de neoplasia da mama. Todas fizeram tratamento oncológico com inibidores da aromatase. Pouco tempo depois do início da terapêutica (entre 1 a 6 meses), surgiram sintomas do foro reumatológico em 5 pacientes, tendo a restante apresentado queixas num período de alguns meses a anos. Em nenhuma há registo de patologia reumatológica prévia ao tratamento de quimioterapia. As manifestações iniciais mais comuns foram artralguas com rigidez matinal que variava entre 5 minutos a uma hora e dores noturnas. As articulações mais afetadas foram as pequenas articulações das mãos. Em 5 doentes foram detetados anticorpos antinucleares positivos, sendo que uma destas tinha também anticorpo anti-Ro, anticorpo lúpico e fator reumatoide positivos. Nenhuma apresentava positividade para anticorpo anti-peptido citrulinado cíclico. A maioria obteve alívio com associações entre anti-inflamatórios não esteroides e/ou fármacos antirreumáticos modificadores de doença e/ou corticoides. Até à data nenhuma teve remissão espontânea da sintomatologia.

Conclusão: A patologia reumatológica pós-quimioterapia pode ter diversas formas de apresentação, desde artralguas inespecíficas, a artrite reumatoide, a síndromes específicas.

Patologia Reumatológica Pós-Quimioterapia:
uma revisão bibliográfica a propósito de casos clínicos da ULS-Guarda

Pode acompanhar-se ou não de achados laboratoriais positivos, tendo uma apresentação temporal variável e cujo controlo sintomático pode ser eficaz e rapidamente alcançado com medicação oral.

Palavras-chave

Quimioterapia, inibidor da aromatase, malignidade, artralgia, efeitos adversos.

Abstract

Introduction: With the increasing incidence of cancer in the world's population, a greater understanding of side effects caused by chemotherapy treatments is urgently needed such as in Rheumatology, an area not much explored in the literature. Different musculoskeletal manifestations with various chemotherapy drugs have been reported for distinct types of cancer. Symptoms can occur even with negativity of radiologic or laboratory findings indicative of rheumatologic diseases. There are some specific syndromes described. To date, there is no comprehensive explanation of these phenomena, although some hypotheses have been considered. In this context, a survey of follow-up cases was performed in Rheumatology consultation and a comparison with the existing literature has been established.

Materials and methods: This is an observational, descriptive and clinical research study (case report). Patients with a history of cancer and associated chemotherapy were included if in current follow-up appointments and had no rheumatologic complaints prior to chemotherapy. Those with rheumatologic symptoms before cancer, as well as with complaints from bone metastasis or paraneoplastic syndromes were excluded. The characterization of the sample was based on the following parameters: age, sex, type of cancer, time to onset of rheumatologic symptoms, clinical presentation, laboratory results, rheumatologic treatment and evolution of complaints.

Results: We identified 6 clinical cases of female patients, all with a history of breast cancer. All were in oncologic treatment with aromatase inhibitors. In 5 patients symptoms appeared soon after the beginning of therapy (between 1 and 6 months); the remain presented complaints in a period of months to years. In none, there was a registry of rheumatological pathology prior to chemotherapy. The most common manifestation was arthralgias with morning stiffness ranging from 5 minutes to 1 hour and night pain. The most affected joints were the small ones of the hands. In 5, positive antinuclear antibodies were detected; 1 also had positivity to anti-Ro antibodies, lupic antibody and rheumatoid factor. None had positive anti-cyclic citrullinated peptide antibody. Most patient's complaints were relieved by associations between non-steroidal anti-inflammatory drugs and/or disease modifying antirheumatic drugs and/or glucocorticoids. To date, none had spontaneous remission of symptoms.

Conclusion: Rheumatologic pathology after chemotherapy may have several forms of presentation, from non-specific arthralgia, rheumatoid arthritis, to specific syndromes. It may or may not be accompanied by positive laboratory findings, with a variable temporal

presentation and whose symptomatic control can be effectively and rapidly achieved with oral medication.

Keywords

Chemotherapy, aromatase inhibitor, malignancy, arthralgia, adverse effects.

Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos.....	v
Resumo.....	vii
Palavras-chave.....	viii
Abstract.....	ix
Keywords.....	x
Índice.....	xi
Lista de Tabelas.....	xiii
Lista de Acrónimos.....	xv
1. Introdução.....	1
1.1. Objetivos.....	1
2. Materiais e métodos.....	3
3. Resultados.....	5
3.1. Revisão da literatura.....	5
3.1.1. Malignidade e distúrbios reumatológicos.....	5
3.1.2. Síndromes reumatológicas e a sua relação com fármacos.....	5
3.1.3. Outros fármacos.....	11
3.2. Casos clínicos da ULS-Guarda.....	12
3.2.1. Caso 1.....	12
3.2.2. Caso 2.....	13
3.2.3. Caso 3.....	14
3.2.4. Caso 4.....	14
3.2.5. Caso 5.....	15
3.2.6. Caso 6.....	15
4. Discussão.....	19
4.1. Limitações do estudo.....	21
5. Conclusão.....	23
6. Bibliografia.....	25
7. Anexos.....	29

Patologia Reumatológica Pós-Quimioterapia:
uma revisão bibliográfica a propósito de casos clínicos da ULS-Guarda

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Tabela resumo das principais manifestações musculoesqueléticas nos casos clínicos.....	17
---	----

Patologia Reumatológica Pós-Quimioterapia:
uma revisão bibliográfica a propósito de casos clínicos da ULS-Guarda

Lista de Acrónimos

5-FU	5-Fluorouracilo
AIMSS	Aromatase Inhibitor Musculoskeletal Syndrome
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
ANA	Anticorpos antinucleares
Anti-CCP	Anticorpo anti-péptido citrulinado
AR	Artrite Reumatoide
DEXA	Absorsimetria radiológica de dupla energia/Densitometria
DMARD	Disease modifying antirheumatic drug/Fármaco aintirreumático modificador de doença
DMO	Densidade mineral óssea
ENA	Antigénios extraíveis nucleares
EVA	Escala visual analógica
FR	Fator Reumatoide
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
IA	Inibidor da aromatase
IARC	International Agency for Research on Cancer
<i>id</i>	<i>in die</i> /por dia
IF	Interfalângica
IMC	Índice de massa corporal
MCF	Metocarpofalângica
MTX	Metotrexato
PCR	Proteína c-reativa
PRAI	Patient Reported Arthralgia Inventory
RMN	Ressonância magnética nuclear
SU	Serviço de urgência
ULS	Unidade Local de Saúde
VS	Velocidade de sedimentação

Patologia Reumatológica Pós-Quimioterapia:
uma revisão bibliográfica a propósito de casos clínicos da ULS-Guarda

1. Introdução

A International Agency for Research on Cancer (IARC) estima que, mundialmente, um em cada cinco homens e uma em cada seis mulheres vão, ao longo da sua vida, sofrer de cancro. A incidência passará de cerca de 18.1 milhões de pessoas em 2018 para aproximadamente 29.5 milhões em 2040 - traduzindo-se por um aumento de 63.4%. (1) Estes dados comprovam a incidência e prevalência continuamente crescentes deste grupo de doenças, implicando uma subida no número de pacientes submetidos a tratamento antineoplásico e, por conseguinte, de sobreviventes. Apesar da quimioterapia ser fundamental para o controlo ou cura da doença, também tem um enorme potencial desencadeador de vários efeitos adversos, não só a curto como a médio e longo prazo. Entre os mais comuns encontram-se a toxicidade medular e gastrointestinal. (2) Em adição aos efeitos já grandemente descritos, também se encontram reportados sintomas musculoesqueléticos após tratamento quimioterápico. Desta forma, torna-se pertinente aprofundar o conhecimento existente acerca das consequências do uso destes fármacos, nomeadamente na patologia reumatológica, uma vez que esta é uma área ainda pouco explorada na literatura.

Já foram relatadas diferentes manifestações musculoesqueléticas com quimioterapia para distintas neoplasias. Os sintomas podem ocorrer mesmo com negatividade de achados radiológicos ou laboratoriais indicativos de doenças do foro reumatológico. Existem algumas síndromes específicas descritas na literatura. Até à data, não existe uma explicação global destes fenómenos.

De forma a aprofundar o conhecimento acerca desta temática fez-se um levantamento dos casos seguidos em consulta de Reumatologia na Unidade Local de Saúde (ULS) da Guarda, interpretando os achados à luz da literatura.

Para além de perceber a epidemiologia destas condições, também é necessária mais informação a respeito do tempo de desenvolvimento e duração dos sintomas e se existe um conjunto de circunstâncias mais favoráveis ao seu aparecimento. A consciência da existência destes fenómenos, assim como das suas características pode permitir prever a evolução clínica dos pacientes.

1.1. Objetivos

Este estudo visa avaliar o papel da quimioterapia no aparecimento de manifestações musculoesqueléticas.

O objetivo é fazer uma revisão bibliográfica da literatura já existente sobre o assunto e relacioná-la com casos clínicos da ULS da Guarda. Pretende-se averiguar a existência de um conjunto de circunstâncias mais favorável ao seu surgimento, nomeadamente, quais são as

Patologia Reumatológica Pós-Quimioterapia:
uma revisão bibliográfica a propósito de casos clínicos da ULS-Guarda

neoplasias mais comumente associadas, quais os esquemas terapêuticos envolvidos e quais as diferentes apresentações clínicas/laboratoriais.

