

Influência sazonal na Polimialgia Reumática

Fernando David Granjeia Costa

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

Orientador: Dr. Pedro Miguel Martins de Azevedo Abreu

maio de 2022

Declaração de Integridade

Eu, Fernando David Granjeia Costa, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 37167 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã ____ / ____ / ____

(Fernando David Granjeia Costa)

Dedicatória

À avó Dida.

À avó Quina.

À avó Teresa.

Agradecimentos

Ao doutor Pedro Abreu, por orientar esta dissertação com o rigor e o entusiasmo que o caracterizam.

Aos meus pais, que durante os últimos seis anos também trabalharam para que este curso fosse concluído. Enfim, está feito.

Contar os dias pelos dedos e encontrar a mão cheia.

José Saramago

Resumo

A polimialgia reumática é uma doença reumática inflamatória que afeta principalmente pessoas a partir dos cinquenta anos de idade, tratando-se da segunda patologia reumática inflamatória mais comum em idosos. Ainda assim, trata-se de uma patologia de etiologia desconhecida, embora se julgue provável que exista influência genética, imunológica e ambiental. Relativamente à influência ambiental, têm sido relatados picos de incidência coincidentes entre a polimialgia reumática e diversos vírus. Essas observações levaram a que fosse investigada uma possível etiologia viral para esta patologia, bem como a existência de um padrão sazonal na sua incidência ou nas suas recaídas.

Para a realização desta dissertação foram reunidos artigos através do motor de busca pubmed, consultado de agosto de 2021 a abril de 2022. Procedeu-se, primeiro, à caracterização da doença nos seus aspetos mais relevantes, abordando-se, de seguida, a evidência existente em relação à influência sazonal na polimialgia reumática.

Dos dez estudos incluídos neste trabalho, cinco apresentaram um padrão sazonal, enquanto os restantes negaram a sua existência. No entanto, mesmo entre os estudos que identificaram um padrão sazonal as observações não foram concordantes, já que alguns descreveram um pico de incidência no verão e outros descreveram um pico de incidência no inverno.

Assim sendo, a evidência atual parece sugerir a inexistência de um padrão sazonal na polimialgia reumática, embora os estudos apresentem resultados muito heterogéneos. No futuro seria relevante, portanto, a condução de um estudo, preferencialmente prospetivo e de maior escala, que possa produzir observações mais robustas, reduzindo, dessa forma, a atual incerteza que rodeia esta temática.

Palavras-chave

Polimialgia reumática; sazonalidade; padrão sazonal; etiologia; incidência

Abstract

Polymyalgia rheumatica is a rheumatic inflammatory disease that mainly affects people over fifty years of age, being the second most common inflammatory rheumatic pathology in elderly. Its aetiology is unknown, although it is believed that there may be genetic, immunological and environmental influences. Regarding the environmental influence, simultaneous peaks of incidence have been observed between polymyalgia rheumatica and several viruses. These observations led to the investigation of a possible viral aetiology for this pathology, as well as the existence of a seasonal pattern in its the incidence or relapses.

For the realization of this dissertation, articles were gathered through the search engine pubmed, consulted from August 2021 to April 2022. Firstly, the disease was characterized in its most relevant aspects, followed by the evidence in relation to the seasonal influence on polymyalgia rheumatica.

Of the ten studies included in this work, five showed a seasonal pattern, while the rest denied its existence. However, even among the studies that identify a seasonal pattern, observations did not agree, with some describing a peak of incidence in the summer and others describing a peak of incidence in the winter.

Therefore, results seem to suggest an inexistant seasonal pattern in polymyalgia rheumatica, although the studies presented conflicting results. Therefore, it would be relevant to conduct a study, preferably prospective and on a larger scale, that could produce more robust observations and reduce the uncertainty around this matter.

Keywords

Polymyalgia Rheumatica; Seasonality; Seasonal Pattern; Aetiology; Incidence

Índice

1. Introdução	1
2. Metodologia	3
3. A polimialgia reumática	5
3.1 Definição	5
3.2 Perspetiva Histórica	5
3.3 Epidemiologia	6
3.4 Etiologia e Patogénese	6
3.5 Manifestações clínicas	6
3.6 Diagnóstico	7
3.6.1 Imagiologia	9
3.6.2 Diagnósticos diferenciais	10
3.7 Polimialgia reumática e Arterite de células gigantes	13
3.8 Tratamento	14
3.9 Prognóstico	14
4. Influência sazonal na Polimialgia Reumática	17
5. Conclusões	21
5.1 Desafios e perspetivas de futuro	21
6. Referências Bibliográficas	23

Lista de Figuras

Figura 1 – Imagens de PET com envolvimento inflamatório	9
Figura 2- Efeito do aumento de IL-6	19

Lista de Tabelas

Tabela 1: Critérios de diagnóstico da Polimialgia Reumática	8
Tabela 2: Diagnósticos diferenciais	11
Tabela 3: Resumo das características dos estudos sobre a influência sazonal na PMR	21

Lista de Acrónimos

ACG	Arterite de células gigantes
Anti-CCP	Anticorpos anti-peptídeo citrulinado
AR	Artrite reumatoide
LES	Lúpus eritematoso sistémico
PCR	Proteína C-Reativa
PET/CT	Tomografia computadorizada por emissão de positrões
PMR	Polimialgia Reumática
VS	Velocidade de Sedimentação
¹⁸ F-FDG	Fluorodesoxiglicose

1. Introdução

A polimialgia reumática (PMR) é uma patologia reumática inflamatória que afeta sobretudo pessoas a partir dos cinquenta anos de idade. (1,7)

Devido à sua grande variedade de possíveis manifestações clínicas, é importante ter presente as suas características principais para que o diagnóstico seja feito o mais atempadamente possível, possibilitando um tratamento precoce que permita evitar perda de qualidade de vida. (17)

Ainda assim, a PMR mantém-se como uma patologia de etiologia desconhecida, o que tem motivado inúmeros estudos nas últimas décadas. (11) Inicialmente, foram observados picos de incidência coincidentes entre a PMR e diversos vírus, levantando, mais tarde, a possibilidade da PMR se tratar de uma patologia com influência sazonal. (5)

Assim sendo, o presente trabalho teve dois grandes objetivos.

