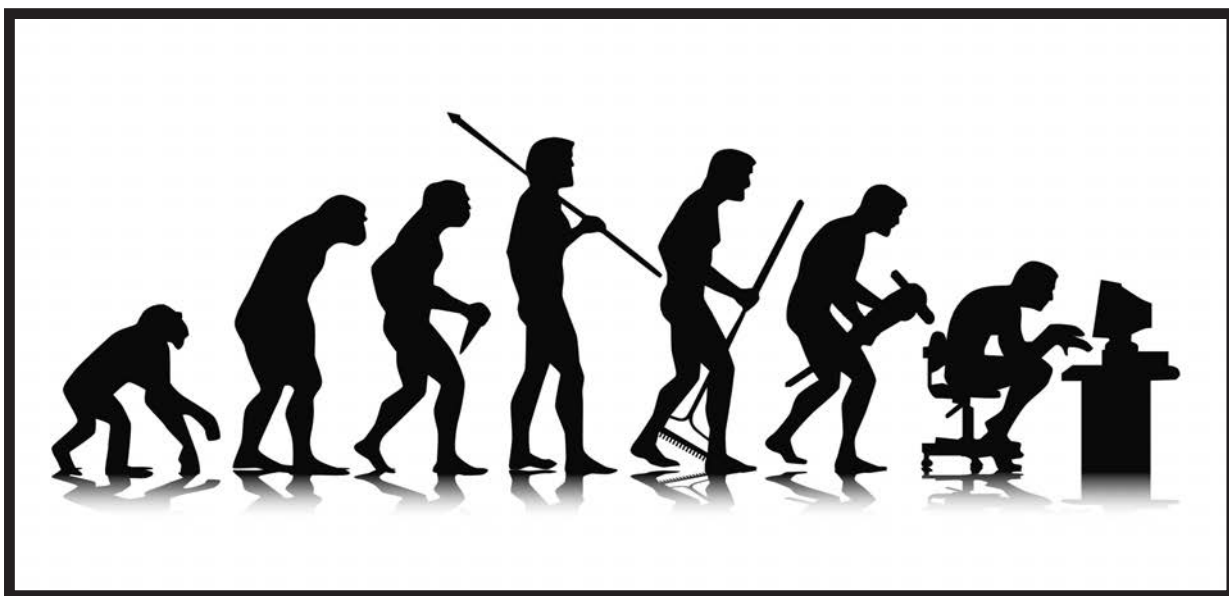


Revista **Paulista**
de Reumatologia

SOCIEDADE PAULISTA DE REUMATOLOGIA



Êntese – Uma R(E)volução

Volume 19 | Número 4 | Outubro/Dezembro 2020 | www.reumatologiasp.org.br

ISSN 1809-4635 (PRINT) | ISSN 2675-3898 (ONLINE)

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4>



 **ERA 2021**

**27° ENCONTRO DE
REUMATOLOGIA AVANÇADA**
9 a 11 de dezembro de 2021

RESERVE EM SUA AGENDA
e participe de onde estiver!

Evento Híbrido: virtual e presencial
Centro de Convenções Royal Palm Hall
Campinas, SP



Em breve, inscrições e demais informações:
www.era2021.com.br

Revista Paulista de Reumatologia

Conselho Editorial

Edgard Torres dos Reis Neto, Lucas Victória de Oliveira Martins,
Samuel Katsuyuki Shinjo, Sandra Hiroko Watanabe

Editores Associados

Dawton Yukito Torigoe, Eduardo Ferreira Borba Neto

SOCIEDADE PAULISTA DE REUMATOLOGIA

DIRETORIA EXECUTIVA 2020/2021

Presidente: Marcelo de Medeiros Pinheiro

Vice-Presidente: Nafice Costa Araújo

Diretor Científico: Alexandre Wagner Silva de Souza

1ª Secretária: Sandra Hiroko Watanabe

2ª Secretário: Marcos Renato de Assis

1º Tesoureiro: Julio Cesar Bertacini de Moraes

2º Tesoureiro: Rodrigo Luppino Assad

Presidente Eleito 2022/2023: Nafice Costa Araújo

Conselho Fiscal e Consultivo

Dawton Yukito Torigoe, Eduardo Ferreira Borba Neto, Luiz Carlos Latorre,
Paulo Louzada Jr., Rubens Bonfiglioli

Comissão Científica

Abel Pereira de Souza Jr., Alisson Aliel Vigano Pugliesi, Carla Gonçalves Schahin Saad, Cristiano Barbosa Campanholo, Daniela Gerent Petry Piotto, Danieli Castro Oliveira de Andrade, Eduardo Ferreira Borba Neto, Maria Carolina dos Santos, Paulo Roberto Stocco Romanelli, Renata Ferreira Rosa, Sandro Félix Perazzio, Vera Lúcia Szejnfeld, Virginia Fernandes Moça Trevisani, Zoraida Sachetto

Departamento de Reumatologia da Associação Paulista de Medicina Triênio 2020-2023

Presidente: Henrique Carriço da Silva; 1º Secretário: Roberto Bernd;
2º Secretário: Célio Roberto Gonçalves; Coordenadora Científica: Ivone
Minhoto Meinão

Comissão de Cursos e Educação em Reumatologia

Edgard Torres dos Reis Neto, Karina Rossi Bonfiglioli

Comissão de Reumatologia Pediátrica

Claudia Saad Magalhães, Daniela Gerent Petry Piotto, Maria Carolina dos Santos, Nádia Emi Aikawa, Paulo Roberto Stocco Romanelli, Silvana Brasília Sacchetti, Simone Appenzeller, Virginia Paes Leme Ferriani

Comissão de Ética Médica e Defesa Profissional

Eduardo de Souza Meirelles, José Marques Filho, Marco Tadeu Moreira de Moraes

Comissão de Tecnologia da Informação, Site e Mídia

Alexandre Lima Matos, André Marun Lyrio, Ricardo Acayaba de Toledo

Correspondência

Rua Maestro Cardim, 354, conjuntos 53, 71 e 72, CEP 01323-000, São Paulo, SP
Fone/fax: (11) 3284-0507

Site: www.reumatologiasp.org.br

E-mail: reumatologiasp@reumatologiasp.com.br

et cetera
publicações ●●

Coordenação editorial: Silvia Souza

Fones: (11) 3368-6362 / (11) 99246-0920

www.etceterapublicacoes.com.br / etcetera@etceterapublicacoes.com.br

Editorial

Êntese – Uma R(E)volução **6** *Marcelo de Medeiros Pinheiro*

Artigos

Êntese – Uma R(E)volução **7** *Marcelo de Medeiros Pinheiro*

Fisiopatologia das entesopatias: aspectos mecânicos e inflamatórios (axial e periférico) **18** *André Marun Lyrio
Rodrigo Luppino*

Quadro clínico das entesopatias **21** *Cláudia Goldenstein Schainberg*
Parte 1 – Dactilite

Quadro clínico das entesopatias **25** *Cristiano Barbosa Campanholo*
Parte 2 – Entesite

Instrumentos para avaliação das entesites **28** *Rubens Bonfiglioli*

Diagnóstico diferencial das entesopatias **31** *Marcos Renato de Assis
Rodrigo de Oliveira*
Parte 1 – Entesopatias mecânicas

Diagnóstico diferencial das entesopatias **35** *Michel Alexandre Yazbek
Sônia Maria A. Anti Loduca Lima*
Parte 2 – Entesopatias de causas inflamatórias

Diagnóstico diferencial das entesopatias **39** *Ricardo Acayaba de Toledo
Cristiano Michelini Lupo*
Parte 3 – Doenças sistêmicas

Diagnóstico diferencial das entesopatias **44** *Marcelo de Medeiros Pinheiro
Thauana Luiza de Oliveira*
Parte 4 – Hiperostose esquelética idiopática difusa

Diagnóstico diferencial das entesopatias **55** *Fernanda Lima
Fabio Jennings*
Parte 5 – Entesopatias do atleta

Exames complementares das entesopatias <i>Parte 1 – Biomarcadores</i>	60	Sônia Maria A. Anti Loduca Lima Michel Alexandre Yazbek
Exames complementares das entesopatias <i>Parte 2 – Imagem: radiografia convencional</i>	65	Rodrigo Luppino Assad Célio Roberto Gonçalves Marcello Henrique Nogueira-Barbosa
Exames complementares das entesopatias <i>Parte 3 – Imagem: ultrassonografia</i>	70	Karine Rodrigues da Luz Karina Rossi Bonfiglioli
Exames complementares das entesopatias <i>Parte 4 – Imagem: ressonância magnética</i>	77	Bruno Cerretti Carneiro Marcello Henrique Nogueira-Barbosa Marcelo Astolfi Caetano Nico Flavio Duarte Silva
Tratamento das entesopatias <i>Parte 1 – Abordagem não farmacológica e reabilitação</i>	84	Fabio Jennings
Tratamento das entesopatias <i>Parte 2 – Tratamento medicamentoso</i>	87	Marcelo de Medeiros Pinheiro Cristiano Barbosa Campanholo Rodrigo Luppino Assad Percival Degrava Sampaio-Barros Carla Gonçalves Schahin Saad
Entesopatias na infância	94	Annelyse de Araújo Pereira Maria Teresa Terreri

Normas para publicação

Êntese – Uma R(E)volução

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.6>



Uma pequena notável e uma grande revolução na evolução da humanidade. Tendo a êntese e suas peculiaridades como mote principal da edição 4/2020 da *RPR*, trazemos uma deliciosa viagem pela história e pelos conceitos biomecânicos e aplicabilidade clínica das entesopatias e seu manejo no dia a dia do reumatologista.