Pretende-se ajudar a caracterizar e definir melhor estes fenómenos.

2. Materiais e métodos

O presente trabalho trata-se de um estudo de investigação observacional, descritivo e clínico (relato de casos), que exigiu duas grandes tarefas: revisão bibliográfica da literatura existente e seleção e análise de casos clínicos.

Primeiramente foi realizada uma pesquisa bibliográfica em bases de dados - Pubmed, B-on, Up-to-date. Foram incluídos artigos nos idiomas Inglês e Português, sem limitação temporal.

O estudo foi realizado na ULS da Guarda, sendo aprovado pelo Conselho de Administração e pela Comissão de Ética da instituição referida (Anexo 1). Foram incluídos os casos com história de neoplasia e quimioterapia associada em seguimento atual em consulta de Reumatologia sem queixas reumatológicas prévias ao tratamento oncológico. Excluíram-se os pacientes com sintomas do foro reumatológico antes da neoplasia, assim como com queixas derivadas de metastização óssea ou síndromes paraneoplásicas. A amostra foi caracterizada tendo em conta os seguintes parâmetros:

- Sexo
- Idade
- Neoplasia diagnosticada
- Tratamento oncológico
- Tempo decorrido até aparecimento dos sintomas reumatológicos
- Apresentação clínica
- Resultados laboratoriais
- Tratamento reumatológico
- Evolução das queixas musculoesqueléticas

A descrição dos casos foi feita com base nos processos clínicos dos pacientes e, para dados em falta, procedeu-se ao contacto telefónico dos mesmos, questionou-se à data das consultas ou procedeu-se ao contacto dos locais de tratamento aquando da neoplasia.

Não houve recurso a análise estatística.

Patologia Reumatológica Pós-Quimioterapia:
uma revisão bibliográfica a propósito de casos clínicos da ULS-Guarda

3. Resultados

3.1. Revisão da literatura

3.1.1. Malignidade e distúrbios reumatológicos

Existe uma complexa relação bidirecional entre malignidades e doenças do foro reumatológico, havendo vários motivos pelos quais ambas se relacionam. (3)

Por um lado, pode haver desenvolvimento de neoplasia num indivíduo com certas doenças reumatológicas major pré-existentes, incluindo dermatomiosite, polimiosite, artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistémico, sjögren e esclerose sistémica, como resultado da própria patologia ou do seu tratamento. (4,5)

Por outro lado, pode haver a invasão tumoral por metástases ou por tumor primário conduzindo a dores ósseas. Adicionalmente, podem ocorrer síndromes reumatológicas paraneoplásicas, assim como surgirem manifestações musculoesqueléticas durante ou após quimioterapia para diferentes neoplasias. (4,6)

3.1.2. Síndromes reumatológicas e a sua relação com fármacos

Reumatismo Pós-Quimioterapia

O reumatismo pós-quimioterapia é uma entidade pouco descrita na literatura, podendo representar uma complicação subaguda do uso de fármacos de quimioterapia. (7)

Ao longo dos anos foram escassas as tentativas da sua definição. A primeira surgiu em 1993, por Loprinzi et al. (8), que o caracterizou como uma síndrome não inflamatória, autolimitada, de mialgias/artralgias que se desenvolvia poucos meses (entre 1 a 4) após o término do esquema de quimioterapia de ciclofosfamida com 5-Fluorouracilo (5-FU) para o cancro da mama. O autor descreveu 8 casos, de pacientes do sexo feminino em idades compreendidas entre 40 e 53 anos aquando do diagnóstico da neoplasia. A queixa mais comum foi de rigidez após períodos de inatividade, seguida de mialgias e artralgias, com ocasional tumefação de articulações. Somente uma paciente apresentava positividade para anticorpos antinucleares (ANA). Todos os restantes achados laboratoriais, assim como radiológicos não são dignos de nota. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) não foram eficazes no controlo da sintomatologia, contrariamente à baixa dose oral de corticoides. Os sintomas tiveram uma resolução praticamente total ao fim de 2 - 16 meses. Pela história, exame físico e estudos analíticos foram excluídas as hipóteses de metástases/recidiva da neoplasia e síndromes reumatológicas, como AR, polimiosite, lúpus eritematoso sistémico, polimialgia reumática e fibromialgia. Considerou-se a possibilidade deste fenómeno poder ser causado pela combinação de 5-FU e ciclofosfamida ou pela retirada de um dos dois fármacos

ou, ainda, ser secundário à administração de pulsos de corticoides usados como antieméticos em todos os esquemas terapêuticos.

Seguiram-se outras descrições de séries de casos.

Smith (9) descreveu 8 mulheres com idades entre os 32 e 47 anos que desenvolveram artralguas, de 3 semanas a 4 meses após o final da combinação de 5-FU e ciclofosfamida para neoplasia da mama. Duas das pacientes não receberam corticoides como parte integrante do esquema de quimioterapia. As queixas consistiam em artralguas tanto de pequenas como grandes articulações sendo frequentemente migratórias e associadas a rigidez após períodos de inatividade. Apenas uma paciente tinha fator reumatoide (FR) e ANA positivos. Os AINEs tinham pouca eficácia. Com exceção de uma paciente cujos sintomas duraram cerca de 4 anos, as restantes melhoraram progressivamente, ficando assintomáticas, no espaço de 4 a 9 meses desde o seu surgimento.

Siegel (10) reportou o caso de uma paciente de 40 anos diagnosticada com cancro da mama tendo sido submetida a um esquema de ciclofosfamida, metotrexato (MTX) e 5-FU, sem recurso a corticoides. Duas semanas após o final da quimioterapia iniciou quadro de dores musculoesqueléticas nos membros inferiores e um mês depois ficou amenorreica. Passado um ano continuava com dores sempre que tinha afrontamentos. Foi, assim, colocada a hipótese de o aparecimento destes fenómenos ser provocado por menopausa química precoce induzida pelos fármacos.

Michl (11) descreveu 4 pacientes (1 homem e 3 mulheres) com diagnóstico de linfoma não-Hodgkin, que 2 a 4 meses após o regime de procarbazina, MTX, doxorubicina, ciclofosfamida, etoposido-mecloretamina, vincristina, procarbazina e prednisona se apresentaram com artralguas. Estas eram simétricas incidindo nas seguintes articulações: metocarpofalângicas (MCFs), interfalângicas (IFs), ombros, joelhos e tornozelos. Nenhuma das investigações laboratoriais ou radiológicas foram indicativas de doenças do tecido conjuntivo ou de recidiva tumoral. Os AINEs foram ineficazes, assim como os corticoides em 2 dos pacientes. Os restantes 2 obtiveram controle da sintomatologia com metilprednisolona 20 mg id.

O caso de uma paciente de 52 anos de idade com cancro do ovário foi dado a conhecer por Raderer & Scheithauer (12), depois de tratamento com cirurgia e esquema de epirubicina, ciclofosfamida e cisplatina. Oito semanas após o último ciclo de quimioterapia apresentou artralguas severas, de forma simétrica, nas MCFs e IFs proximais/distais, joelhos e tornozelos. Queixava-se, ainda, de uma rigidez matinal até 30 minutos, assim como após períodos de inatividade. Ao exame objetivo era apenas de salientar uma ligeira tumefação articular; restante avaliação, incluindo também dados laboratoriais e radiológicos, era normal. Os AINEs, assim como os corticoides orais em dose de 10 mg id foram ineficazes, tendo os sintomas resolvido espontaneamente ao fim de 4 meses.

Rezende et al. (7) deram a conhecer o caso de uma mulher de 21 anos com linfoma de Hodgkin que após 4 meses do fim do esquema de quimioterapia (adriamicina, bleomicina, vimblastina, dacarbazina e mecloretamina, vincristina, procarbazina e prednisolona) iniciou

quadro de mialgias e artralguas simétricas e aditivas, atingindo as MCFs, os tornozelos e os pés. Apresentava, ainda, uma rigidez matinal superior a 30 minutos com períodos de agravamento após inatividade. Obteve alívio das queixas com um conjunto de AINEs, opioides, analgésicos e corticoides. Atingiu a remissão da sintomatologia 11 meses depois do seu início.

Qualquer um dos estudos era vago quanto à presença ou ausência de sinais de inflamação articular como calor local, eritema ou tumefação elástica, sendo que alguns pacientes apresentaram sintomas “fibromialgia-like”. (13) Para além disso, ou não são apresentados valores de marcadores inflamatórios ou estes não são significativos para serem referidos.