Como primeiro objetivo, pretendeu-se realizar uma revisão da bibliografia mais recente relativamente aos eixos da PMR (Definição, perspetiva histórica, epidemiologia, etiologia, patogénese, manifestações clínicas, diagnóstico, relação entre PMR e arterite de células gigantes (ACG), tratamento e prognóstico.)

Como segundo objetivo, procurou-se recolher a evidência existente sobre a existência de um possível padrão sazonal na PMR. Para mais, numa fase posterior, pretendeu-se identificar eventuais incongruências entre os estudos analisados que tenham impossibilitado a obtenção de conclusões coerentes e replicáveis ao longo do tempo e por diferentes grupos de investigação.

2. Metodologia

Para a realização desta dissertação foram reunidos artigos através do motor de busca pubmed, consultado de agosto de 2021 a abril de 2022. Para a secção referente à contextualização teórica foram analisados múltiplos artigos, todos em língua inglesa, privilegiando os que tivessem data de publicação mais recente para cada um dos seguintes temas: Definição, perspectiva histórica, epidemiologia, etiologia, patogénese, manifestações clínicas, diagnóstico, relação entre PMR e ACG, tratamento e prognóstico.

Já no que concerne à secção que aborda a influência sazonal na PMR a pesquisa focou-se nos termos “polymyalgia rheumatica” e “seasonal pattern” / “seasonal onset”, não sendo impostas limitações de ano. Depois de excluir os estudos que abordavam a PMR e a ACG em conjunto, sem que existisse possibilidade de retirar conclusões relativamente à PMR isolada, foram selecionados dez estudos, um dos quais tratando-se de uma meta-análise, com datas de publicação que variam 1979 a 2021. Além destes, dada a sua relevância para o tema abordado, foram também incluídos alguns estudos publicados recentemente que abordam a possível influência de agentes infecciosos e de vacinas na PMR.

3. A polimialgia reumática

3.1 Definição

A PMR é uma patologia inflamatória caracterizada por dor intensa e rigidez matinal com duração superior a 45-60 minutos que afeta o pescoço, ombros e bilateralmente a região proximal dos membros superiores. Afeta também, ainda que com menor frequência, a cintura pélvica e a região proximal dos membros inferiores. (1)

Com frequência, estes sintomas associam-se a febre, mal-estar, perda de peso e humor depressivo. Além disso, é comum verificar-se aumento dos parâmetros de fase aguda (velocidade de sedimentação (VS) e proteína-C reativa (PCR)), ainda que não seja sempre esse o caso. (2)

3.2 Perspetiva Histórica

Pensa-se que a primeira descrição da PMR seja datada de 1888, quando William Bruce descreveu uma patologia a que chamou “Gota reumática senil”, ao identificar cinco casos de dor articular e muscular em doentes com idades entre os 60 e 74 anos. (3,4)

Posteriormente, surgiram diversas designações que provavelmente se referem a apenas uma só patologia: síndrome miálgica do idoso (Kersley, 1951), síndrome reumatóide não artrítica do idoso (Bagratuni, 1953, 1963) e pseudopoliartrite rizomélica (Forestier e Certoncini, 1953). (5)

Por fim, o termo PMR foi introduzido por Barber, em 1957, passando a ser universalmente utilizado. (4-6)

3.3 Epidemiologia

A PMR afeta principalmente doentes a partir dos 50 anos, com aumento da incidência com cada década de vida, de tal forma que a maioria dos doentes desenvolve a doença a partir dos 70 anos. (1,7)

A taxa de incidência anual varia entre 12,8 e 18,7 por 100.000 indivíduos com mais de 50 anos (8), sendo a segunda patologia reumática inflamatória mais comum em idosos. (9) É mais comum em mulheres (2:1) e em indivíduos do norte da Europa. (10)

3.4 Etiologia e Patogénese

Embora a PMR não tenha etiologia conhecida, pensa-se que a sua patogénese se deva à ativação dos sistemas imunitários inato (pela ativação de células dendríticas, monócitos e macrófagos) e adquirido (pela alteração do equilíbrio entre as células Th17 e Treg) em resposta a um desencadeante ambiental. (11) Como se verá adiante, o principal desencadeante que tem vindo a ser proposto é a infeção viral, embora não se tenha ainda identificado um agente em concreto. (7)

É possível que o alelo HLA-DRB1*04 esteja relacionado com manifestações mais severas da doença, bem como com maior frequência de recaídas. (12,13) Além disso, parece justificar uma modesta agregação familiar. (14)

3.5 Manifestações clínicas

Como foi referido anteriormente, a PMR caracteriza-se por dor e rigidez na cintura escapular em doentes com mais de 50 anos. Além disso, é frequente que os doentes apresentem também dor e rigidez nos braços, pescoço, cintura pélvica, ancas e coxas. É possível que os sintomas surjam de forma unilateral, mas com o decorrer da doença se tornem bilaterais. (15)

Tipicamente, os sintomas instalam-se em poucos dias e manifestam-se principalmente segundo um ritmo inflamatório, com agravamento matinal (rigidez matinal superior a 45-60 minutos) ou após repouso prolongado e melhoria com o movimento.