Funcionando como polias, alavancas, amarras, pontos de ancoragem e de amortecimento para a dissipação do estresse, elas permitem a maior amplitude do movimento com conservação da energia e proteção da unidade articular durante as atividades da vida diária, como uma simples caminhada ou um abraço apertado.

A descrição das entesopatias acompanhando o envelhecimento do ser humano, bem como a íntima relação com o tipo de atividade manual executada e o seu papel como importante marcador da evolução, permitiram alcançarmos um novo conhecimento para a melhor compreensão das doenças relacionadas à êntese, um desafio diário enfrentado pelos clínicos do aparelho locomotor.

Considerando que a êntese é a região de transição entre dois componentes com propriedades mecânicas e estruturais totalmente diferentes, ela funciona como uma ponte transferindo a força da contração muscular, por meio do tendão para o osso. Assim, entender de onde vem, o que faz, quais as vias de sinalização envolvidas e como ela promove o movimento são aspectos fundamentais para melhor com-

preender as queixas dos pacientes e suas lesões. E, partindo da premissa da ausência de biomarcadores para discriminar quadros mecânicos de inflamatórios, o raciocínio clínico do reumatologista é o ponto alto para o mais adequado diagnóstico diferencial e tomada de decisão.

Imaginando o simbolismo da êntese com uma ponte que permite tocar ambos os lados e servir como propulsor para conquistarmos o mundo, para irmos de uma margem à outra, conectar, mediar, traduzir o sinal e alcançar um outro lugar, aproveito essa liberdade poética para apresentar uma outra poesia com a mais profunda admiração por essa pequena estrutura, de acordo com o colega Antonio Silaide Jr.

Além disso, é com grande alegria e honra que aceitei redigir um Editorial da *RPR* após quase uma década. Como editor por 10 anos do jornal oficial da SPR (2002-2012), tive a oportunidade de elaborar textos, capas e curiosidades das doenças reumáticas para o nosso associado. Sem dúvida, um grande presente!

Boa leitura!

MARCELO DE MEDEIROS PINHEIRO

Assistente-doutor, coordenador do Setor de Densitometria Óssea, preceptor do Ambulatório de Doenças Osteometabólicas e chefe do Setor de Espondiloartrites da Disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).
Coordenador da Comissão de Espondiloartrites da Sociedade Brasileira de Reumatologia e presidente da Sociedade Paulista de Reumatologia
E-mail para contato: mpinheiro@uol.com.br



Jr.antoniosilaide Ode à êntese:
Ó êntese, por que sois tão complexa?
Desejo um dia compreender teus mais
recônditos segredos.
Ó êntese, és tão pequena e tão notável,
sacrilégios dos espondilíticos e fascínio dos
reumatologistas.

ANTONIO SILAIDE JR.
Postagem: 20 set. 2018

Êntese – Uma R(E)volução

Marcelo de Medeiros Pinheiro¹

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.7-17>



Resumo A descoberta da pequena notável, a êntese, em 1971, causou uma complexa revolução na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos com as espondiloartrites, bem como com outras entesopatias não inflamatórias, permitindo avanços no diagnóstico precoce e no tratamento mais personalizado desses indivíduos. Além disso, ela está relacionada com a evolução da humanidade em uma perspectiva histórica e bioarqueológica. Na prática clínica do reumatologista, as entesopatias são muito frequentes e ocasionam dor, prejuízo funcional e da qualidade de vida dos pacientes acometidos. No entanto, é um grande desafio diferenciar causas mecânicas de inflamatórias e o nosso papel é definir qual das estruturas da unidade articular, peri ou extra-articular que está sendo acometida, por meio de anamnese, exame físico detalhado e adequado raciocínio clínico, uma vez que não dispomos de biomarcadores, exames de imagem ou de análise tecidual que consigam diferenciá-los sem o adequado contexto clínico.

Unitermos Êntese. Entesopatias. História. Conceito. Epidemiologia. Fisiopatologia.

CONCEITO E PERSPECTIVA HISTÓRICA

A êntese é uma pequena estrutura que serve como ponto de inserção de diversos componentes musculotendíneos, incluindo tendão, ligamentos e cápsula articular, ao osso (Figura 1), com intensa e complexa relação anatômica e funcional com todos os tecidos circunjacentes. Tem natureza avascular, desempenho multifuncional (Figura 2) e é altamente inervada, justificando os poucos achados inflamatórios ao exame físico em casos de entesopatias/entesite. No entanto, é bastante dolorosa à palpação local, tornando o diferencial entre causas mecânicas e inflamatórias ou concomitância entre ambas como um dos grandes desafios na prática clínica. A nutrição ocorre de forma passiva e por meio da embebição no tecido sinovial e bursas circunvizinhas. Em casos de dano crônico e recorrente, pode haver invasão vascular e neovascularização do tecido ósseo em direção à êntese¹⁻⁴.

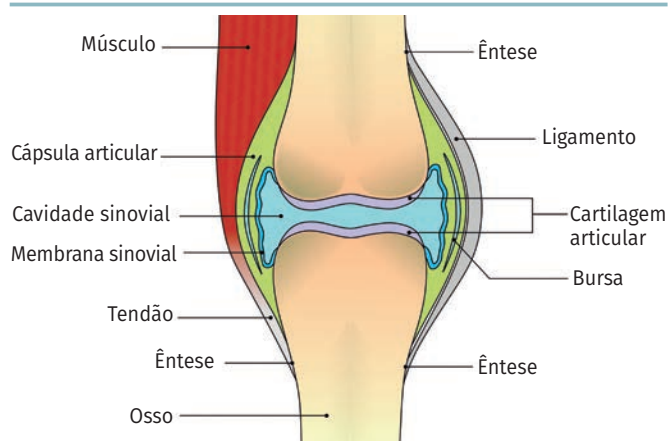


FIGURA 1 A êntese e as interações com as estruturas da unidade articular.

Ilustração: Francisco Irochima Pinheiro.

1. Assistente-doutor, coordenador do Setor de Densitometria Óssea, preceptor do Ambulatório de Doenças Osteometabólicas e chefe do Setor de Espondiloartrites da Disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp), São Paulo-SP. Coordenador da Comissão de Espondiloartrites da Sociedade Brasileira de Reumatologia e presidente da Sociedade Paulista de Reumatologia.

Correspondência: Dr. Marcelo de Medeiros Pinheiro, e-mail: mpinheiro@uol.com.br.

Ilustrações: Dr. Francisco Irochima Pinheiro, médico e ilustrador científico. Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do

Norte (UFRN). Professor da Disciplina de Oftalmologia (UFRN). Professor da pós-graduação em Biotecnologia da Universidade Potiguar (UnP).

Como citar este artigo: Pinheiro MM. Êntese – Uma R(E)volução. Rev Paul Reumatol. 2020 out-dez;19(4):7-17. DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.7-17>.

O autor não contou com apoio financeiro.

O autor declara não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

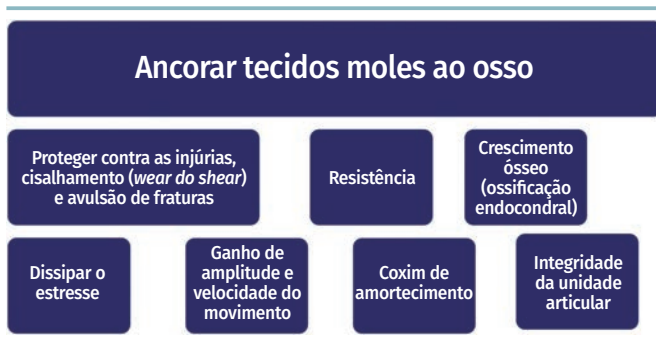


FIGURA 2 Funções da êntese.