Não foi possível retirar nenhuma conclusão definitiva acerca da etiologia do reumatismo pós-quimioterapia até ao momento. Várias hipóteses foram levantadas, algumas das quais já anteriormente referidas. São elas: suspensão da toma de corticosteroides (8), utilização de ciclofosfamida e/ou 5-FU (8,9,11,12), menopausa induzida pela quimioterapia (10,14) e alteração na regulação dos mecanismos de tolerância imunológica (7,15). A primeira possibilidade foi posta de parte, uma vez que há descrições de manifestações reumáticas após tratamento com esquemas sem glucocorticoides usados como antieméticos. (9,10) Apesar da ciclofosfamida e do 5-FU fazerem parte integrante de muitos esquemas, encontram-se ausentes num dos casos acima apresentado. (7) A teoria da menopausa induzida pela quimioterapia foi já posta de parte depois do surgimento do relato de uma paciente já em idade pós-menopáusia, assim como uma descrição no sexo masculino. (11,12) A última é a hipótese, atualmente, mais provável, mas que carece de estudos adicionais. Os fármacos parecem interferir com o sistema imunitário alterando os mecanismos de auto-tolerância, resultando na produção de autoanticorpos. (7,15) Esta ideia surgiu de um estudo que relacionou ablação gonadal por quimioterapia com a consequente hiperplasia do timo e alteração da sua função levando a autoimunidade. (16)

Artropatia Relacionada com Quimioterapia

Mi-Jeong Kim et al. (13) descreveram 14 mulheres e 4 homens com idades compreendidas entre os 27 e os 72 anos, com diferentes tipos de neoplasias: 5 da mama, 3 gástrico, 3 do pulmão, 2 do cólon, 2 cervical, 1 linfoma, 1 glioblastoma e o restante da bexiga. Para além da quimioterapia em todos os pacientes, 10 submeteram-se a tratamentos de radioterapia e 12 a cirurgia. Os fármacos mais usados foram a ciclofosfamida, o 5-FU e a cisplatina. Da totalidade, 11 receberam corticoides como antieméticos. Os sintomas do foro reumatológico começaram no espaço de 1 a 14 meses após a primeira sessão de quimioterapia, implicando um início sintomático durante a terapêutica. Dezasseis dos casos não tinham história de problemas reumatológicos, enquanto que 2 sofreram uma exacerbação dos sintomas pré-existentes. A queixa predominante foi de rigidez matinal (0-24h) e após inatividade. Em média tinham 8 articulações dolorosas, envolvendo mais frequentemente dedos das mãos e dos pés, ombros e joelhos; em 14 pacientes a distribuição era simétrica. Quatro tinham artralgia sem artrite, uma vez que não havia indícios de inflamação articular.

Foi apresentada positividade para ANA em 5 pacientes e para FR noutros 2. Os marcadores inflamatórios encontravam-se, na maioria dos casos, em valores praticamente normais: proteína c-reativa (PCR) entre 0,02-1,18 mg/dl e velocidade de sedimentação (VS) entre 0-47 mm/h. Nenhum apresentava evidência de doença metastática aquando da avaliação reumatológica. Foram prescritos AINEs e, simultaneamente, fármacos antirreumáticos modificadores de doença (DMARDs) se se constatasse inflamação articular. Em 5 pacientes sem melhoria foram adicionalmente prescritos corticoides. Em 9 dos casos houve resolução sintomática completa tendo sido suspensa toda a medicação.

Assim, a artropatia relacionada com quimioterapia foi descrita como uma síndrome distinta do reumatismo pós-quimioterapia por apresentar clara evidência de inflamação articular. (13) Caracteriza-se por rigidez matinal, poliartrite, envolvimento frequente dos dedos das mãos e pés e distribuição maioritariamente simétrica. (13)

Amiri & Rafiei (17) caracterizaram 15 pacientes, apenas do sexo feminino, com cancro da mama cujas idades variavam entre 32 a 55 anos e que não tinham qualquer antecedente de sintomas musculoesqueléticos prévios à quimioterapia. Os fármacos mais usados foram a ciclofosfamida e o tamoxifeno. Os sintomas mais relatados, cujo início se localizou entre 3 a 8 meses depois da primeira sessão terapêutica, foram os de rigidez matinal (uma hora) e após períodos de inatividade, mialgias e artralguas. Apenas 1 paciente apresentava FR positivo. Na maioria dos casos, mas não em todos, foi possível obter controlo sintomático com AINEs associados a DMARD com/sem corticoides. Para os 2 pacientes sem resposta foi prescrita venlafaxina.

Amiri & Jaferian (18) descreveram 17 pacientes, todos com história de neoplasia do pulmão, por aparecimento de sintomas musculoesqueléticos, entre 1 a 7 meses, após a primeira sessão de quimioterapia clássica para a doença em causa. Sete pacientes receberam também tratamento com radioterapia. As principais queixas foram de rigidez após inatividade e mialgias e artralguas. Estavam incluídos no estudo 6 mulheres e 11 homens com idades compreendidas entre os 34 e os 57 anos. Todos apresentavam marcadores inflamatórios anormais: VS 35.6 +/- 11.2 mm/h e PCR 0.68 +/- 0.6 mg/dl. Quatro eram positivos para ANA e nenhum para FR. Foram prescritos AINEs, DMARDs (MTX, sulfassalazina e hidroxiquina), corticoides e venlafaxina. Onze pacientes mostraram melhorias significativas, 4 não apresentaram qualquer diminuição da sintomatologia e 2 tiveram resolução completa das queixas.

Almoallim et al. (19) reportaram os casos de 7 pacientes, entre os quais 5 mulheres e 2 homens, com várias neoplasias (da mama, do cólon, do ovário e mieloma múltiplo) e com idades desde os 31 aos 79 anos. Foi feito o diagnóstico de artrite em todos, com envolvimento simétrico de articulações, sendo as mais afetadas as MCFs, as IFs proximais e os joelhos. Dois cumpriam critérios de classificação para AR. Não houve nenhum agente único ou esquemas de quimioterapia em associação mais proeminente com o aparecimento de sintomas. Quanto à terapêutica reumatológica, nenhum recebeu AINEs, tendo sido prescritos DMARDs (MTX,

hidroxicloroquina, sulfasalazina) ou prednisona. Um paciente teve resolução completa dos sintomas, 4 melhoraram significativamente e apenas 1 não teve qualquer alívio.

Esta síndrome é também diferente por surgir mesmo durante a quimioterapia, contrariamente ao reumatismo pós-quimioterapia que aparece, apenas, depois do fim do tratamento. (20)

Os mecanismos causadores, assim como no reumatismo pós-quimioterapia, permanecem obscuros, sendo comum a hipótese etiológica mais provável. (13,17-19)

“Aromatase Inhibitor Musculoskeletal Syndrome” (AIMSS)

Os inibidores da aromatase (IAs) são, grande parte das vezes, o tratamento de eleição em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama positivo para recetores hormonais de estrogénio e/ou progesterona, mostrando-se superiores ao tamoxifeno em termos de sobrevida. (21-23) No entanto, os IA de 3ª geração, isto é, o anastrozol, o letrozol e o examestano associam-se muito frequentemente a efeitos secundários a nível musculoesquelético. (21)

A aromatase é responsável por converter os androgénios em estrogénios. (2) Muitos tecidos, como é o caso dos ovários, do tecido adiposo, do osso, de cartilagem, da mama e do cérebro contêm esta enzima. (2,21,24) A sua inibição leva a uma depleção dos níveis de estrogénios, pensando-se ser este o mecanismo etiológico implicado. (25)

Os sintomas incluem mialgias e artralguas que afetam as articulações de forma simétrica com rigidez e dores, principalmente nas mãos, punhos e joelhos e, ainda parestesias (exemplo: síndrome do túnel do carpo). (21,24-26) Lintermans et al. (26) designaram esta síndrome por AIMSS, cujo início se encontra entre os 0.4 e 10 meses após começo da toma do IA. (27) Em alguns estudos é apontada uma percentagem de, aproximadamente, 50% de prevalência. (26,28) Castel et al. (29), desenvolveram uma ferramenta chamada “Patient Reported Arthralgia Inventory” (PRAI), especificamente para qualificar a severidade de artralguas da AIMSS em sobreviventes de cancro da mama. Pensa-se que com o tratamento com os IAs e, conseqüentemente, com a diminuição de estrogénios há um aumento de IL-6 que causa inflamação e tenosinovite. (25) Este efeito secundário é responsável pela não adesão e descontinuação do tratamento. (24) As opções terapêuticas são limitadas, não havendo evidências definitivas quando à intervenção ideal. (30) Com resultados mais aceites encontra-se a troca de um IA por outro ou a sua suspensão. (30) O uso de duloxetina, de sulfato de glucosamina e o recurso a estratégias não farmacológicas (yoga, exercício, acupuntura) foram implicadas como possivelmente benéficas. (30)

Osteoporose

Está comprovada a associação dos IAs com osteoporose, uma vez que os estrogénios desempenham um papel central na regulação óssea. (21,31) Mulheres que iniciem tratamento para neoplasia com esta classe de fármacos devem fazer absorsiometria radiológica de dupla energia (DEXA), caso nunca tenham feito, tendo sempre em conta a data da última realizada.

(21) A ferramenta FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) pode subestimar o risco de fratura neste grupo, pelo que foi proposto um algoritmo próprio com base na densidade mineral óssea (DMO) por DEXA, como é possível ver no esquema 1. (21,32,33) Suskin J. e Shapiro C. (21), com base em vários artigos de opinião, consideram que pacientes com IA devem receber 1000-1200 mg de cálcio e 800-1000 IU (podendo chegar a 2000 IU) de vitamina D3, diariamente. (33) Na revisão destes mesmos autores (21) e em consenso chegado por várias entidades (33), o ácido zoledrónico e o denosumab são os fármacos que devem ser usados, em primeira linha, para mitigar a perda da DMO nestes casos.