Até 40-50% dos doentes apresentam também sintomas sistêmicos como astenia, mal-estar geral, febre, perda ponderal, sudorese noturna e humor depressivo. (16,17)

Ao exame objetivo a limitação funcional deve-se à dor e não a um edema articular evidente, embora exames de imagem como a ultrassonografia ou a ressonância magnética possam mostrar sinovite ou bursite nas cinturas escapular e/ou pélvica. (14) A dor, presente na mobilização ativa e muitas vezes ausente na passiva, é difusa. Verifica-se também dor muscular, embora a fraqueza muscular seja rara. (18)

Sem o devido diagnóstico e subsequente tratamento, os doentes podem ver a sua qualidade de vida bastante diminuída ao apresentarem dificuldades em pentear o cabelo, vestir-se ou levantar-se de uma cadeira ou até da cama. (1,7,15)

3.6 Diagnóstico

O diagnóstico da PMR é essencialmente clínico, embora os parâmetros de fase aguda alterados (VS > 30-40 mm/h e PCR > 6 mg/dL) possam reforçar o diagnóstico. (1,15) Já o fator reumatoide, autoanticorpos anti-peptídeo citrulinado (anti-CCP), autoanticorpos antinucleares e níveis de complemento são tipicamente normais. (14)

Foram propostos diversos critérios de diagnóstico (tabela 1), embora os mais sensíveis sejam os Bird/Wood (5), que conferem o diagnóstico de PMR com 99.5% de sensibilidade. (19)

Embora a PMR possa provocar dor nos grupos musculares proximais, tanto a biópsia muscular como a eletromiografia não apresentam alterações. (14)

Tabela 1: Critérios de diagnóstico da Polimialgia Reumática (1)

Critérios de Bird/Wood (1979)
<p>Dor ou rigidez em ambos os ombros Instalação da doença em menos de 2 semanas Velocidade de sedimentação inicial superior a 40 mm/h Rigidez matinal superior a 1 hora Idade superior a 65 anos Depressão e/ou perda de peso não-intencional Sensibilidade bilateral na região proximal do membro superior</p>
Diagnóstico requer presença de três ou mais critérios
Critérios de Jones/Hazleman (1981)
<p>Dor no ombro ou na cintura pélvica sem fraqueza muscular Rigidez matinal com duração superior a 1 hora Duração da doença superior a 2 meses VS superior a 30 mm/h ou PCR superior a 6mg/L Ausência de artrite reumatoide Ausência de sinais objetivos de patologia muscular Resposta rápida e expressiva a glucocorticoides sistêmicos</p>
Diagnóstico requer presença de todos os critérios
Critérios de Chuang and Hunder (1982)
<p>Idade superior a 50 anos Dor e rigidez bilaterais durante 1 mês ou mais que afeta 2 das seguintes áreas: pescoço ou dorso, ombros ou braços, ancas e coxas VS superior a 40 mm/h Exclusão de outros diagnósticos com exceção da ACG</p>
Diagnóstico requer presença de todos os critérios
Critérios de Healey (1984)
<p>Dor persistente durante 1 mês ou mais que afeta 2 das seguintes áreas: pescoço, ombros ou cintura pélvica ou dorso, ombros ou braços, ancas e coxas Rigidez matinal com duração superior a 1 hora Rápida resposta à prednisolona (≤ 20 mg/dia) Ausência de outras patologias articulares ou musculoesqueléticas VS superior a 40 mm/h Idade superior a 50 anos</p>
Diagnóstico requer presença de todos os critérios
Critérios do colégio americano de reumatologia e liga europeia contra o reumatismo (2012)
<p>Rigidez matinal com duração superior a 45 minutos (2 pontos) Anca com dor ou limitação funcional (1 ponto) Ausência de fator reumatoide ou anticorpos anti-CCP (2 pontos) Ausência de outros envoltimentos articulares (1 ponto) Caso exista disponibilidade de ultrassonografia, pelo menos um ombro com bursite subdeltoide, tendosinovite bicipital ou sinovite glenoumeral; e, pelo menos, uma anca com sinovite bursite trocantérica (1 ponto) Caso exista disponibilidade de ultrassonografia, ambos os ombros com bursite subdeltoide, tendosinovite bicipital ou sinovite glenoumeral (1 ponto)</p>
Diagnóstico requer idade superior a 50 anos com dor bilateral no ombro e PCR/VS alterada mais 4 pontos (sem ultrassonografia) / 5 pontos (com ultrassonografia)

3.6.1 Imagiologia

A ultrassonografia, a ressonância magnética e a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET/CT) com fluorodesoxiglicose (18F-FDG) são os exames de imagem que têm particular relevância na distinção da PMR relativamente a outras doenças inflamatórias que podem apresentar manifestações clínicas semelhantes, como, por exemplo, a artrite reumatoide (AR) inicial. (20)

A ultrassonografia é o principal exame de imagem usado em contexto de PMR (21), de tal forma que a American College of Rheumatology e a European Alliance of Associations for Rheumatology incluíram os achados ultrassonográficos nos critérios de classificação (tabela 1).