Com 50 anos de sua primeira descrição, sua complexidade aumenta a cada nova descoberta. Em 1971, Ball a descreveu como uma estrutura mais relacionada com o próprio tendão e a relacionou com o contexto inflamatório das artrites crônicas ao longo das décadas de 1970 e 1980⁵⁻⁷. Entre 1983 e 1986, Benjamim, Evans, Copp e Resnick agregaram a participação do tecido sinovial ao conceito e descreveram o substrato anatômico e radiográfico das doenças que acometiam as ênteses^{4,8-10}. Em 2004, novas propriedades foram incorporadas à pequena notável, sobretudo a definição de um órgão funcional e o provável sítio inflamatório primário das espondiloartrites¹¹⁻¹⁷. A partir de 2007, sua relação com outras estruturas a tornaram o complexo ênteso-sinovial, com interação com toda a unidade articular, incluindo bursas, tecido gorduroso (gordura de Kager, Hoffa e retrocalcaneana), bem como o tecido neuronal periarticular¹⁸⁻²⁰.

Mais recentemente, os estudos de antropologia e de bioarqueologia têm mostrado que a êntese é um melhor marcador da evolução das espécies do que o próprio osso, uma vez que apresenta maior taxa de conservação com o passar do tempo e, por meio da análise da geometria da área transversal de cada uma delas, foi possível inferir sobre as principais atividades executadas em várias fases da história do homem (Figura 3)²¹.

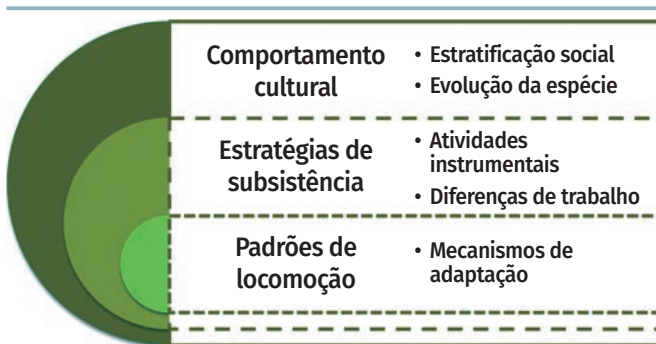


FIGURA 3 Inferências a partir da êntese, de acordo com os estudos de bioarqueologia e antropologia¹⁸⁻²⁰.

Comparando diversas ocupações de trabalho, Villote *et al.* demonstraram incremento da frequência de entesopatias com o avançar da idade em populações europeias (Inglaterra, Itália e Portugal) do século XVII ao século XX (1898-1937), bem como a íntima relação com o tipo de atividade manual executada, sugerindo seu papel como importante marcador de estresse ocupacional²¹.

Além disso, estudando esqueletos de diversos períodos da história, incluindo épocas pré-históricas (Paleolítico, Neolítico, Idade do Ferro), mas também medievais e modernas, em países dos Hemisférios Norte e Sul, os arqueólogos conseguiram demonstrar que a área transversal geométrica da êntese tem apresentado incremento ao longo do tempo, independente do sexo e do tipo de êntese (fibrosa ou de fibrocartilagem) e que as estratégias de subsistência (agricultura, caçador-coletador, revolução industrial) desempenharam papel relevante nesses mecanismos de adaptação da espécie (Figura 4). No entanto, é importante considerar algumas limitações e ponderações desses estudos, como a adequação para a carga de trabalho, dieta, herança genética, aumento progressivo da estatura, peso e complexificação física, bem como expectativa de vida e aspectos relacionados com intempéries climáticas (temperado vs. equatorial, por exemplo) de cada época, e que poderiam proporcionar alterações biomecânicas na área da êntese, mas também na própria articulação e estruturas ósseas e miotendíneas^{18,22-26}.

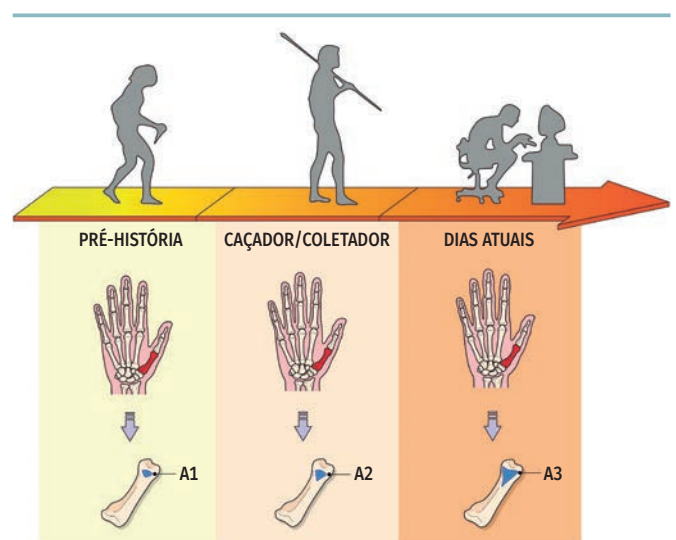


FIGURA 4 Evolução do homem e o incremento da área transversal das ênteses, em homens e mulheres, de acordo com as eras do tempo¹⁸⁻²⁰.

Ilustração: Francisco Irochima Pinheiro.

ANÁLISE ORGANIZACIONAL E MICROESTRUTURAL

Antes da zona de transição e da inserção propriamente dita, os componentes moles (tendões e ligamentos) são constituídos por fibras primárias e secundárias de colágeno, com o epitendão em sua porção mais externa e ampla dos maiores feixes, e o endotendão em cada feixe interno das fibras e fibrilas (Figura 5).

Embora a êntese tenha uma fácil definição e compreensão, como ponto de inserção, ancoragem ou de transição entre os tecidos moles e os tecidos duros, ela não é diretamente observável nem a olho nu nem por meio de exames complementares de imagem, uma vez que essa localização ou margem de transição é microscópica. Ambos os aspectos tornam a avaliação clínica, por imagem ou histopatológica ainda mais desafiadora, pois os achados são, muitas vezes, indiretos ou decorrentes da remodelação óssea da inserção na cortical óssea. A principal analogia

que se faz é com a raiz de uma árvore, onde o caule seria o “tendão”, as raízes externas seriam o ponto de ancoragem, e a êntese propriamente dita seria o que está dentro do solo (ou entremeada dentro da cortical óssea) (Figura 6) e, portanto, inacessíveis às metodologias não invasivas vigentes. O cabo do fio (“tendão”) do aparelho de televisão também pode ser outro exercício de aprendizado a ser feito, no qual o *plug* da tomada e o conteúdo elétrico dentro da parede funcionariam como o ponto de inserção e a êntese propriamente ditas, respectivamente.

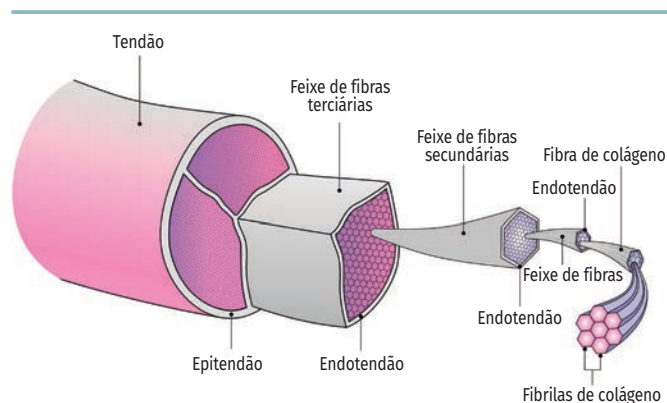


FIGURA 5 Estrutura das fibras e fibrilas que compõem o tendão.

Ilustração: Francisco Irochima Pinheiro.

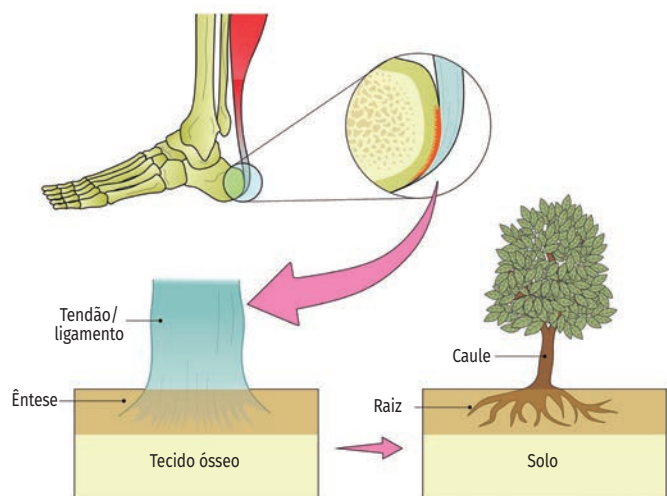


FIGURA 6 Analogia estrutural da êntese.

Ilustração: Francisco Irochima Pinheiro.