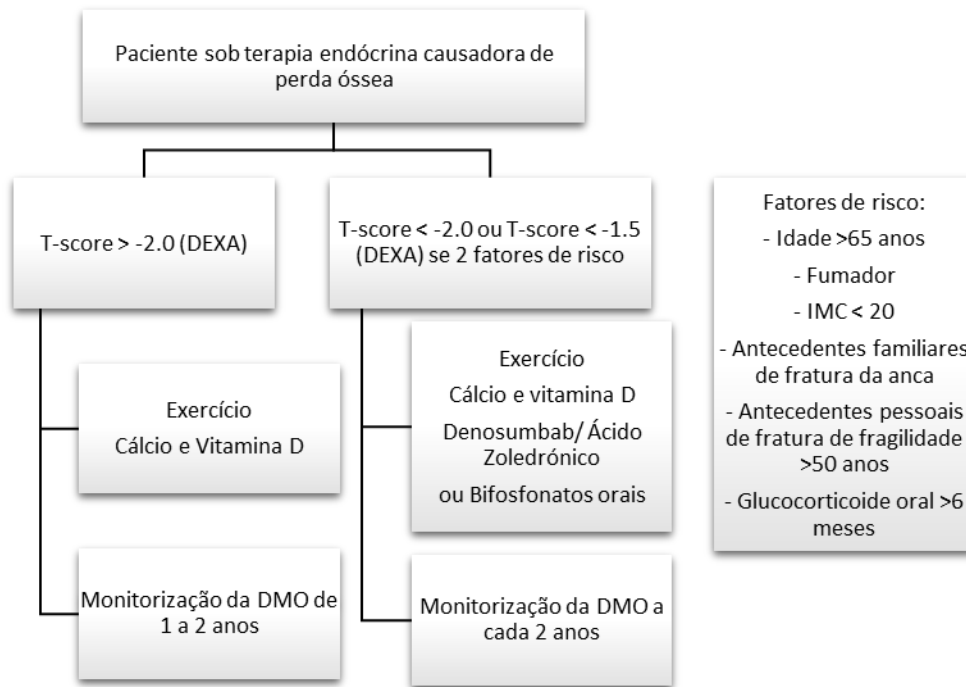


Figura 1 - Algoritmo recomendado para gestão de perda óssea relacionada com inibidores da aromatase (IA). Usar o T-score mais baixo de entre 3 quaisquer locais diferentes. Fonte: Hadji et al. J Bone Oncology 2017 (adaptado). (DEXA - Absorciometria radiológica de dupla energia; DMO - Densidade mineral óssea; IMC - Índice de massa corporal)

O **tamoxifeno** é um antagonista parcial do recetor de estrogénio, pelo que, também, pode atuar como agonista em alguns tecidos. (2) Os dados quanto ao seu efeito ósseo são contraditórios, especialmente quanto às mulheres em pré-menopausa; nestas parece haver um impacto negativo na DMO e aumento do risco de fratura. (34-36) Em pós-menopausa parece estabilizar ou até aumentar a DMO. (34-37)

Alguns agentes, como os **taxanos**, a **doxorrubina**, **5-FU**, **ciclofosfamida** e **cisplatina**, causam um aumento na reabsorção do osso e uma redução na sua estrutura, podendo constituir um fator de risco para osteoporose induzida por terapêutica. (38) Hadjid (34), com base em vários estudos, sugere que a menopausa prematura e a amenorreia induzida por

quimioterapia é relativamente frequente em mulheres pré-menopáusicas a receber tratamento oncológico, conduzindo a perda de DMO.

3.1.3. Outros fármacos

Tamoxifeno

Apenas foram reportados 3 casos de pacientes entre os 44 e os 69 anos de idade que após início de tratamento com o tamoxifeno desenvolveram uma poliartropatia aguda inflamatória simétrica. (39) Tratava-se de uma artrite semelhante à AR, mas não erosiva e seronegativa. As articulações mais afetadas foram as das mãos, ombros e joelhos. (39) Estes efeitos parecem estar associados ao efeito anti-estrogénico deste fármaco. (39)

Bleomicina

Estão descritas associações entre a bleomicina e casos de esclerose sistémica e fenómeno de Raynaud. (20)

Taxanos

Taxanos, como o paclitaxel e o docetaxel, podem causar mialgias e artralguas num curto espaço de tempo, com início entre 24 a 48 horas após infusão destes fármacos e término em cerca de 5 dias. (40,41) Este efeito secundário é conhecido por “taxane acute pain syndrome” (TAPS), “taxane induced musculoskeletal pain” ou “taxane-induced pain”. (41)

Estão, também, associados a lesões da pele semelhantes a esclerodermia-like com 3 características principais: esclerose cutânea sem envolvimento sistémico, associação temporal com a quimioterapia e ausência de autoanticorpos detetáveis específicos desta patologia. (42)

Para além destes efeitos, encontram-se, na literatura, descrições de casos de miosite aguda associados a docetaxel. (43)

Gencitabina

Existem alguns casos reportados de isquémia digital vascular associada a gencitabina, causada, possivelmente, por dano endotelial microvascular e por um estado relativo de hipercoagulabilidade. (44,45)

Adicionalmente, existem relatos de manifestações esclerodermia-like com as características já descritas para os taxanos. (42,46)

3.2. Casos clínicos da ULS-Guarda

Identificaram-se 6 casos clínicos, referentes apenas a pacientes do sexo feminino, todas com antecedente de neoplasia da mama. Anastrozol (IA) foi o fármaco usado em 4 casos e letrozol (IA), em monoterapia, nos outros 2, ainda que, nestes últimos, de forma sequencial com outros fármacos - numa com tamoxifeno, esquema desconhecido e capecitabina, noutra com esquema desconhecido. Pouco tempo depois do início da terapêutica, surgiram sintomas do foro reumatológico em 5 pacientes (entre 1 e 6 meses), tendo a restante apresentado queixas num período variável de alguns meses a anos. Em nenhuma há registo de patologia reumatológica prévia ao tratamento de quimioterapia. As manifestações iniciais mais comuns foram de artralguas com rigidez matinal que variava entre 5 minutos a uma hora e dores noturnas. As articulações mais afetadas foram as pequenas articulações das mãos, seguidas pelos ombros, joelhos e pés e, por fim, punhos, apresentando-se, por vezes, tumefactas. Uma paciente cumpria critérios de classificação para AR. A VS inicial encontrou-se entre 16 e 33 mm/1^ah. Uma das pacientes não apresentava positividade para qualquer anticorpo. Em 5 dos casos, os ANA foram positivos - em 4 o título era de 1/160 e numa era superior a 1/2560. Esta última tinha também positividade para anticorpos anti-Ro, anti-Ro52, anti-Ro60, anti-La, anticorpo lúpico e FR. Nenhuma apresentava anticorpo anti-péptido citrulinado cíclico (anti-CCP) positivo. A toma de AINEs isolados não teve eficácia. A maioria obteve alívio com associações entre AINEs e/ou DMARDs (MTX na dose de 10-12,5 mg/semana e hidroxicloroquina 6mg/kg/dia) e/ou corticoides (prednisolona 5 mg id/deflazacorte 6 ou 3 mg id). Até à data nenhuma teve remissão espontânea da sintomatologia.

Em infra é apresentado cada um dos casos em maior detalhe, seguindo-se uma tabela resumo dos dados mais relevantes para cada uma das pacientes.

3.2.1. Caso 1

Paciente do sexo feminino, atualmente com 61 anos, foi diagnosticada com carcinoma da mama esquerda no final do ano de 2006, tendo feito mastectomia em 2007. Iniciou, a seguir, tamoxifeno que manteve durante 5 anos. Em março de 2012 teve conhecimento de metastização pulmonar pelo que fez 8 ciclos de quimioterapia (desconhece-se esquema). De seguida, iniciou letrozol 2.5 mg. A paciente afirma que após 2 a 3 meses começou quadro de dores articulares de intensidade elevada, piores após períodos de inatividade. Essas foram a causa da sua ida ao serviço de urgência (SU), sendo vista pela especialidade de ortopedia que depois a encaminhou para a reumatologia.

À data da primeira consulta (outubro de 2013) queixava-se de dor nas mãos, punhos, ombros e joelhos, com despertares noturnos e uma rigidez matinal até 30 minutos. Classificou as dores com 9 na escala visual analógica (EVA). Ao exame objetivo verificou-se movimentos limitados nos ombros e tumefação das articulações dos punhos e MCFs. Apresentava uma VS de 20 mm/1^ah, uma PCR <0,1 mg/dl; FR, ANA, antígenos extraíveis nucleares (ENA) e anti-

CCP negativos. Foi medicada com MTX 10 mg/semana e ácido fólico 5 mg/semana, deflazacorte 6 mg id e meloxicam 15 mg em SOS. Na cintigrafia osteoarticular não havia evidência de metastização óssea, mas sim de patologia reumatismal/fixação inflamatória envolvendo ombros, cotovelos, punhos, joelhos e tarsos.

A medicação foi bem tolerada e apresentou uma melhoria das dores das mãos, sem dor noturna ou rigidez matinal. Mantinha dor no ombro direito por tendinite do supra-espino. Deflazacorte foi alterado para a dose de 3 mg id e meloxicam 15 mg substituído por ibuprofeno 600 mg em SOS.