Já a ressonância magnética e a PET/CT com 18F-FDG são usados apenas em casos particularmente complexos, devido ao seu elevado custo e disponibilidade limitada. (20,22)

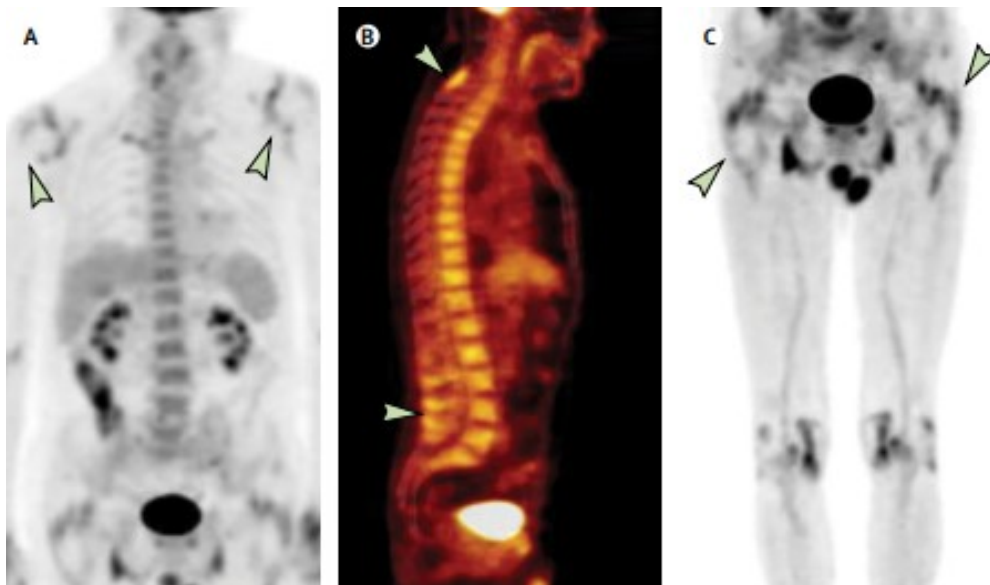


Figura 1 – Imagens de PET com envolvimento inflamatório nos ombros (A), processos espinhosos cervicais e lombares (B), e ancas (C). (Adaptado de 1)

3.6.2 Diagnósticos diferenciais

Durante o processo de diagnóstico da PMR, é importante ter em conta as patologias que podem apresentar sintomatologia semelhante, nomeadamente na sua componente inflamatória ou na sua componente sistémica.

Relativamente aos sintomas relacionados com artrite, a AR e espondilite anquilosante podem assemelhar-se à PMR, ao apresentarem dor e rigidez articular com ritmo inflamatório (duração matinal superior a 45-60 minutos). (23)

Já no que concerne aos sintomas sistémicos, é importante ponderar a possibilidade de se tratar de lúpus eritematoso sistémico (LES), de infeção, de fibromialgia ou depressão. Nestes casos podem verificar-se sintomas como febre, perda ponderal, fadiga ou dor prolongada, semelhantes aos que podem ocorrer na PMR. (23)

Na tabela 2 explanam-se, de forma mais detalhada, os principais diagnósticos diferenciais da PMR e as suas manifestações clínicas.

Tabela 2: Diagnósticos diferenciais da PMR (23)

Diagnóstico	Caraterísticas clínicas
Patologias inflamatórias	
Polimialgia reumática	Idade >50 anos, sintomas ombros e cintura pélvica, simétricos; patologia articular não-erosiva na radiografia
Artrite Reumatoide	Sintomas articulares maioritariamente distais; positivo para fator reumatoide e anticorpos anti-CCP; patologia articular erosiva na radiografia
Espondiloartropatia de início tardio, incluindo espondilite anquilosante; Artrite psoriática	Predominantemente rigidez e dor na zona lombar; pode ter sintomas articulares distais; espondilite anquilosante na radiografia; psoríase
Síndrome da sinovite simétrica seronegativa remitente com edema depressível (RS3PE)	Edema periférica mão ou pé
Lúpus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren, vasculite	Fadiga, rigidez, patologia multissistémica; presença de anticorpos antinucleares e anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos
Dermatomiosite, poliomiosite	Fraqueza muscular proximal, rash; creatina cinase aumentada
Patologias não-inflamatórias	
Artrose, espondilose	Dor articular no ombro, pescoço e anca; alterações degenerativas na radiografia
Patologia da coifa dos rotadores, capsulite adesiva	Dor periarticular, limitação funcional; ultrassonografia e ressonância magnética mostram sinovite e bursite caraterísticas
Infeções, incluindo síndromes viricas, osteomielite, endocardite bacteriana, tuberculose	Febre, perda ponderal, sopro cardíaco, dor óssea hematúria microscópica
Linfoma, leucemia, mieloma; tumores "sólidos" ocultos	Perda ponderal, fadiga
Parkinsonismo	Rigidez, marcha arrastada, início gradual
Síndrome de dor crónica, fibromialgia, depressão	Fadiga, dor prolongada, tristeza, perda interesses habituais
Patologias endocrinológicas e metabólicas ósseas	Dor óssea, fadiga; alterações cálcio, fósforo, vitamina D, TSH

3.7 Polimialgia reumática e Arterite de células gigantes

A ACG, também chamada arterite temporal ou arterite granulomatosa, é uma vasculite de artérias de médio e grande calibres. Com frequência, são afetados um ou mais ramos da artéria carótida, principalmente a artéria temporal. Ainda assim, tratando-se a ACG de uma doença sistêmica, várias localizações podem ser afetadas, nomeadamente a aorta e os seus principais ramos. A inflamação da parede arterial conduz a uma sequência de alterações estruturais, tais como hiperplasia da íntima e fragmentação da lamina elástica interna, culminando na oclusão do lúmen e consequente lesão de tecidos por isquemia. Quando as lesões ocorrem nas artérias cranianas, o principal sintoma manifestado é a cefaleia, podendo também ocorrer dor no couro cabeludo. Caso estes sintomas não sejam valorizados, protelando-se o tratamento, pode ocorrer neuropatia ótica isquémica, com sintomas visuais graves e até perda de visão permanente. (24,25)