Didaticamente, a êntese pode ser dividida em três tipos principais (Quadro 1)^{20,27,28}. A êntese fibrosa (EF), anteriormente chamada de êntese periosteal ou direta, está mais relacionada com o perióstio da região das metáfises e/ou diáfise de ossos longos, onde as partes moles ancoram no tecido ósseo e é constituída, apenas, por duas zonas. Tem a função de garantir a adesão do tendão, por meio da inserção direta ao osso ou via perióstio, mas com limites não muito bem demarcados, de aparência rugosa e constituída por camadas espessas de osso cortical. Com isso, elas

têm maior poder de sustentação, bem como dissipar e transferir a força da contração muscular para o osso (*stress* vs. *strain*), como ocorre com a inserção do deltoide, peitoral maior e pronador redondo. Quando ocorre o dano, a remodelação óssea local se dá por meio da ativação de vias de sinalização de ossificação intramembranosa.

Por outro lado, as ênteses de fibrocartilagem (FC), previamente conhecidas como condrais ou indiretas, são constituídas por camadas mais finas de osso cortical e se localizam nas proeminências de epífises de ossos longos. Caracteriza-se pela inserção em pequenas regiões, com específicas localizações, permitindo movimentos mais precisos, finos e elaborados e com maior capacidade de deformação e alavanca. Possuem margens bem definidas e demarcadas, com camadas mais finas e delicadas de osso cortical e com inserção suave, devido à mediação de duas camadas de fibrocartilagem entre o tecido totalmente mole e o tecido totalmente duro, que é chamado de *tidemark* ou “marca deixada pela maré”. Sendo uma êntese mais complexa, é constituída por 4 zonas e quando ocorre dano, atrito ou injúria, as vias de sinalização de ossificação endocondral podem ser ativadas (Figura 7).

De modo interessante, o revestimento das ênteses muda com o avançar da idade^{2,12}. Nas sacroilíacas, por exemplo, crianças e adolescentes têm um predomínio de revestimento hialino, que se modifica na vida adulta para uma preponderância de fibrocartilagem, sobretudo nos 2/3 inferiores da porção anterior. E, após 50 anos, ocorre uma nova modificação para cartilagem hialina (Figura 8). Esse conhecimento, talvez, possa explicar alguns achados topográficos que observamos nos exames de imagem de ressonância magnética nas EpA axiais.

Embriologicamente, é derivada de um conjunto de diversas células de origem mesenquimal e com grande potencial de diferenciação de tecido altamente especializado, sobretudo fibroblastos, tenócitos, condrócitos e células ósseas, que respondem a diversos fatores de crescimento, incluindo BMP-4, SOX-9 e *scleraxis*. Um achado interessante é como se dá a formação da êntese na vida intrauterina, pois há um movimento mesenquimal bidirecional (do osso para o músculo e do músculo para o osso) do tendão até o osso e cada uma tem um ponto de ancoragem, variando de acordo com a angulação da inserção, além de diversos fatores e potencial individual de crescimento geneticamente determinados^{2,29,31}. Sendo assim, diversos determinantes genéticos estão relacionados com o desenvolvimento da êntese, sobretudo com relação ao pico de aquisição das duas estruturas de interface, o osso e o músculo. No entanto, a modulação ambiental também deve existir, de acordo com os estudos da bioarqueologia¹⁸⁻²⁰.

Do ponto de vista bioquímico, a êntese é constituída predominantemente por matriz extracelular (80%), dos quais 70% de água e 30% de colágeno (tipos I, II, III, X, XI e proteoglicanos, em diferentes proporções e dependentes da topografia e função) e tem conteúdo celular de aproximadamente 20% (fibroblastos, condrócitos, osteoblastos, tenócitos)³²⁻³⁵.

Os tenócitos são células de origem mesenquimal, derivadas de fibroblastos pluripotentes com potencial condrogênico e osteogênico, dependendo da proporção de fatores de crescimento e modulação do SOX-9, *scleraxis*, TGF-B, Tgfr1, Ihh, PTHrP e RunX2, bem como do estímulo mecânico e interação com células da resposta

QUADRO 1 Tipos de ênteses.

FIBROSA	FIBROCARILAGEM	MISTA
<ul style="list-style-type: none"> • Periósteo • Metáfise ou diáfise • Ossos longos • Duas zonas • Ex.: deltoide (tuberosidade mediodiafisária úmero) 	<ul style="list-style-type: none"> • Condral (placas de crescimento) • Epífise ou proeminências ósseas • Ossos longos • Quatro zonas • Mais comuns (polias/âncoras) • Ex.: SI, CV, tendão de calcâneo, supraespinhal (tuberosidade maior úmero) 	<ul style="list-style-type: none"> • Condroperiósteo • Qualquer • Ossos longos • Raras • Ex.: tarso e carpo

Fonte: Benjamin M, Kumai T, Milz S, Boszczyk BM, Boszczyk AA, Ralphs JR. The skeletal attachment of tendons – tendon “entheses”. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2002 Dec;133(4):931-45. [https://doi.org/10.1016/S1095-6433\(02\)00138-1](https://doi.org/10.1016/S1095-6433(02)00138-1).
 Referências adicionais: McGonagle D, Lories RJU, Tan AL, Benjamin M. The concept of a “synovio-enthesial complex” and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug;56(8):2482-91. <https://doi.org/10.1002/art.22758>^{20,28}.

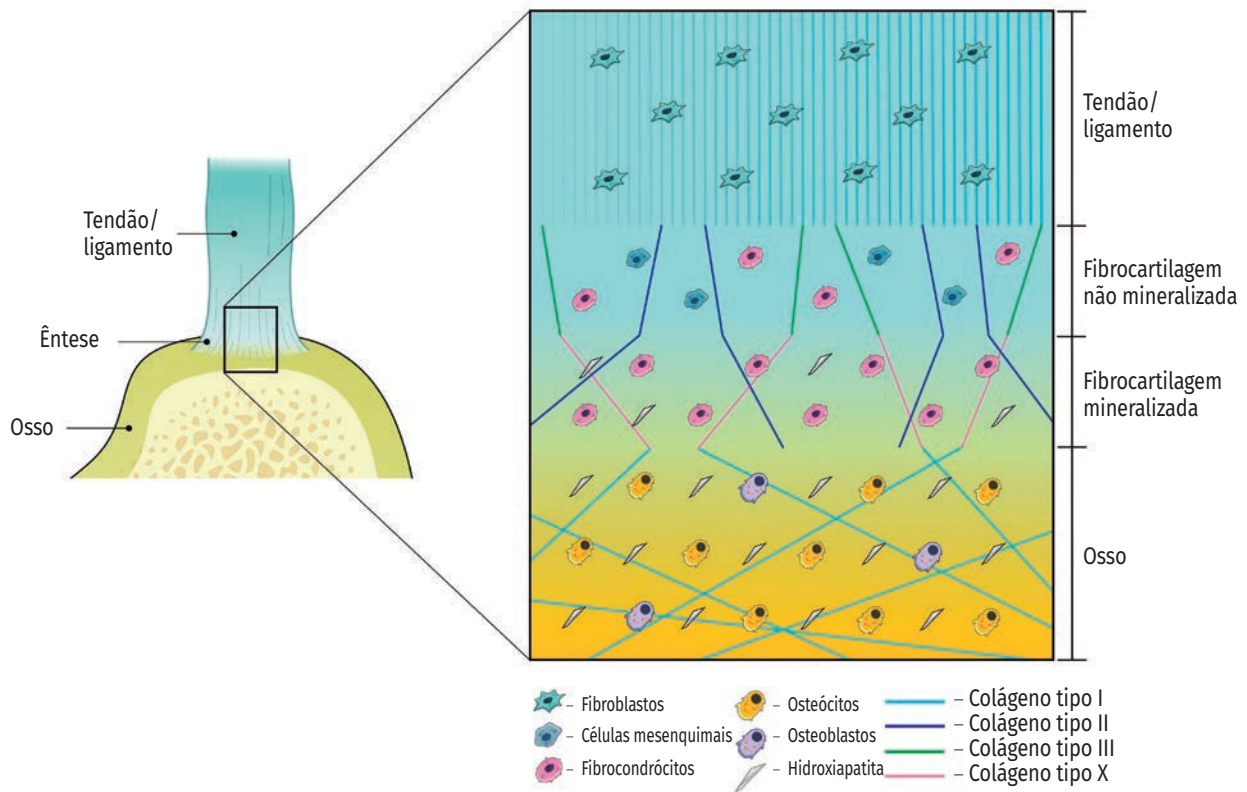


FIGURA 7 Êntese de fibrocartilagem e suas quatro zonas.
 Ilustração: Francisco Irochima Pinheiro.