A ressonância magnética nuclear (RMN) do ombro doloroso mostrou rutura completa supra-espino, tendinose severa, atrofia moderada a severa com infiltração gorda e quase contacto da cabeça umeral com superfície inferior do acrómio. A RMN da coluna cervical e lombar mostrou discartrose entre C4 e C5 e entre C5 e C6, espondilolistese de L4 e discartrose lombar. Ao exame objetivo apresentava crepitação a nível patelo-femural. É prescrito sulfato de glucosamina 1500 mg id.

Cinco meses depois encontrava-se bem, apenas com uma tumefação na face posterior dos joelhos tendo sido diagnosticada com quisto de baker bilateral.

Seguiu-se um período de melhoria clínica, não necessitando de recurso ao AINE.

Em consulta seguinte, foi prescrito carbonato de cálcio + colecalciferol (1250 mg/ 400 UI). Cerca de 5 meses depois queixa-se de edema e aumento da temperatura local do joelho esquerdo sem infeção ou traumatismo prévio. É medicada com deflazacorte 12 mg id durante uma semana diminuindo para 3 mg id. No entanto, recorre ao SU por derrame, onde foi feita artrocentese e infiltração local. À data da consulta posterior a esse episódio é pedida DEXA e paciente informa que foi diagnosticada com nova metastização pulmonar que motivou a suspensão de letrozol, 4 anos depois do seu início, para iniciar quimioterapia com capecitabina 2 mg 2 id.

Sem informações adicionais aquando da recolha dos dados da paciente.

3.2.2. Caso 2

Paciente, do sexo feminino, atualmente com 85 anos, é diagnosticada com AR (2016) em consultas em clínica privada.

Teve o diagnóstico de neoplasia da mama em 2007, tendo realizado mastectomia nesse mesmo ano e iniciado tratamento com anastrozol 1 mg durante 6 anos (até 2013). Tem, também, como antecedente pessoal relevante osteoporose.

Desconhece-se a partir de quando terão começado as queixas do foro reumatológico, mas pressupõe-se um período alargado de tempo, nomeadamente de anos, com início insidioso de artralguas com características inflamatórias, pela demora a recorrer à especialidade de reumatologia.

Seguida em consulta hospitalar apenas a partir de 2018. Na DEXA desse ano apresentava um T-score na coluna lombar de 0.6 e no colo do fémur de -1.5. Encontrava-se

medicada com MTX 10 mg/semana e deflazacorte 3 mg id, assim como com ácido zoledrónico 6 mg anual e carbonato de cálcio + colecalciferol (1250 mg/ 400 IU) id.

Apresentava ANA positivos com título de 1/160 com padrão homogéneo, ENA negativos, ds-DNA de 30 UI/mL (duvidosos) e anti-CCP e FR negativos.

A VS era de 30 mm/1^ªh e a PCR de 2.07 mg/dl.

Atualmente a sua AR está controlada, não apresentando queixas sintomáticas.

3.2.3. Caso 3

Paciente, do sexo feminino, atualmente com 60 anos, com antecedente de adenocarcinoma da mama, apresenta-se na consulta de reumatologia, em junho de 2016, com queixas de artralguas ao nível das MCFs, IFs proximais, ombros, joelhos e pés que surgiram cerca de 1 a 2 meses depois de iniciar anastrozol 1 mg pós-mastectomia em maio de 2014. As dores, ocasionalmente noturnas, eram de características inflamatórias, apesar da rigidez matinal ser de apenas 5 minutos. Em SOS tomava ibuprofeno, paracetamol ou metamizol magnésio para controlo sintomático. Já fazia carbonato de cálcio + colecalciferol (1500 mg/ 400 UI). Ao exame objetivo apresentava squeeze teste positivo nas mãos com as articulações tibiotársicas tumefactas bilateralmente. Apresentava uma VS de 16 mm/1^ªh, uma PCR de 0.12 mg/dl, ANA positivos em título de 1/160 (padrão mosqueado com grânulos finos e mitoses negativas) e negatividade tanto para anti-CCP como para FR e ENA. Em DEXA de 2015 obteve-se um T-score na coluna lombar de -1.6 e no colo do fémur de 0.5.

Na consulta seguinte, mantinha quadro clínico ao que se adicionou gonalgias mecânicas. É prescrita prednisolona 5 mg id para episódios de agudização e glucosamina 1500 mg id.

Afirma sentir alívio com medicação pelo que mantém atualmente.

3.2.4. Caso 4

Paciente do sexo feminino, atualmente com 57 anos, apresenta-se na consulta de reumatologia, em novembro de 2016, com queixas de dores nas mãos, piores durante a noite e que melhoravam com movimento, com uma rigidez matinal entre 10 a 15 minutos. As artralguas começaram cerca de meio ano após início de anastrozol 1 mg id, em maio de 2015, para neoplasia da mama esquerda, tratada também com mastectomia.

Em DEXA realizada 3 meses antes da primeira consulta, em novembro de 2016, obteve-se um T- score da coluna lombar de -3.2 e do colo do fémur de -1.9. É prescrito naproxeno em SOS e carbonato de cálcio + colecalciferol (1250 mg/400 UI) id para osteoporose sem indicação de terapêutica antirreabsortiva por ter baixo risco de fratura, a 10 anos, calculada com a ferramenta FRAX - Portugal (fratura osteoporótica major de 2.5 % e da anca de 0.5 %).

Apresentava uma VS de 19 mm/1ªhora, PCR de 0.04 mg/dL, positividade para ANA (padrão mosqueado com grânulos finos e mitoses negativas com fluorescência fraca) em título de 1/160 e negatividade para ENA, FR e anti-CCP. Na cintigrafia osteoarticular não se verificavam quaisquer alterações.

Em nova consulta refere que as dores variavam de intensidade e que tinham surgido também nos ombros, mas manteve medicação uma vez que tinha alívio com as tomas em SOS.

Em 2018 mantinha algumas artralguas das mãos e, adicionalmente, gonalgia. Em nova DEXA apresentava um T-score da coluna lombar de -3.5, no fémur esquerdo de -2.1 e no colo do fémur de -2.8. Com FRAX - Portugal, obteve-se uma probabilidade de fratura osteoporótica major de 4.3 % e da anca de 1.7 %. É prescrita glucosamina 1500 mg id e hidroxicloroquina (400 mg dia sim, 200 mg dia não) e iniciado ácido zoledrónico 5 mg anual.

3.2.5. Caso 5

Paciente do sexo feminino, atualmente com 52 anos, apresenta-se na consulta, em setembro de 2018, com quadro de dores nas mãos, ombros, joelhos e pés. Tem antecedente de osteopenia e neoplasia da mama direita (2007), tratada com mastectomia, radioterapia e anastrozol 1 mg, terapêutica que fez durante 5 anos. As dores surgiram 3-4 meses após o início da terapia hormonal, sendo acompanhada pelo médico assistente durante alguns anos, sem qualquer melhoria da sintomatologia com recurso a AINEs. Classificava as dores com 7-8 em EVA. Tinha noção de tumefação das mãos e rigidez matinal de 20-40 minutos. Adicionalmente, queixava-se de lombalgia com características de ritmo misto. Apresentava-se com fadiga marcada, xerofthalmia ocasional, acrocianose e insónias frequentes com sono não reparador. Ao exame objetivo foi possível observar tumefação da 2ª MCF direita, da 2ª e 3ª IFs proximais direitas e 2ª a 4ª IFs proximais esquerdas. Laboratorialmente, obteve-se ANA positivos em título de 1/160, com padrão centriolar/centrossoma, e negatividade para ENA, anti ds-DNA, anti-CCP e FR. Apresentava VS de 18 mm/1ªh e PCR de 0.08 mg/dL. Em cálculo de FRAX - Portugal, obteve-se uma probabilidade a 10 anos, sem DMO, de 5.4 % relativamente a fratura osteoporótica major e 1.3 % da anca. Para além da medicação que já tomava (ibandronato de sódio 150 mg mensal e carbonato de cálcio + colecalciferol 1500 mg/ 400 UI id) é prescrita hidroxicloroquina 400 mg id.

Em DEXA obteve um T-score de -2.4 na coluna lombar e de -1.0 no fémur esquerdo. A doente obteve alívio parcial com o DMARD referido, optando-se por prescrever deflazacorte 6 mg id, suspender o ibandronato e iniciar ácido alendrónico 70 mg semanal.

À data da recolha de dados não havia mais registos da sua evolução.

3.2.6. Caso 6

Paciente do sexo feminino, atualmente com 69 anos, com antecedente de neoplasia da mama (1992) submetida a mastectomia, radioterapia e quimioterapia tendo tido alta 13

anos depois. Há cerca de 4 anos (2015) foi reencaminhada para o IPO de Coimbra por nódulo da mama esquerda para o qual foi prescrito letrozol 2.5 mg id. Cerca de 1 mês depois do início da terapêutica começou com artralguas de carácter inflamatório havendo um episódio de tumefação difusa de ambas as mãos (pior à direita) com limitação funcional. Recorreu ao SU onde foi prescrito AINE (etodolac) e prednisolona 20 mg durante 5 dias, tendo resolvido a tumefação.