A PMR e ACG ocorrem muitas vezes em simultâneo, de tal forma que alguns autores defendem tratar-se de um espectro da mesma patologia. (15,26) De facto, 40 a 50% dos pacientes com ACG confirmada por biópsia da artéria temporal têm PMR. (1,25) Para mais, 10 a 20% dos doentes que apresentam PMR isolada acabam por desenvolver ACG. (25)

Considera-se, por isso, que a PMR possa representar uma variante da ACG com forte componente sistêmica, em que a vasculite possa ainda não se ter manifestado. (26)

Assim sendo e tendo em conta a potencial gravidade da ACG, devem ser procurados, em todos os doentes com PMR, sinais de ACG, tais como pulsatilidade das artérias temporal, radial e tibial posterior. (1)

3.8 Tratamento

O tratamento baseia-se em glucocorticoides orais, devendo administrar-se a menor dose eficaz com a duração mais curta possível. É recomendado iniciar-se com prednisolona/prednisona (têm a mesma biodisponibilidade, embora a última não esteja disponível em Portugal) oral em dose diária de 12,5 mg a 25 mg. (27) Por norma, a sintomatologia responde à terapêutica nas primeiras 24 a 72 horas (1) e os parâmetros de fase aguda (PCR e VS) voltam a valores normais. (14)

Caso a sintomatologia não responda à terapêutica, o diagnóstico deve ser reponderado. (7)

Por outro lado, após 2 a 4 semanas de tratamento eficaz, inicia-se a progressiva diminuição da dose de corticoide, embora a maioria dos pacientes precise de uma pequena dose de prednisolona durante 1 ano ou mais. (28) Deve reduzir-se gradualmente a dose de glucocorticoide até um alvo de 10 mg após 4 a 8 semanas. (27) Reduções mais apressadas foram associadas a um risco cinco vezes maior de recaída. (29)

Embora a grande maioria dos doentes seja tratado com corticoide oral, pode optar-se também por metilprednisolona intramuscular. (30)

Como foi referido anteriormente, 10 a 20% dos doentes com PMR isolada acabam por desenvolver ACG. (25) Nesse caso, o tratamento deve ser o da ACG, que se baseia em doses mais elevadas de glucocorticoide (40 a 60 mg/dia). (31)

O metotrexato e a azatioprina foram propostos como alternativas aos glicocorticoides, embora sem evidência de eficácia na redução dos sintomas ou da dose necessária de glucocorticoides. (32)

3.9 Prognóstico

Aproximadamente metade dos doentes com PMR sofre recaída da doença durante o período de redução da dose de glucocorticoide, por norma quando as doses de prednisolona são inferiores a 5-7,5 mg/dia. (33) Existe evidência de que as recaídas são mais frequentes quando os marcadores inflamatórios pré-tratamento são mais elevados (34) e quando o alelo HLA-DRB1*04 está presente. (13)

Assim sendo, é compreensível que quase metade dos doentes com PMR ainda necessite de corticoterapia após dois anos de diagnóstico. (35)

Além disso, todos os doentes que recebem tratamento para PMR devem ser monitorizados para efeitos adversos de corticoterapia de longa duração (mais de três meses). (18)

Por isso, antes de se iniciar o tratamento deve ser avaliada a densidade mineral óssea (DMO) e introduzida suplementação de cálcio (1200mg/dia) e de vitamina D₃ (800 UI/dia). Caso a avaliação da DMO indique um índice T igual ou inferior a -1,5 deve ser ponderada a iniciação de bifosfonatos orais, como o alendronato (70 mg/semana) ou risedronato (35 mg/semana). (14)

4. Influência sazonal na Polimialgia Reumática

O conhecimento da etiologia de uma qualquer patologia é uma ferramenta importante na sua abordagem, pois fortalece a capacidade de diagnóstico, permite o tratamento mais precoce e possibilita, porventura, a sua prevenção.

Como foi descrito anteriormente, a PMR é uma doença de etiologia ainda desconhecida, embora se considere provável existir influência genética, imunológica e ambiental. (11-13)

No capítulo anterior fez-se referência aos conhecimentos existentes em relação à influência genética e imunológica na PMR.

Já no que concerne à influência ambiental, a evidência é heterogénea e até contraditória. Em 1974, em Oxford, foi descrito pela primeira vez a existência de um padrão sazonal na PMR. (5) Este facto seria bastante relevante na busca de uma etiologia para esta patologia, já que um padrão sazonal pode ser útil ao apontar para agentes com a mesma variação sazonal. (36) No entanto, nas décadas seguintes os estudos que abordaram esta temática falharam em alcançar conclusões consistentes.