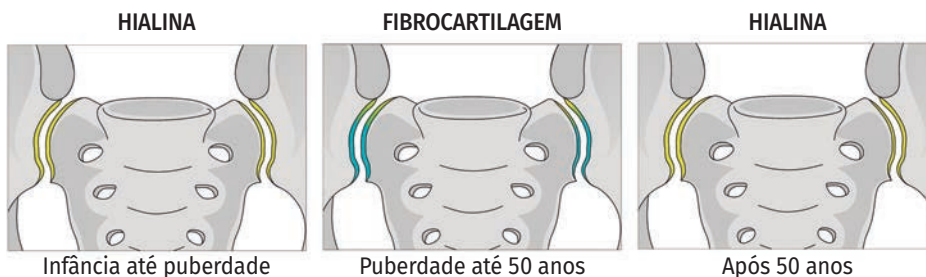


FIGURA 8
 Revestimento das articulações sacroilíacas e o envelhecimento.
 Ilustração: Francisco Irochima Pinheiro.

imune, sobretudo aquelas relacionadas com a imunidade inata e as vias de sinalização Th17, que podem ser diferentes se axiais ou periféricas. Mais recentemente, foram descritas as células residentes da êntese, que estão relacionadas com as células linfoides inatas tipo 3 e possuem diversas características bem peculiares, como ilustradas nas Figuras 9 e 10³⁶⁻⁴¹.

Outros componentes extra-articulares, particularmente o tecido adiposo proximal à êntese (*fat pad*), têm sido relacionados com a fisiopatologia das entesopatias^{42,43}. A gordura da região periarticular desempenha diversos papéis que a tornam crucial para a adequada fisiologia do tecido musculoesquelético, incluindo inervação própria, funcionamento como tecido de sustentação, participação como fonte de células para reparo e auxílio na dissipação do estresse e propriocepção. Importante ressaltar que a gordura perienteseal, tais como a gordura de Kager e de Hoffa (Figura 11A e 11B), estão associadas com entesopatias de duas articulações muito frequentemente encontradas na prática diária (tornozelo e joelho, respectivamente).

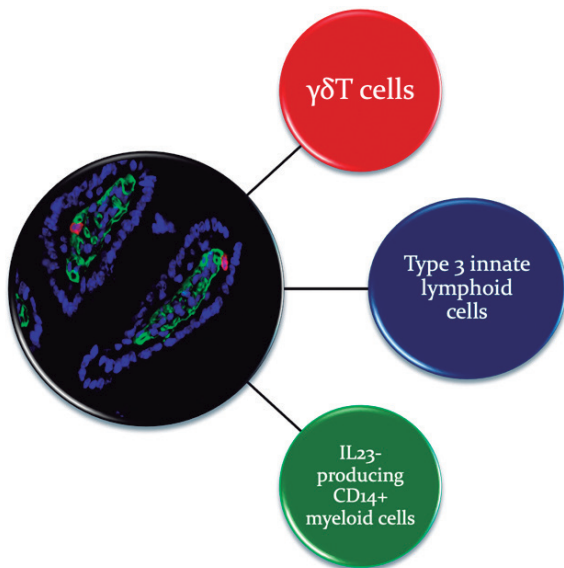


FIGURA 9 Células imunes inatas tipo 3 – célula residente da êntese⁴¹.

De modo interessante, esse tecido adiposo é geneticamente determinado e não se associa à gordura subcutânea e nem se modifica com as variações do peso corporal, sugerindo um papel estrutural *per se*. Considerando a grande área que essa gordura ocupa dentro da articulação, estudos mais recentes têm tentado mostrar seu real papel na fisiopatologia das entesopatias e da osteoartrite^{44,45}.

BIOMECÂNICA E O MECANOSTATO

Com o propósito de dissipar o estresse mecânico da contração muscular, a êntese permite que a força gerada pelo músculo, em alguma atividade, não seja transferida diretamente para o osso. Assim, ocorre uma atenuação da energia entre esses dois compartimentos com propriedades estruturais totalmente diferentes, impedindo assim um dano maior se houvesse transmissão brusca do tecido mole para o tecido duro. Do contrário, poderia haver fratura do calcâneo (com ou sem avulsão) após a contração da panturrilha durante uma corrida, por exemplo^{42,22,26,29,46}.

Desse modo, a êntese funciona como um mecanostato, obedecendo às leis de Wolff e Frost, por meio de canalículos com receptores sensor de carga, onde forças de tensão e compressão criam potenciais elétricos em pontos de maior estresse, à semelhança do osso. No entanto, com um módulo elástico 10 vezes maior e maior proporção de elastina, proporcionando a ancoragem do tendão, transferência da carga e dissipação do estresse sem causar dano ao osso e promovendo a interface entre força e função para garantir a competência mecânica das unidades musculoesqueléticas⁴⁷⁻⁴⁹.

Diversos mecanismos de adaptação ao ambiente e à carga aplicada estão envolvidos nessa interface. Descrita no século XIX, a lei de Wolff explica a capacidade de adaptação e as mudanças estruturais que podem ocorrer, de acordo com a carga mecânica aplicada (magnitude e frequência do estímulo ou *stress*), mas também da capacidade do material em responder a ela (*strain* e *strength*). Mais recentemente, o papel do osteócito e o poder e a forma como o reparo do dano é feito também estão envolvidos na expressão clínica dos desfechos. Sabe-se que pacientes com EpA podem apresentar problemas de reparo e incremento da remodelação óssea dos sítios da êntese, possibilitando o estímulo para a neoformação óssea exagerada⁵⁰⁻⁵².

Células Imunes Inatas Residentes

- Origem: pele, intestino
- Migração para êntese (longa permanência)
- Respondem Th17 (fonte e expressão)
- Memória
- Não recirculam no sangue periférico
- Sensor de alarme para detectar patógenos e outros distúrbios da resposta imune (estresse mecânico?)
- Elevada plasticidade
- Mobilização, se necessária
- Células efectoras, sem exaustão

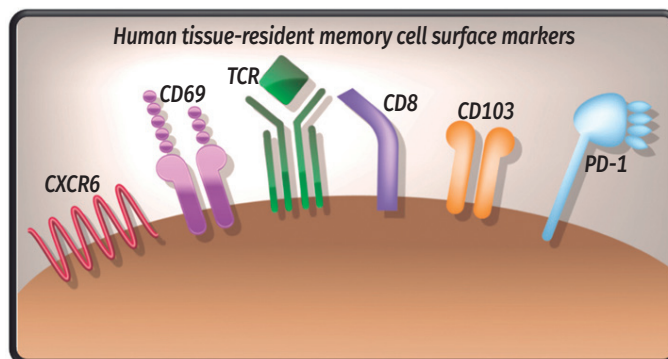


FIGURA 10

Célula residente da êntese⁴¹.

CXCR6: quimiocina de célula T efectora e NK; CD69: produto lectina e marcador de ativação precoce de célula-tronco e NK; CD8: citotóxico; CD103: marcador de célula dendrítica; PD-1: marcador de morte programada.

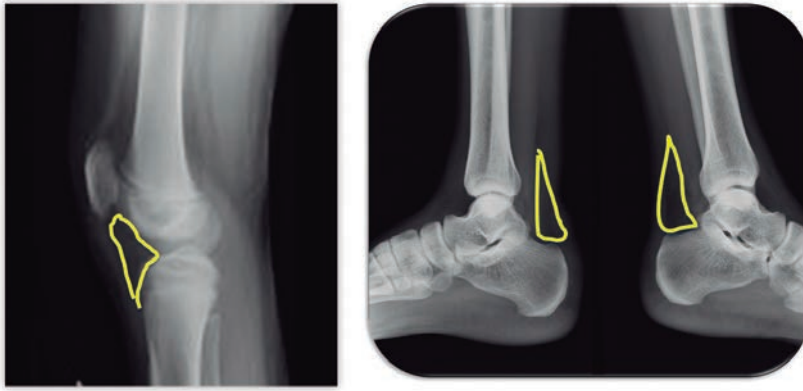


FIGURA 11A

Gordura de Hoffa e Kager e a complexa interação com o tendão patelar, tendão de Aquiles e fâscia plantar, em radiografia.

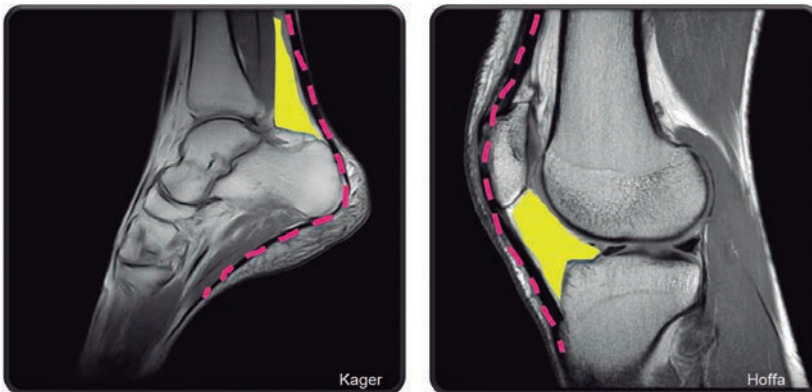


FIGURA 11B

Gordura de Hoffa e Kager e o sistema de polias do tornozelo e joelho em imagem de ressonância magnética.