É encaminhada para consulta de reumatologia em 2017. Mantinha artralguas inflamatórias com noção de parestesias matinais, mas sem rigidez matinal; sem outras queixas sistémicas. Apresentava uma VS de 33 mm/1^ah, uma PCR de 0.72 mg/dl, positividade para FR e anticorpo lúpico, negatividade para ds-DNA e HLA B27 negativo. Em FRAX (Portugal), sem DMO, calculou-se um risco a 10 anos de fratura osteoporótica major de 8.0 % e da anca de 3.0 %. Ficou apenas com paracetamol 1000 mg em SOS. Foi pedida DEXA, que não realizou.

Em novas análises, na seguinte consulta (2018), obteve-se: VS 23 mm/1^ah, PCR 0.70 mg/dL, ANA em título de 1/2560 com padrão mosqueado; anticorpos anti-Ro, anti-Ro52, anti-Ro60 e anti-La positivos em título, respetivamente, de >240 U/mL, >240 U/mL, >282 U/mL e 33 U/mL; anti-CCP negativo. Apresentava queixas de artralguas com características inflamatórias, rigidez matinal de cerca uma hora, xerofthalmia e xerostomia, com melhoria da tumefação articular, ainda que com limitação da funcionalidade da mão. Na radiografia das mãos era possível observar osteopenia articular, mas sem erosões. É prescrita hidroxicloroquina na dose de 400 mg id e são solicitados vários exames para estudo complementar de uma síndrome de sjögren primário.

À data da recolha de dados, não havia mais registos de dados da evolução da doente.

Patologia Reumatológica Pós-Quimioterapia:
uma revisão bibliográfica a propósito de casos clínicos da ULS-Guarda

Tabela 2 - Tabela resumo das principais manifestações musculoesqueléticas nos casos clínicos. (ANA - anticorpos antinucleares; DMARD - Disease-modifying anti-rheumatic drug; FR - fator reumatoide).

Caso	1	2	3	4	5	6
Sexo	Feminino	Feminino	Feminino	Feminino	Feminino	Feminino
Idade (anos)	61	84	60	57	52	69
Neoplasia	Mama com metastização pulmonar	Mama	Mama	Mama	Mama	Mama
Quimioterapia	Tamoxifeno Quimioterapia desconhecida Letrozol Capecitabina	Anastrozol	Anastrozol	Anastrozol	Anastrozol	Quimioterapia desconhecida Letrozol
Outros tratamentos oncológicos	Mastectomia	Mastectomia	Mastectomia	Mastectomia	Mastectomia Radioterapia	Mastectomia Radioterapia
Tempo de aparecimento de queixas reumáticas	2-3 meses	Sem dados	1-2 meses	6 meses	3-4 meses	1 mês
Apresentação clínica	Artralgias inflamatórias	Artralgias inflamatórias	Poliartalgias inflamatórias	Artralgias inflamatórias	Artralgias Inflamatórias	Artralgias inflamatórias
Resultados laboratoriais positivos	-	ANA	ANA	ANA	ANA	ANA, Anticorpo lúpico, Anti-Ro, Anti-La, FR
Tratamento reumatológico sintomático eficaz	AINE + DMARD + corticoide	DMARD + corticoide	AINE + corticoide	AINE + DMARD	DMARD + corticoide	AINE + corticoide + DMARD

Patologia Reumatológica Pós-Quimioterapia:
uma revisão bibliográfica a propósito de casos clínicos da ULS-Guarda

4. Discussão

No presente trabalho, a neoplasia da mama foi a única identificada com associação a queixas musculoesqueléticas por quimioterapia. É de realçar que, na revisão da literatura, a maioria dos casos surgiu com tratamentos para este tipo de neoplasia. (8-10,17,19,27,28) Contudo, também se encontram descritas manifestações reumáticas com outras malignidades como do pulmão, do ovário, mieloma múltiplo, linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin, entre outros; nenhum dos quais reportado na nossa série. (7,11,18,19,41,42,44) Estes achados sugerem que os tumores sólidos estarão mais associados com este tipo de sintomatologia. (19)

Grande parte dos casos caracterizados corresponde a pacientes do sexo feminino, representando aqui a totalidade da amostra. (7,8,21,24-28,39,9-13,17-19) No entanto, na bibliografia há relatos no sexo masculino. (11,13,18,19,41-43)

É de referir que, segundo a IARC (1), a neoplasia da mama é a mais prevalente tanto a nível mundial como em Portugal, onde as doenças reumáticas têm uma maior incidência no sexo feminino. (47) Estes factos poderão justificar, em parte, os achados acima referidos.

Em nenhum dos casos havia antecedentes de sintomas do foro reumatológico prévios à quimioterapia. Não obstante, alguns dos estudos consultados abrangiam pacientes com história de patologia do foro reumatológico, mas que tivessem sofrido uma exacerbação. (13,21,24,25) Não foi adotado, neste trabalho, esse critério de inclusão para imputar, de forma manifesta, o aparecimento de sintomas com o tratamento com fármacos oncológicos.

As pacientes aqui apresentadas submeteram-se, de forma geral, apenas, a tratamento com IAs, mas na literatura constata-se uma heterogeneidade farmacológica, não encontrada na nossa série. Uma vez que os IAs são os mais usados no tratamento de neoplasia da mama e relembando os dados epidemiológicos de prevalência de doenças malignas e reumáticas, seria de esperar que numa casuística de um serviço de reumatologia, de facto, fossem encontrados mais casos ligados a estes fármacos, o que se mostrou ser verdade. No estudo, há só uma paciente (caso 1) que foi tratada com tamoxifeno, tendo iniciado esta terapêutica ainda em pré-menopausa (49 anos). Tanto no reumatismo pós-quimioterapia, como na artropatia relacionada com quimioterapia os fármacos que parecem estar mais vezes implicados são a ciclofosfamida e o 5-FU. (8-13,17,18) No entanto, há descrições com muitos outros fármacos como é o caso da bleomicina, dos taxanos e da gencitabina. (40-46)

Com uma associação mais forte com o aparecimento de sintomatologia reumática estão os IAs. (26,28)

A evolução temporal das queixas musculoesqueléticas, nas nossas pacientes, mostram que estas podem surgir durante tratamento com fármacos oncológicos, num período de tempo variável, nomeadamente entre 1 a 6 meses ou até de alguns anos (caso 2). Encontra-se, assim, em parcial concordância com a literatura, uma vez que é apontado um aparecimento sintomático em 0.4 a 10 meses após começo do fármaco, quando se trata de um IA. (27) Em

nenhuma houve remissão espontânea das manifestações, nem sintomatologia autolimitada. Apenas no reumatismo pós-quimioterapia é que há o relato desse tipo de ocorrência. (8)

Há, portanto, algumas síndromes específicas descritas como é o caso do reumatismo pós-quimioterapia, da artropatia relacionada com quimioterapia e da AIMSS. (8,13,26) À exceção da AIMSS, que se encontra bastante descrita, as outras duas ainda estão pouco relatadas e, portanto, permanecem algo desconhecidas, podendo ser difícil a sua identificação. O meu propósito foi fazer um resumo dos casos existentes na literatura, agrupá-los por características, inseri-los numa mesma síndrome e chegar a uma melhor compreensão e definição de cada uma delas.

Na nossa série a queixa mais reportada foi de artralguas, sendo que as articulações mais afetadas foram as pequenas articulações das mãos, seguidas pelos ombros, joelhos e pés e, por fim, punhos. Na bibliografia relativa aos IA as mais comumente afetadas são as das mãos, punhos e joelhos, pelo que está em parcial concordância com os achados. (25) Relativamente às outras síndromes há, também, uma predominância das articulações das mãos, estando aqui presente um denominador comum a todas. (7,11-13,19)

A rigidez pós-inatividade é, igualmente, um ponto em comum entre as síndromes. (7,8,25,26,9,12,13,17-19,21,24)

Uma das pacientes cumpria critérios de classificação de AR, sendo que na revisão bibliográfica se encontram, de igual forma, associações com esta doença reumática. (19)

De igual forma à literatura, verificou-se que tanto pode haver positividade como negatividade de achados laboratoriais, pois nem todas as pacientes apresentavam marcadores de inflamação aumentados, nem autoanticorpos positivos. (8,11-13,17-19) Ressalta-se que em 5 das 6 doentes se obtiveram ANA positivos. No estudo realizado por Nisihara et al (48), também foi encontrada uma elevada prevalência de positividade para ANA em pacientes com neoplasia da mama, estando de acordo com outros trabalhos consultados por estes autores. No entanto, tais achados foram associados a uma conexão negativa a recetores hormonais, de forma contrária à presente série de casos. (48)

É na AIMSS que as nossas pacientes se inserem, sendo que em alguns dos casos parece haver uma osteoporose induzida pelos IA. Constata-se que, a ferramenta sugerida Castel et al. (29) não foi aplicada, nem o algoritmo quanto à gestão de perda óssea em pacientes com IAs, não necessariamente pelo seu desconhecimento, mas talvez por falta de validação. De forma incorreta, em 3 das pacientes, foi utilizada a ferramenta FRAX, que não se encontra recomendada nestas situações. (21,33) A paciente do caso 1 deveria ter feito DEXA, independentemente da idade, uma vez que iniciou tamoxifeno em fase de pré-menopausa, pelo que possuía fator de risco para perda da DMO acelerada. (33) Por outro lado, nenhuma das pacientes recebeu uma dose simultaneamente correta de cálcio e vitamina D, sendo esta última sempre insuficiente, enquanto que do cálcio foram prescritas doses entre 1250 e 1500 mg, encontrando-se em níveis até superiores ao aconselhado. (21,33)