Em 1979, um estudo retrospectivo que incluiu 239 doentes procurava definir critérios diagnóstico na PMR e descreveu o mesmo padrão sazonal acima referido. (5)

Em 1990, um outro estudo retrospectivo com 58 pacientes também evidenciou o mesmo resultado. (37)

Um estudo retrospectivo de 2005 com 201 pacientes identificou um aumento significativo da incidência da PMR durante o inverno. (38)

Outro trabalho de 2006 recolheu dados através dos registos dos médicos de medicina geral e familiar do reino unido (1990-2001). Neste estudo retrospectivo foi identificado um pico de incidência no verão. (39)

Em 2021 uma outra investigação retrospectiva de maior dimensão (454 doentes) identificou um padrão sazonal bimodal, com picos de incidência no verão e inverno. (40)

No entanto, são vários os estudos que apontam em sentido contrário. Um estudo retrospectivo de 1982 identificou 96 doentes com PMR, mas não encontrou padrão sazonal. (16)

Um estudo retrospectivo de 2000 analisou 85 doentes com PMR sem encontrar padrão sazonal na PMR. (41)

Em 2003, um estudo prospetivo que identificou 68 pacientes com PMR não encontrou evidência da existência do mesmo padrão sazonal. (42)

Já em 2021, uma investigação retrospectiva com 383 pacientes não reconheceu sazonalidade na PMR, embora o tenha feito em relação à ACG. (43)

Por fim, uma meta-análise de 2020 que avaliou 6 estudos e 803 pacientes não identificou um padrão sazonal. (44)

Como foi referido anteriormente, a identificação de um padrão sazonal da PMR seria um passo importante na identificação de um agente causal. Embora a evidência que suporte tal observação não seja consistente, vários estudos acabaram por identificar picos simultâneos na incidência da PMR e de diversos agentes infecciosos. (10) Além disso, as mesmas suspeitas surgiram relativamente à ACG, o que, tendo em conta a proximidade entre estas duas patologias, podia reforçar as observações efetuadas.

Ainda assim, as observações mostraram-se uma vez mais contraditórias. Diversos estudos negaram a relação entre PMR e parvovirus B19 (42,45), hepatite B, herpes simplex 1 e 2, herpes varicellae, Epstein-barr, citomegalovirus, parainfluenza tipo 1 e chlamydia pneumoniae. (46)

No entanto, um estudo de 2020 identificou relação entre PMR e infeção por influenza. (47) Curiosamente, o mesmo estudo identificou também uma relação com vacinação prévia.

No mesmo ano foi publicado um outro estudo que aprofunda a influência da vacinação contra influenza na PMR, concluindo que a vacina pode desencadear a doença através da síndrome autoimune provocada por adjuvantes. Embora estejam descritos poucos casos de PMR pós vacina influenza, estes casos parecem ocorrer em pessoas com risco elevado, tais como as que apresentam história familiar de PMR/ACG. (48)

Além disso, mais recentemente uma investigação levantou a hipótese de a PMR poder sofrer recaída no contexto de infeção por sars-cov-2. (49) Esta possibilidade surgiu após uma doente com PMR em remissão sofrer recaída perto da infeção. É relevante realçar que, em termos teóricos e fisiopatológicos, esta influência parece dever-se à interleucina 6 (IL-6). A IL-6 é, não só a principal interleucina envolvida na PMR (50), mas também a que mais frequentemente se encontra aumentada na chamada “tempestade de citocinas” (figura 2) provocada pela infeção respiratória grave por sars-cov-2. (51)

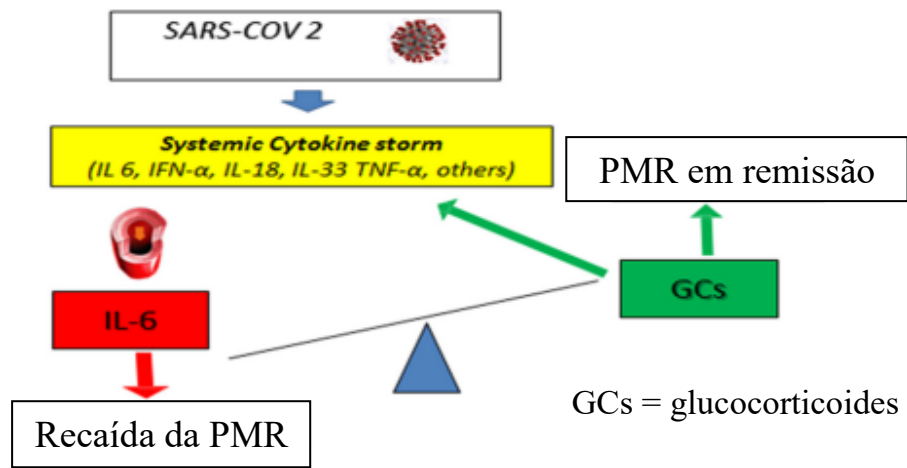


Figura 2 – Efeito do aumento de IL-6 provocado por SARS-CoV-2 num paciente com PMR em remissão após terapêutica com glucocorticoides. (Adaptado de 49)

5. Conclusões

Como foi demonstrado no capítulo anterior, a evidência disponível não permite responder de forma categórica à questão da influência sazonal na PMR.

Ainda assim, atendendo às características dos estudos explanados na tabela 3 e tendo em conta que mesmo os estudos que encontraram evidência de padrão sazonal não são consensuais em relação à sua caracterização (o estudo de 2005 descreve pico de incidência no inverno, enquanto o de 2006 relata pico de incidência no verão. Já o estudo de 2021 indica um padrão sazonal bimodal com picos de incidência tanto no verão como no inverno), o mais provável, com a evidência disponível de momento, será afirmar que a PMR não apresenta padrão sazonal na sua incidência ou nas suas recaídas.