Existem três tipos de carga que podem acometer e modular os tendões, ligamentos e, por conseguinte, a êntese. São eles, a força de tensão (quando esticado ou alongado ao longo do seu comprimento), compressão (quando o tecido resiste ao ser separado) e a tensão de cisalhamento (*shear strain*) (quando tecidos adjacentes deslizam uns sobre os outros em direções opostas, como o tendão na bainha sinovial). Esse estresse é mais elevado na êntese e em locais onde o tendão ancora nas protuberâncias ósseas, tais como o que ocorre entre o tendão do tibial posterior e o maléolo medial. Sabe-se que a combinação de força tênsil e de compressão representam o mais alto risco de dano para a patologia tendínea. Por outro lado, os tendões de Aquiles, adutor longo e fibulares são mais susceptíveis às forças de compressão e tendinopatia⁵³.

Considerando que a êntese é a região de transição entre dois componentes com propriedades mecânicas e estruturais totalmente diferentes, ela permanece como um dos pontos de maior estresse da unidade articular, pois transfere a força da contração muscular, por meio do tendão (tecido mole), para o osso (tecido duro). Sendo assim, a relação entre o *stress* e o *strain* é fundamental para garantir a acomodação da carga e a resposta do tecido mesmo em atividades habituais. No entanto, é importante ressaltar que o limiar de ruptura e dano por acúmulo de microtraumas depende também de mecanismos alternativos entre as estruturas (Figura 12A), funcionando como um sistema de polias (Figura 12B).

Diante do dano da êntese, ocorre remodelamento local do perióstio (aposição periosteal), promovendo aparência rugosa do ponto de inserção em dimensões proporcionais à capacidade individual de resposta do osso quando a competência mecânica é perdida. No entanto, se houver persistência do acúmulo do estresse na porção intracortical de ossos longos, alguns sítios de remodelação óssea com neoformação podem também ocorrer ao longo do envelope do perióstio concomitante à reabsorção do endóstio, corroborando a teoria do mecanostato na interface. Sendo assim, a êntese é um ponto de atrito e reparo constante e, por conseguinte, alvo de lesão, regeneração e degeneração permanentes.

Além disso, o estresse mecânico tem sido implicado com a formação do entesófito e erosão propriamente ditos, ressaltando o papel do mecanossensor nos pontos de carga em pacientes com EpA, como no primeiro cuneiforme (inserção do tendão do tibial anterior), cuboide e tendão de Aquiles (tuberosidade do calcâneo), sugerindo um triângulo podal de carga mecânica⁵⁴.

Do ponto de vista mecânico, a hipótese do colágeno mole (*soft collagen*) na distribuição dessas forças tenta explicar a maior frequência de tendinopatias/entesopatias em pacientes com frouxidão ligamentar ou condições de hiper mobilidade, bem como a associação de diversas situações clínicas em pacientes com EpA, como o acometimento da válvula ileocecal (colite) e a raiz da aorta (aortite). De acordo com ela, alguns sítios com maior flexibilidade seriam mais susceptíveis ao dano do

que outras, juntamente com o estresse de cisalhamento (*shear stress*). No entanto, vale a pena ressaltar que outros fatores também estão envolvidos, como a microbiota, disbiose, susceptibilidade genética, entre outros.

A modulação do HLA-B27 também parece desempenhar relevante papel na biomecânica das entesites em pacientes com EpAs, particularmente relacionada com o processo de reparo^{55,56}. Quando comparado com indivíduos saudáveis, pacientes com espondilite anquilosante (EA) parecem apresentar uma menor zona de segurança (*goldilocks zone* ou limiar) quando submetidos ao estímulo mecânico, sugerindo um paradoxo biomecânico e com maior risco e susceptibilidade ao dano, tanto em situações de desuso como naquelas de excesso de carga (*overuse*). Como em todos os sistemas biológicos, músculos, tendões, ligamentos, tecido ósseo e enteseal remodelam em resposta à demanda física e são reparados em seguida, por meio de mecanismos de adaptação. No entanto, o tempo necessário difere entre cada um desses tecidos, sendo primeiro no músculo e osso e, mais tardiamente, no tendão. Embora com vias de sinalização ainda não completamente conhecidas, o processo de reparo parece estar alterado em pacientes com EpA, tais como expressão aumentada na deposição de densidade de colágeno, estímulo de vias de neoformação óssea e modificações da resistência e elasticidade da êntese. Assim, nem todos os tendões e suas respectivas ênteses remodelam da mesma forma e ao mesmo tempo, mas dependem de várias características locais, tais como adaptações, peculiaridades anatômicas e funcionais (mobilidade articular, carga, forças aplicadas), e algumas são mais vulneráveis à injúria, sobretudo aqueles com maior impacto.

Uma outra evidência do papel do estresse mecânico modulando os achados inflamatórios e de neoformação óssea em pacientes geneticamente susceptíveis para as EpAs tem sido postulada por Watah *et al.*^{46,55-57}. Sendo assim, crianças e adolescentes teriam o acúmulo do microdano tecidual mais em membros inferiores e aqueles com a presença de HLA-B27 apresentariam excessivo reparo, justificando o quadro clínico de artrite e entesite, diferentemente dos saudáveis que possuem uma resposta efetiva e limitada. Em adultos, o acúmulo do dano ocorreria

em outro ponto de maior impacto, como as sacroilíacas, e a sacroilíte crônica seria a expressão do excessivo e não limitado reparo ósseo. O HLA-B27 e o maior tempo de duração de doença também se associaram à presença de entesite, avaliada pelo MASEI, em mais de 200 pacientes com artrite psoriásica⁵⁸.

Assim, o conjunto dessa estrutura biomecânica organizacional e microestrutural permite a interação entre todo o aparato miotendíneo e ósseo, tornando-os funcionais e capazes de executar os movimentos com maior amplitude e conservação de energia, bem como minimização do impacto e proteção ao dano (polias e alavancas) da unidade articular⁵⁹⁻⁶².

Por outro lado, é importante ressaltar outros aspectos relacionados com a fisiopatologia da entesite nas espondiloartrites (Figura 13A)⁶³. Embora esse conceito tenha cunho teórico, ele tem aplicabilidade clínica direta tanto no diagnóstico, uma vez que os principais achados podem ser evidenciados em exames de imagem (Figura 13B), como nas estratégias terapêuticas na prática clínica, incluindo a abordagem não medicamentosa (qual seria a melhor forma de reabilitar, uma vez que a dor ocasiona redução dos exercícios e a impossibilidade de fazê-los ocasiona mais dor) e o arsenal farmacológico disponível atualmente, como bloqueadores do TNF, IL17, IL23 e inibidores das JAKs^{34,39,64,65}.

CLASSIFICAÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

As doenças da êntese, denominadas entesopatias, são motivo frequente de consulta ao reumatologista e podem ter várias causas (Figura 14), sobretudo mecânicas ou relacionadas com trauma por atividades da vida diária, mas também inflamatórias (espondiloartrites, artrite idiopática juvenil, microcristalinas, polimialgia reumática) ou associadas a doenças sistêmicas (diabetes *mellitus*, síndrome metabólica, doença renal crônica, doença celíaca, febre familiar do Mediterrâneo, hipoparatiroidismo primário, hemocromatose, ocrnose), infecções (tuberculose, gonocócica), síndromes de hiper mobilidade (Ehlers-Danlos), medicações (quinolonas, retinoicos) e ao envelhecimento propriamente dito (DISH, osteoartrite)^{60,66}.

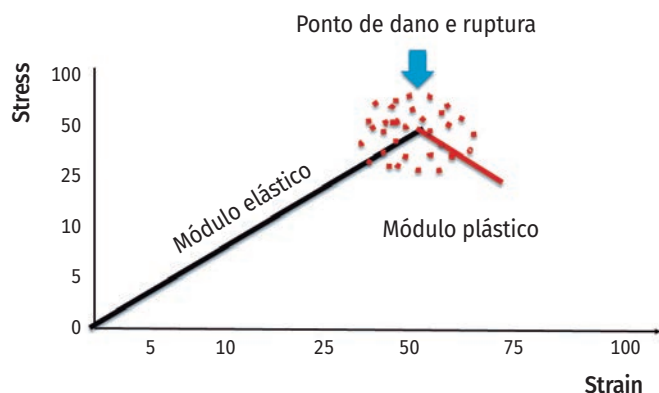


FIGURA 12A O mecânóstico e o módulo de elasticidade.