O nosso estudo mostrou-se congruente com os resultados de outros face à terapêutica instituída aquando surgimento de queixas musculoesqueléticas por fármacos usados na

quimioterapia. Isto é: AINEs isolados não surtiam efeitos significativos, pelo que eram associados a DMARDs (MTX, hidroxicloroquina) e/ou a glucocorticoides. (7-9,11-13,17-19) Destaca-se, no entanto, que esta é uma combinação tida como eficaz no reumatismo pós-quimioterapia e na artropatia relacionada com a quimioterapia, mas não para AIMSS. Em nenhum dos nossos casos se efetuou retirada do IA e sua substituição, nem se recorreu a duloxetina, estratégias já implicadas como possivelmente eficazes em sintomas relacionados com IAs. (30) Para além disso, não houve recomendação às nossas pacientes de estratégias não farmacológicas. (30)

Ainda que pequena, a amostra comprova a realidade destes fenómenos na prática clínica. Os especialistas não estão totalmente conscientes da diversidade de eventos reumatológicos associados à quimioterapia, nem da sua gestão ou das suas implicações na vida dos doentes, tornando estes fenómenos sub-diagnosticados e, por vezes, levando a estudos adicionais desnecessários e preocupação excessiva face à possibilidade de recidiva ou metástases. (9,17-19) Assim, o seu reconhecimento interessa a reumatologistas, oncologistas e outros profissionais. (7)

São necessários mais estudos para permitir prever a evolução dos pacientes para que, de forma mais célere, se possa tratar as queixas adequadamente, levando a uma maior eficiência e eficácia dos serviços de saúde, reduzindo gastos e perda de qualidade de vida.

4.1. Limitações do estudo

O reduzido número de casos clínicos constitui a principal limitação a este estudo, pois impôs uma restrição na variabilidade dos achados, isto é, nos tipos de neoplasias e esquemas de quimioterapia, podendo estes não ser representativos da população geral.

Adicionalmente, tratando-se de uma análise retrospectiva tendo por base registos clínicos não realizados com o intuito de uma investigação desta índole e, uma vez que para colmatar dados em falta se recorreu a informações baseadas na memória das próprias pacientes, os dados obtidos poderão não ser totalmente fiáveis/corretos. Seria importante obter informação mais dirigida do exame objetivo. Alguns dados, como é o caso de valores de VS e PCR, não correspondem, nas diferentes doentes, à mesma altura na evolução sintomática, ainda que tivesse havido a tentativa de relatar estes parâmetros em todos os casos, pelo menos, à data da análise correspondente à primeira avaliação pela Reumatologia.

Patologia Reumatológica Pós-Quimioterapia:
uma revisão bibliográfica a propósito de casos clínicos da ULS-Guarda

5. Conclusão

Conclui-se que a patologia reumatológica pós-quimioterapia pode ter diversas formas de apresentação, desde artralguas inespecíficas, a artrite reumatóide, a síndromes específicas. Pode acompanhar-se ou não de achados laboratoriais positivos, tendo uma apresentação temporal variável e cujo controlo sintomático pode ser eficaz e rapidamente alcançado com medicação oral.

Mais comumente se encontra associada a neoplasia da mama, sendo os IA os principais intervenientes.

Trata-se de um conjunto de patologias que diminuem a qualidade de vida traduzido por sofrimento, pelo que o seu reconhecimento deve motivar uma referência precoce para a Reumatologia.

Patologia Reumatológica Pós-Quimioterapia:
uma revisão bibliográfica a propósito de casos clínicos da ULS-Guarda

6. Bibliografia

1. Cancer Tomorrow [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 3]. Available from: <http://gco.iarc.fr/tomorrow/home>
2. Kasper D, Hauser S, Jameson L, Fauci A, Longo D, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. McGraw-Hill Education; 2015. 788-799 p.
3. Shah AA, Casciola-Rosen L, Rosen A. Review: Cancer-induced autoimmunity in the rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):317-26.
4. Naschitz J, Rosner I. Musculoskeletal syndromes associated with malignancy (excluding hypertrophic osteoarthropathy). *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(1):100-5.
5. Leandro MJ, Isenberg DA. Rheumatic diseases and malignancy - Is there an association? *Scand J Rheumatol*. 2001;30(4):185-8.
6. Alias A, Rodriguez EJ, Bateman HE, Sterrett AG, Valeriano-Marcet J. Rheumatology and Oncology, An Updated Review of Rheumatic Manifestations of Malignancy and Anti-Neoplastic Therapy. 2012;70(2):109-14.
7. Rezende MC, Maia ADM, Horimoto AMC. Reumatismo pós-quimioterapia: uma disfunção da tolerância imunológica? *Rev Bras Reumatol*. 2005 Feb;45(1):43-6.
8. Loprinzi CL, Duffy J, Ingle JN. Postchemotherapy rheumatism. *J Clin Oncol*. 1993 Apr;11(4):768-70.
9. Smith DE. Additional cases of postchemotherapy rheumatism. *J Clin Oncol*. 1993 Aug;11(8):1625-6.
10. Siegel JE. Postchemotherapy rheumatism: is this a menopausal symptom? *J Clin Oncol*. 1993 Oct;11(10):2051.
11. Michl I, Zielinski CC. More postchemotherapy rheumatism. *J Clin Oncol*. 1993 Oct;11(10):2051-2.
12. Raderer M, Scheithauer W. Postchemotherapy Rheumatism Following Adjuvant Therapy for Ovarian Cancer. *Scand J Rheumatol*. 1994;23:291-2.
13. Kim M-J, Ye Y-M, Park H-S, Suh C-H. Chemotherapy-related arthropathy. *J Rheumatol*. 2006 Jul 1;33(7):1364-8.
14. Andrykowski MA, Curran SL, Carpenter JS, Studts JL, Cunningham L, McGrath PC, et al. Rheumatoid Symptoms Following Breast Cancer Treatment: A Controlled Comparison. *J Pain Symptom Manage*. 1999 Aug 1;18(2):85-94.
15. Amft N, D'Cruz D. Postchemotherapy connective tissue diseases - More than just rheumatism? *Lupus*. 1996;5:255-6.
16. Sperandio P, Tomio P, Fiorentino M, Pagano F. Gonadal atrophy as a cause of thymic hyperplasia after chemotherapy. *Br J Cancer*. 1996;74:991-2.
17. Amiri AH, Rafiei A. Analysis of patients with post-chemotherapy arthralgia and arthritis in breast cancer. *Indian J Med Sci*. 2010 May;64(5):197-203.




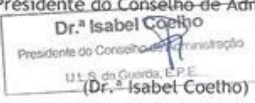


18. Amiri AH, Jaferian S. Post-chemotherapy arthralgia and arthritis in lung cancer. *South Asian J cancer*. 2012 Oct;1(2):72-5.
19. Almoallim H, Abdulaziz S, Fallatah E, Alhazmi H, Meraiani N, Bazuhair T, et al. Clinical characteristics and outcomes of cancer patients with post-chemotherapy arthritis: a retrospective case series report. *Open access Rheumatol Res Rev*. 2017;9:111-6.
20. Shah AA, Cappelli L. Malignancy and rheumatic disorders - UpToDate [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 4]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/malignancy-and-rheumatic-disorders?csi=977eb94e-8c0c-4e54-b0d4-a3fbb9d45294&source=contentShare>
21. Suskin J, Shapiro CL. Osteoporosis and musculoskeletal complications related to therapy of breast cancer. *Gland Surg*. 2018 Aug;7(4):411-23.
22. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(12):1135-41.
23. Bradley R, Burrett J, Clarke M, Davies C, Duane F, Evans V, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: Patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386:1341-52.
24. Lombard JM, Zdenkowski N, Wells K, Beckmore C, Reaby L, Forbes JF, et al. Aromatase inhibitor induced musculoskeletal syndrome: a significant problem with limited treatment options. *Support Care Cancer*. 2016 May 10;24(5):2139-46.
25. Niravath P. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: A review. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1443-9.
26. Lintermans A, Van Calster B, van Hoydonck M, Pans S, Verhaeghe J, Westhovens R, et al. Aromatase inhibitor-induced loss of grip strength is body mass index dependent: Hypothesis-generating findings for its pathogenesis. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1763-9.
27. Henry NL, Giles JT, Ang D, Mohan M, Dadabhoy D, Robarge J, et al. Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;111(2):365-72.
28. Beckwée D, Leysen L, Meuwis K, Adriaenssens N. Prevalence of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2017 May 15;25:1673-86.
29. Castel L, Alvarez J, Wallston K, Cella D, Saville B, Shields B, et al. Validity and reliability of the Patient-Reported Arthralgia Inventory: validation of a newly-developed survey instrument to measure arthralgia. *Patient Relat Outcome Meas*. 2015;6:205-14.
30. Nahm N, Mee S, Marx G. Efficacy of management strategies for aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer patients: a systematic review. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018 Jan 30;1-9.
31. Folkestad L, Bjarnason NH, Bjerregaard JK, Brixen K. The effect of aromatase inhibitors on bone metabolism. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009;104:3-10.