Tabela 3: Resumo das características dos estudos sobre a influência sazonal na PMR

Ano	amostra	retrospectivo	prospetivo	Sazonalidade	Referência
1979	239	X		SIM	(5)
1982	96	X		NÃO	(16)
1990	58	X		SIM	(37)
2000	85	X		NÃO	(41)
2003	68		X	NÃO	(42)
2005	201	X		SIM	(38)
2006	15013	X		SIM	(39)
2020*	803			NÃO	(44)
2021	454	X		SIM	(40)
2021	383	X		NÃO	(43)

* meta-análise

5.1 Desafios e perspectivas de futuro

Durante a elaboração deste trabalho foi possível identificar algumas razões que podem justificar as incongruências dos estudos que abordaram o padrão sazonal da PMR:

- Os estudos usaram diferentes critérios de diagnóstico (tabela 1);
- Os estudos abordam a doença a partir de diferentes momentos (momento em que surgem sintomas, momento do diagnóstico, momento da assistência médica);
- Foram usadas diferentes janelas temporais (mensal, trimestral, semestral);

- Muitos dos estudos são retrospectivos, o que, aliado ao facto de ser necessária informação precisa por parte dos doentes relativamente à data de origem dos sintomas, confere menor robustez aos resultados;

- A amostra é pequena.

É provável que estas razões expliquem a dificuldade de reproduzir as observações ao longo de estudos distintos. Seria relevante, por isso, que fosse levado a cabo um estudo prospetivo, onde se define objetivamente os critérios de diagnóstico a utilizar (por exemplo, critérios de Bird/Wood), a janela temporal (por exemplo, mensal) e qual o momento de inclusão (por exemplo, surgimento de sintomas).

Seria também importante que existisse colaboração de vários centros, tanto a nível nacional como a nível europeu/mundial, de forma a aumentar a amostra para números que possam suportar observações mais robustas. É importante não esquecer, no entanto, que se trata de uma patologia com incidência anual de 12,8 a 18,7 por 100.000 indivíduos com mais de 50 anos (8), pelo que a questão da reduzida amostragem pode sempre mostrar-se desafiante para os investigadores.

6. Referências Bibliográficas

1. González-Gay M, Matteson E, Castañeda S. Polymyalgia rheumatica. *The Lancet*. 2017;390(10103):1700-12.
2. Marsman D, den Broeder N, Boers N, van den Hoogen F, den Broeder A, van der Maas A. Polymyalgia rheumatica patients with and without elevated baseline acute phase reactants: distinct subgroups of polymyalgia rheumatica?. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2021;39(1):32-7.
3. Bruce W. Senile Rheumatic Gout. *BMJ*. 1888;2(1450):811-3.
4. Hunder G. The Early History of Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica: First Descriptions to 1970. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006;81(8):1071-83.
5. Bird H, Esselinckx W, Dixon A, Mowat A, Wood P. An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1979;38(5):434-9.
6. Barber H. Myalgic Syndrome with Constitutional Effects: Polymyalgia Rheumatica. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1957;16(2):230-7.
7. Mackie S. Polymyalgia rheumatica: pathogenesis and management. *Clinical Medicine*. 2013;13(4):398-400.
8. Gazitt T, Kibari A, Nasrallah N, Abu Elhija M, Zisman D. Polymyalgia Rheumatica: The Great Imitator. *israel medical association journal*. 2019;(21):627-8.
9. Dejaco C, Brouwer E, Mason J, Buttgerit F, Matteson E, Dasgupta B. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: current challenges and opportunities. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017;13(10):578-92.
10. Elling P, Olsson A, Elling H. Synchronous variations of the incidence of temporal arteritis and polymyalgia rheumatica in different regions of Denmark; association with epidemics of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *The Journal of rheumatology*. 1996;23(1):112-9.
11. Guggino G, Ferrante A, Macaluso F, Triolo G, Ciccia F. Pathogenesis of polymyalgia rheumatica. *Reumatismo*. 2018;70(1):10-17.
12. González-Gay M, García-Porrúa C, Vázquez-Caruncho M, Dababneh A, Hajeer A, Ollier W. The spectrum of polymyalgia rheumatica in northwestern Spain: incidence and analysis of variables associated with relapse in a 10 year study. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(6):1326-32.
13. Smutny T, Barvik I, Veleta T, Pavek P, Soukup T. Genetic Predispositions of Glucocorticoid Resistance and Therapeutic Outcomes in Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(5):582.

14. Ameer F, McNeil J. Polymyalgia rheumatica: clinical update. *Aust Fam Physician*. 2014;43(6):373-6.
15. Mahmood S, Nelson E, Padniewski J, Nasr R. Polymyalgia rheumatica: An updated review. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2020;87(9):549-56.
16. Papadakis M, McPhee S, Rabow M. *Current medical diagnosis & treatment* 2020. 59th ed. New York: McGraw-hill Education; 2020. p. 2033-7
17. Chuang T, Hunder G, Ilstrup D, Kurland L. Polymyalgia Rheumatica. *Annals of Internal Medicine*. 1982;97(5):672.
18. Weyand C, Goronzy J. Giant-Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(1):50-7.
19. Bird H. A comparison of the sensitivity of diagnostic criteria for polymyalgia rheumatica. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(4):626-9.
20. Figus F, Skoczyńska M, McConnell R, Massazza G, Iagnocco A. Imaging in polymyalgia rheumatica: which technique to use?. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2021;39(4):883-8.
21. Falsetti P, Acciai C, Volpe A, Lenzi L. Ultrasonography in early assessment of elderly patients with polymyalgic symptoms: a role in predicting diagnostic outcome?. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2010;40(1):57-63.
22. Mackie S, Pease C, Fukuba E, Harris E, Emery P, Hodgson R et al. Whole-body MRI of patients with polymyalgia rheumatica identifies a distinct subset with complete patient-reported response to glucocorticoids. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(12):2188-92.
23. Michet C, Matteson E. Polymyalgia rheumatica. *BMJ*. 2008;336(7647):765-79.
24. Gonzalez-Gay M, Miranda-Filloy J, Lopez-Diaz M, Perez-Alvarez R, Gonzalez-Juanatey C, Sanchez-Andrade A et al. Giant Cell Arteritis in Northwestern Spain. *Medicine*. 2007;86(2):61-8.
25. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Medicina Interna de Harrison*. 18th ed. Porto Alegre: AMGH Editora; 2013. p. 2795-6
26. Dejaco C, Duftner C, Buttgereit F, Matteson E, Dasgupta B. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease. *Rheumatology*. 2016;56:506-15.
27. Camellino D, Dejaco C. Update on treatment of polymyalgia rheumatica. *Reumatismo*. 2018;70(1):59-66.
28. Dejaco C, Singh Y, Perel P, Hutchings A, Camellino D, Mackie S et al. 2015 Recommendations for the Management of Polymyalgia Rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67(10):2569-80.