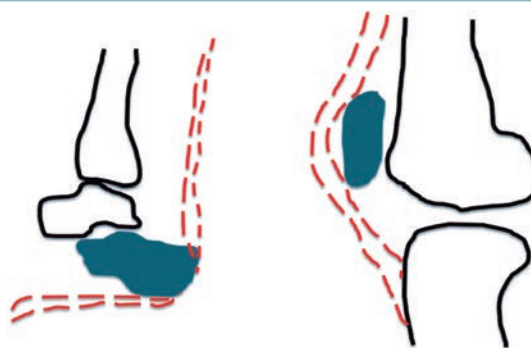


FIGURA 12B O sistema de polias dos tendões e ligamentos nas articulações do joelho e tornozelo e a relação com os pontos de inserção, atrito, dano e reparo.

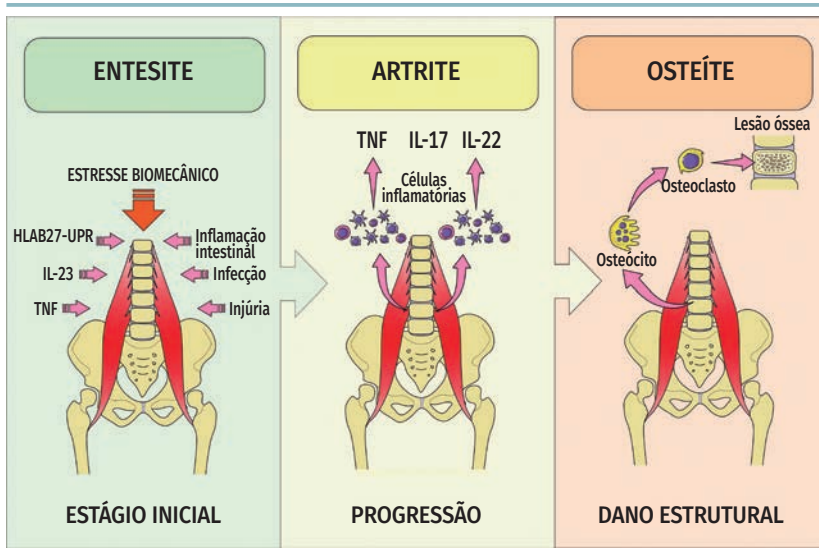
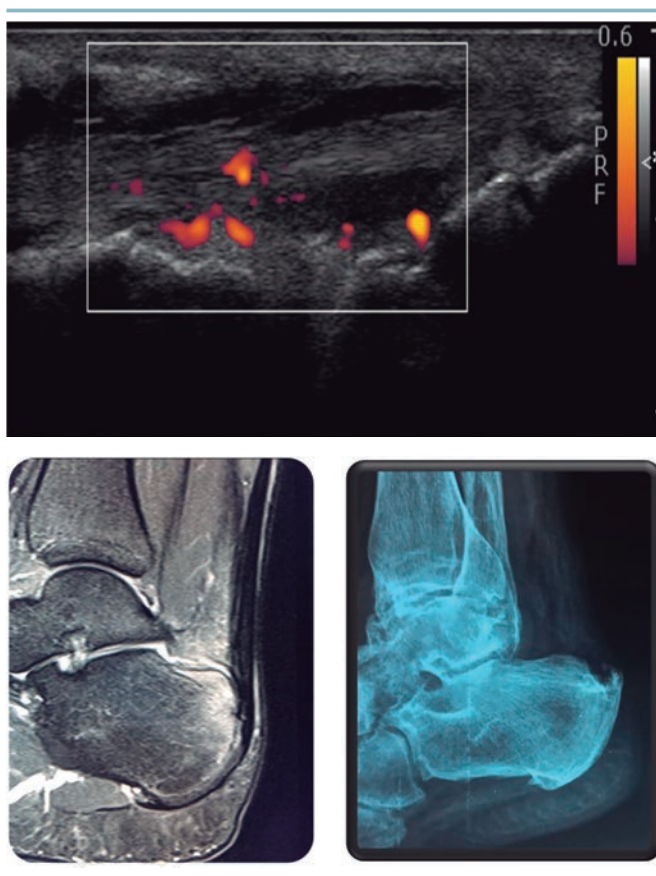


FIGURA 13A

Aspectos fisiopatológicos envolvidos com a entesite, artrite e osteíte nas espondiloartrites⁶³. Ilustração: Francisco Irochima Pinheiro.



Entesite e sinovite observadas ao ultrassom de calcâneo

Osteíte: edema medular ósseo e entesófito, observados à ressonância magnética e radiografia simples de calcâneo, respectivamente

FIGURA 13B

Aspectos fisiopatológicos envolvidos com a entesite, artrite e osteíte nas espondiloartrites e seus respectivos achados de imagem.

As entesopatias, sobretudo as entesites relacionadas com EpAs, causam piores desfechos clínicos, incluindo escore de dor, desempenho laboral, qualidade de vida e limitações funcionais. Pacientes com artrite psoriásica e entesite/dactilite têm 2 a 3 vezes menor probabilidade de atingir a mínima atividade de doença. Outro problema é a heterogeneidade da definição clínica do que é entesite, que ocasiona atraso do diagnóstico e perda de oportunidade de tratamento. Além disso, diversos fato-

res de confusão precisam ser considerados para a elucidação do diagnóstico diferencial, tais como obesidade, envelhecimento, atividade física, comorbidades, fibromialgia, tipo de esporte e exercício físico em atletas. Considerando a ausência de biomarcadores e de achados de imagem com acurácia suficiente para diferenciar causas mecânicas e inflamatórias, o desafio ainda é maior na prática clínica do reumatologista e exige um aguçado raciocínio clínico^{60,67}.

Um dado interessante é que o envolvimento periférico pode ocorrer em considerável proporção de pacientes com EpA axiais (entesite: 15-30%; artrite:25-30%; dactilite: 5-6%), de acordo com uma metanálise de 8 estudos clínicos envolvendo 2.236 pacientes com EA e 1.242 com EpA axial não radiográfica, bem como naqueles com menos de cinco anos de doença^{68,69}.

Em pacientes com manifestações extra-articulares relacionadas com EpAs, a prevalência também é variável (25-50%), dependendo de diversos aspectos clínicos, particularmente relacionados com a seleção da amostra e o critério usado para

definição do desfecho (Quadro 2)⁷⁰⁻⁷². Por outro lado, essa prevalência é maior (24-83%, com média de 50%) em pacientes com artrite psoriásica selecionados para ensaios clínicos de imunobiológicos, independentemente da classe terapêutica⁷³.

No Brasil, as entesites têm impacto significativo em pacientes com EpA, com prevalência global em 54% dos pacientes e piores escores do BASDAI e ASQoL, de acordo com os dados do RBE (Registro Brasileiro de Espondiloartrites). Além disso, a entesite foi a manifestação inicial em cerca de 25% dos mais de 1.500 pacientes incluídos e houve predominância entesítica em 6% deles^{74,75}.



FIGURA 14
Classificação das entesopatias⁶⁶.

QUADRO 2 Prevalência de entesite, artrite e dactilite em pacientes com manifestações extra-articulares relacionadas com as espondiloartrites.

	ARTRITE	ENTESITE	DACTILITE	PECULIARIDADES
Artrite psoriásica	51%	27%	15%	CORRONA study N = 1.567 7% dactilite + entesite
Doenças inflamatórias intestinais	13%	1-54%	0-6%	RS&MA 71 estudos N = 20.261 EpA = 13%
Uveíte anterior recorrente	4%	30%	0%	N = 50 EpA axial = 40% (Rx = 22%; não Rx = 18%)

RS: revisão sistemática; MA: metanálise; EpA: espondiloartrite; Rx: radiográfica.

Fontes:

Mease PJ, Karki C, Palmer JB, Etzel CJ, Kavanaugh A, Ritchlin CT, et al. Clinical Characteristics, Disease Activity, and Patient-Reported Outcomes in Psoriatic Arthritis Patients With Dactylitis or Enthesitis: Results From the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2017 Nov;69(11):1692-9. <https://doi.org/10.1002/acr.23249>.

Karremans MC, Luime JJ, Hazes JMW, Weel AEAM. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017 May;11(5):631-42. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw199>.

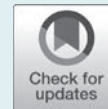
Oliveira TL, Maksymowych WP, Lambert RGW, Muccioli C, Fernandes ARC, Pinheiro MM. Sacroiliac Joint Magnetic Resonance Imaging in Asymptomatic Patients with Recurrent Acute Anterior Uveitis: A Proof-of-concept Study. *J Rheumatol*. 2017 Dec;44(12):1833-40. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170036>.