32. Hadji P, Body JJ, Aapro MS, Brufsky A, Coleman RE, Guise T, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol.* 2008;19(8):1407-16.
33. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnant M, Brandi ML, Reginster JY, et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol.* 2017;7:1-12.
34. Hadji P, Gnant M, Body JJ, Bundred NJ, Brufsky A, Coleman RE, et al. Cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women: A need for therapeutic intervention? *Cancer Treat Rev.* 2012;38(6):798-806.
35. Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, Saarto T. Tamoxifen Treatment After Adjuvant Chemotherapy Has Opposite Effects on Bone Mineral Density in Premenopausal Patients Depending on Menstrual Status. *J Clin Oncol.* 2006;24(4):675-80.
36. Kyvernitakis I, Kostev K, Hadji P. The tamoxifen paradox—influence of adjuvant tamoxifen on fracture risk in pre- and postmenopausal women with breast cancer. *Osteoporos Int.* 2018 Nov 21;29(11):2557-64.
37. Turken S, Siris E, Seldin D, Flaster E, Hyman G, Lindsay R. Effects of tamoxifen on spinal bone density in women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81:1086-8.
38. Kalder M, Hadji P. Breast Care Breast Cancer and Osteoporosis - Management of Cancer Treatment-Induced Bone Loss in Postmenopausal Women with Breast Cancer. *Breast Care.* 2014;9:312-7.
39. Creamer P, Lim K, George E, Dieppe P. Case reports acute inflammatory polyarthritis in association with tamoxifen. *Br J Rheumatol.* 1994;33:583-5.
40. Chiu N, Chiu L, Chow R, Lam H, Verma S, Pasetka M, et al. Taxane-induced arthralgia and myalgia: A literature review. *J Oncol Pharm Pract.* 2017;23:56-67.
41. Jacobs C, Shorr R, Fernandes R, Hutton B, Mazzarello S, Ong M, et al. A Systematic Review of the Incidence and Risk Factors for Taxane Acute Pain Syndrome in Patients Receiving Taxane-Based Chemotherapy for Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2016;15:1-6.
42. Verhulst L, Noë E, Morren MA, Verslype C, Van Cutsem E, Van den Oord JJ, et al. Scleroderma-like cutaneous lesions during treatment with paclitaxel and gemcitabine in a patient with pancreatic adenocarcinoma. Review of literature. *Int J Dermatol.* 2018;57(9):1075-9.
43. Rochigneux P, Schleinitz N, Ebbo M, Aymonier M, Pourroy B, Boissier R, et al. Acute myositis: An unusual and severe side effect of docetaxel: A case report and literature review. *Anticancer Drugs.* 2018;29(5):477-81.
44. So E, Crees ZD, Crites D, Wang-Gillam A. Digital Ischemia and Necrosis: A Rarely Described Complication of Gemcitabine in Pancreatic Adenocarcinoma. *J Pancreat Cancer.* 2018;3(1):49-52.
45. Dasanu CA. Gemcitabine: vascular toxicity and prothrombotic potential. *Expert Opin*

- Drug Saf. 2008;7(6):703-16.
46. Bessis D, Guillot B, Legouffe E, Guilhou JJ. Gemcitabine-associated scleroderma-like changes of the lower extremities. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(2):73-6.
 47. ReumaCensus. EpiReumaPt Estudo Epidemiológico das Doenças Reumáticas em Portugal. 2013.
 48. Nisihara R, Machoski MCC, Neppel A, Maestri CA, Messias-Reason I, Skare TL. Anti-nuclear antibodies in patients with breast cancer. *Clin Exp Immunol.* 2018;193(2):178-82.

7. Anexos

Anexo 1 - Parecer da Comissão de Ética e da Administração da ULS da Guarda.

 REPÚBLICA PORTUGUESA SAÚDE	 SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE		
<p>Exma. Senhora Dr.ª Diana Vilares Valente Rua Cândido Dias Lopes n.º 7, 1.º Direito 6300-362 Guarda</p>			
<p>93104 10570 18 1025 1196</p>			
SUA REFERÊNCIA	SUA COMUNICAÇÃO DE	NOSSA REFERÊNCIA N.º: PROC. N.º:	DATA 24-10-2018
<p>ASSUNTO: Pedido de autorização para realização do projeto de investigação subordinada ao tema "Patologia reumatológica pós quimioterapia: uma revisão bibliográfica a propósito de casos clínicos na ULS da Guarda"</p>			
<p>Em referência ao assunto mencionado em epígrafe e conforme solicitado por V/Exa., vimos informar que, de acordo com o parecer da Comissão de Ética para a Saúde, da ULS da Guarda, E.P.E., nada temos a opor ao desenvolvimento do trabalho e que o mesmo se encontra autorizado.</p>			
<p>Com os melhores cumprimentos,</p>			
<p>A Presidente do Conselho de Administração  Presidente do Conselho de Administração U.L.S. da Guarda, E.P.E. (Dr.ª Isabel Coelho)</p>			
<p>IC/IM</p>			
	<p>Gabinete do Conselho de Administração Av.ª Rainha D. Amélia s/n 6301-858 Guarda, PORTUGAL TEL - 351 271 200 200 EMAIL secretariado.cas@ulsguarda.min-saude.pt www.portugal.gov.pt</p>		
<p>1/1</p>			

Anexo 2 - Consentimento informado dos participantes no estudo.

CONSENTIMENTO INFORMADO, LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO
EM INVESTIGAÇÃO

de acordo com a Declaração de Helsinquia¹ e a Convenção de Oviedo²

Por favor, leia com atenção a seguinte informação. Se achar que algo está incorrecto ou que não está claro, não hesite em solicitar mais informações. Se concorda com a proposta que lhe foi feita, queira assinar este documento.

Título do estudo: Patologia reumatológica pós-quimioterapia: uma revisão bibliográfica a propósito de casos clínicos na ULS – Guarda

Enquadramento: O atual trabalho surge no âmbito da Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina da estudante Diana Vilares Valente. O estudo será orientado pela Dr.ª Cláudia Vaz e co-orientado pela Dr.ª Joana Ferreira e os seus resultados apresentados na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior em 2019.

Explicação do estudo: O trabalho consiste em analisar a literatura já existente sobre reumatismo pós-quimioterapia e correlacioná-la com casos clínicos da ULS – Guarda, de forma a averiguar quais as neoplasias mais comumente associadas, quais os esquemas terapêuticos envolvidos e quais as diferentes apresentações clínicas/laboratoriais. O objetivo é ajudar a caracterizar e definir melhor esta condição.

Ao participar neste estudo autorizará o levantamento de dados do seu processo clínico, nomeadamente: idade, sexo, qual a neoplasia que teve, o esquema de quimioterapia feito, a apresentação clínica da patologia reumatológica, os resultados laboratoriais relevantes, qual o tratamento em reumatologia e como tem sido a evolução. Caso tais informações não se encontrem no processo clínico ser-lhe-ão questionadas, pelos investigadores, pessoalmente ou por via telefónica ou serão esclarecidas através do contacto com as instituições onde foi acompanhado aquando da neoplasia. Desta forma, autorizará também o referido contacto.

Condições: A participação neste estudo é de carácter voluntário podendo recusar-se a participar, sem que tal tenha consequências para si. Este estudo recebeu parecer positivo da Comissão de Ética do Hospital Sousa Martins.

¹ <http://www.arsnorte.min-saude.pt/comissao-de-etica/instrucao-pedido-parecer/investigacao-clinica/>

² <https://dra.pt/application/files/ndfl/adio/2001/01/002A00/00140036.pdf>

Confidencialidade e anonimato: Todos os dados recolhidos serão confidenciais e de uso exclusivo para o presente estudo, garantindo-se o anonimato.

Identificação dos investigadores: Diana Vilares Valente, estudante da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, a32094@fcsaude.ubi.pt; Dr.ª Cláudia Vaz, Diretora do Serviço de Reumatologia no Hospital Sousa Martins, docente na Faculdade de Ciências da Saúde, claudiavaz@gmail.com; Dr.ª Joana Ferreira, Reumatologista no Hospital Sousa Martins, docente na Faculdade de Ciências da Saúde, joana.fonseca.ferreira@gmail.com

Agradecemos a sua colaboração,

Assinatura/s:

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

Declaro ter lido e compreendido este documento, bem como as informações verbais que me foram fornecidas pela/s pessoa/s que acima assina/m. Foi-me garantida a possibilidade de, em qualquer altura, recusar participar neste estudo sem qualquer tipo de consequências. Desta forma, aceito participar neste estudo e permito a utilização dos dados que de forma voluntária forneço, confiando em que apenas serão utilizados para esta investigação e nas garantias de confidencialidade e anonimato que me são dadas pelo/a investigador/a.

Nome: _____

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

SE NÃO FOR O PRÓPRIO A ASSINAR POR IDADE OU INCAPACIDADE	
NOME:	_____
BICD Nº:	_____ DATA OU VALIDADE ____/____/____
GRAU DE PARENTESCO OU TIPO DE REPRESENTAÇÃO:	_____
ASSINATURA:	_____

**ESTE DOCUMENTO É COMPOSTO DE 2 PÁGINAS E FEITO EM DUPLICADO:
UMA VIA PARA O/A INVESTIGADOR/A, OUTRA PARA A PESSOA QUE CONSENTE**

Anexo 3 - Certificados de presença e apresentação, respetivamente, nas XXVI Jornadas Internacionais do Instituto Português de Reumatologia.