29. Kremers H, Reinalda M, Crowson C, Zinsmeister A, Hunder G, Gabriel S. Relapse in a population based cohort of patients with polymyalgia rheumatica. *The Journal of Rheumatology*. 2005;32(1):65-73.
30. Dasgupta B, Dolan A, Panayi G, Fernandes L. An initially double-blind controlled 96 week trial of depot methylprednisolone against oral prednisolone in the treatment of polymyalgia rheumatica. *Rheumatology*. 1998;37(2):189-95.
31. Ponte C, Rodrigues A, O'Neill L, Luqmani R. Giant cell arteritis: Current treatment and management. *World Journal of Clinical Cases*. 2015;3(6):484.
32. Cimmino M, Salvarani C, Macchioni P, Gerli R, Bartoloni Bocci E, Montecucco C et al. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica patients treated with methotrexate and steroids. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2008;26(3):395-400.
33. Prieto-Peña D, Castañeda S, Atienza-Mateo B, Blanco R, González-Gay M. Predicting the risk of relapse in polymyalgia rheumatica: novel insights. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2021;17(3):225-32.
34. Salvarani C, Cantini F, Niccoli L, Macchioni P, Consonni D, Bajocchi G et al. Acute-phase reactants and the risk of relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica: A prospective followup study. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;53(1):33-38.
35. Mackie S, Hensor E, Haugeberg G, Bhakta B, Pease C. Can the prognosis of polymyalgia rheumatica be predicted at disease onset? Results from a 5-year prospective study. *Rheumatology*. 2010;49(4):716-22.
36. Bowie C, Prothero D. Finding Causes of Seasonal Diseases Using Time Series Analysis. *International Journal of Epidemiology*. 1981;10(1):87-92.
37. Cimmino M, Caporali R, Montecucco C, Rovida S, Baratelli E, Brogгинi M. A seasonal pattern in the onset of polymyalgia rheumatica. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1990;49(7):521-3.
38. Perfetto F, Moggi-Pignone A, Becucci A, Cantini F, Di Natale M, Livi R et al. Seasonal pattern in the onset of polymyalgia rheumatica. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(11):1662-3.
39. Smeeth L, Cook C, Hall A. Incidence of diagnosed polymyalgia rheumatica and temporal arteritis in the United Kingdom, 1990-2001. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(8):1093-8.
40. Marsman D, den Broeder N, Popa C, den Broeder A, van der Maas A. Seasonal influence on incidence of polymyalgia rheumatica: winter might be coming. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2021;128(1):19-20.
41. Narváez J, Clavaguera M, Nolla-Solé J, Valverde-Garcia J, Roig-Escofet D. Lack of association between infection and onset of polymyalgia rheumatica. *The Journal of Rheumatology*. 2000;27(4):953-7.

42. Peris P. Polymyalgia rheumatica is not seasonal in pattern and is unrelated to parvovirus b19 infection. *The Journal of Rheumatology*. 2003;30(12):2624-6.
43. Sobrero A, Paolino S, Hysa E, Camellino D, Tomatis V, Cutolo M et al. Seasonal onset of polymyalgia rheumatica: correlations with the pattern of clinical presentation, disease severity and outcome in 383 patients from a single centre. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2021;39(3):564-9.
44. Hysa E, Sobrero A, Camellino D, Rumi F, Carrara G, Cutolo M et al. A seasonal pattern in the onset of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis? A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2020;50(5):1131-9.
45. Hemauer A, Modrow S, Georgi J, Helmke K, Vaith P, Lang B et al. There is no association between polymyalgia rheumatica and acute parvovirus B19 infection. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1999;58(10):657-8.
46. Duhaut P, Bosshard S, Ducroix J. Is giant cell arteritis an infectious disease?. *La Presse Médicale*. 2004;33(19):1403-8.
47. Falsetti P, Conticini E, Acciai C, Baldi C, Bardelli M, Gentileschi S et al. Polymyalgia rheumatica following infective triggers or vaccinations: a different subset of disease?. *Reumatologia/Rheumatology*. 2020;58(2):76-80.
48. Liozon E, Parreau S, Filloux M, Dumonteil S, Gondran G, Bezanahary H et al. Giant cell arteritis or polymyalgia rheumatica after influenza vaccination: A study of 12 patients and a literature review. *Autoimmunity Reviews*. 2021;20(2):102732.
49. Manzo C, Castagna A, Ruotolo G. Can SARS-CoV-2 trigger relapse of polymyalgia rheumatica?. *Joint Bone Spine*. 2021;88(3):105150.
50. Pulsatelli L, Boiardi L, Pignotti E, Dolzani P, Silvestri T, Macchioni P et al. Serum interleukin-6 receptor in polymyalgia rheumatica: A potential marker of relapse/recurrence risk. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;59(8):1147-54.
51. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Frontiers in Immunology*. 2020;11.