Referências

1. Thomopoulos S, Genin GM, Galatz LM. The development and morphogenesis of the tendon-to-bone insertion - What development can teach us about healing. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2010;10(1):35-45.
2. Zelzer E, Blütz E, Killian ML, Thomopoulos S. Tendon-to-bone attachment: From development to maturity. *Birth Defects Res Part C - Embryo Today Rev*. 2014;102(1):101-12. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21056>.
3. Schwartz AG, Pasteris JD, Genin GM, Daulton TL, Thomopoulos S. Mineral Distributions at the Developing Tendon Enthesis. *PLoS One*. 2012;7(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048630>.
4. Resnick D, Niwayama G. Entheses and enthesopathy. Anatomical, pathological, and radiological correlation. *Radiology*. 1983 Jan;146(1):1-9. <https://doi.org/10.1148/radiology.146.1.6849029>.
5. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1971;30(3):213-23. <https://doi.org/10.1136/ard.30.3.213>.
6. Ball J. Articular pathology of ankylosing spondylitis. *Clin Orthop Relat Res*. 1979 Sep;(143):30-7. <https://doi.org/10.1097/00003086-197909000-00005>.
7. Ball J. The enthesopathy of ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol*. 1983 Nov;22(4 Suppl 2):25-8. https://doi.org/10.1093/rheumatology/XXII.suppl_2.25.
8. McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol*. 1999 Jul;11(4):244-50. <https://doi.org/10.1097/00002281-199907000-00004>.
9. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet (London, England)*. 1998 Oct;352(9134):1137-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)12004-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)12004-9).
10. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Hawkey P, Henshaw K, et al. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jun;61(6):534-7. <https://doi.org/10.1136/ard.61.6.534>.
11. Benjamin M, Moriggl B, Brenner E, Emery P, McGonagle D, Redman S. The "enthesitis organ" concept: why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum*. 2004 Oct;50(10):3306-13. <https://doi.org/10.1002/art.20566>.
12. Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localization in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *J Anat*. 2001 Nov;199(Pt 5):503-26. <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.2001.19950503.x>.
13. Benjamin M, McGonagle D. Histopathologic changes at "synovio-enthesal complexes" suggesting a novel mechanism for synovitis in osteoarthritis and spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Nov;56(11):3601-9. <https://doi.org/10.1002/art.23078>.
14. Benjamin M, McGonagle D. The enthesitis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol*. 2009;649:57-70. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0298-6_4.
15. Benjamin M, McGonagle D. Basic concepts of enthesitis biology and immunology. *J Rheumatol Suppl*. 2009 Aug;83:12-3. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090211>.
16. Benjamin M, McGonagle D. Entheses: tendon and ligament attachment sites. *Scand J Med Sci Sports*. 2009 Aug;19(4):520-7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2009.00906.x>.
17. McGonagle D, Aydin SZ, Tan AL. The synovio-enthesal complex and its role in tendon and capsular associated inflammation. *J Rheumatol Suppl*. 2012 Jul;89:11-4. <https://doi.org/10.3899/jrheum.120233>.
18. Karakostis FA, Hotz G, Scherf H, Wahl J, Harvati K. Occupational manual activity is reflected on the patterns among hand entheses. *Am J Phys Anthropol*. 2017 Sep;164(1):30-40. <https://doi.org/10.1002/ajpa.23253>.
19. Karakostis FA, Lorenzo C. Morphometric patterns among the 3D surface areas of human hand entheses. *Am J Phys Anthropol*. 2016 Aug;160(4):694-707. <https://doi.org/10.1002/ajpa.22999>.
20. Henderson C. Substance strategy changes: The evidence of enthesal changes. *HOMO [Internet]*. 2013;64(6):491-508. <https://doi.org/10.1016/j.jchb.2013.08.002>.
21. Villotte S, Castex D, Couallier V, Dutour O, Knüsel CJ, Henry-Gambier D. Enthesopathies as occupational stress markers: evidence from the upper limb. *Am J Phys Anthropol*. 2010 Jun;142(2):224-34. <https://doi.org/10.1002/ajpa.21217>.
22. Schlecht SH. Understanding entheses: bridging the gap between clinical and anthropological perspectives. *Anat Rec (Hoboken)*. 2012 Aug;295(8):1239-51. <https://doi.org/10.1002/ar.22516>.
23. Herzlinger G, Grosman L. AGMT3-D: A software for 3-D landmarks-based geometric morphometric shape analysis of archaeological artifacts. *PLoS One [Internet]*. 2018 Nov 20;13(11):e0207890-e0207890. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207890>.
24. Deymier-Black AC, Pasteris JD, Genin GM, Thomopoulos S. Allometry of the Tendon Enthesis: Mechanisms of Load Transfer Between Tendon and Bone. *J Biomech Eng*. 2015 Nov;137(11):111005. <https://doi.org/10.1115/1.4031571>.
25. Merbs CF. Incomplete spondylolysis and healing. A study of ancient Canadian Eskimo skeletons. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995 Nov;20(21):2328-34. <https://doi.org/10.1097/00007632-199511000-00011>.
26. Thorpe CT, Clegg PD, Birch HL. A review of tendon injury: why is the equine superficial digital flexor tendon most at risk? *Equine Vet J*. 2010 Mar;42(2):174-80. <https://doi.org/10.2746/042516409X480395>.
27. McGonagle D, Lories RJU, Tan AL, Benjamin M. The concept of a "synovio-enthesal complex" and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug;56(8):2482-91. <https://doi.org/10.1002/art.22758>.
28. Shaw HM, Vázquez OT, McGonagle D, Bydder G, Santer RM, Benjamin M. Development of the human Achilles tendon enthesis organ. *J Anat [Internet]*. 2008 Dec;213(6):718-24. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2008.00997.x>.
29. Font Tellado S, Balmayor ER, van Griensven M. Strategies to engineer tendon/ligament-to-bone interface: Biomaterials, cells and growth factors. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015 Nov;94:126-40. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.03.004>.
30. Ibáñez-Gimeno P, Galtés I, Jordana X, Malgosa A, Manyosa J. Biomechanics of forearm rotation: force and efficiency of pronator teres. *PLoS One*. 2014 Feb 28;9(2):e90319-e90319. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090319>.
31. Felsenthal N, Rubin S, Stern T, Krief S, Pal D, Pryce BA, et al. Development of migrating tendon-bone attachments involves replacement of progenitor populations. *Development*. 2018 Dec;145(24). <https://doi.org/10.1242/dev.165381>.
32. Cuthbert RJ, Fragkakis EM, Dunsmuir R, Li Z, Coles M, Marzo-Ortega H, et al. Brief Report: Group 3 Innate Lymphoid Cells in Human Enthesis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2017 Sep;69(9):1816-22. <https://doi.org/10.1002/art.40150>.
33. Lories RJ, McInnes IB. Primed for inflammation: enthesitis-resident T cells. *Nat Med*. 2012 Jul 6;18(7):1018-9. <https://doi.org/10.1038/nm.2854>.
34. Ronneberger M, Schett G. Pathophysiology of spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Oct;13(5):416-20. <https://doi.org/10.1007/s11926-011-0202-x>.
35. Bridgwood C, Watad A, Russell T, Palmer TM, Marzo-Ortega H, Khan A, et al. Identification of myeloid cells in the human enthesitis as the main source of local IL-23 production. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul;78(7):929-33. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214944>.
36. Jensen PT, Lambertsen KL, Frich LH. Assembly, maturation, and degradation of the supraspinatus enthesis. *J Shoulder Elb Surg*. 2018 Apr;27(4):739-50. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2017.10.030>.
37. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, Sherlock J, Moots R. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis*. 2019;annrheumdis-2019-215356. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215356>.
38. Veale DJ, McGonagle D, McInnes IB, Krueger JG, Ritchlin CT, Elewaut D, et al. The rationale for Janus kinase inhibitors for the treatment of spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Feb;58(2):197-205. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key070>.
39. Schett G, Lories RJ, D'Agostino M-A, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(12):731-41. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.188>.
40. Siebert S, Millar NL, McInnes IB. Why did IL-23p19 inhibition fail in AS: a tale of tissues, trials or translation? *Vol. 78, Annals of the rheumatic diseases*. 2019. p. 1015-8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213654>.
41. Ritchlin C. Tissue-Resident Memory T Cells: Sequestered Immune Sensors and Effectors of Inflammation in Spondyloarthritis. *Vol. 72, Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*. United States; 2020. p. 379-82. <https://doi.org/10.1002/art.41172>.

42. Benjamin M, Redman S, Milz S, Büttner A, Amin A, Moriggl B, et al. Adipose tissue at entheses: the rheumatological implications of its distribution. A potential site of pain and stress dissipation? *Ann Rheum Dis.* 2004 Dec;63(12):1549-55. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.019182>.
43. Ghazzawi A, Theobald P, Pugh N, Byrne C, Nokes L. Quantifying the motion of Kager's fat pad. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* 2009 Nov;27(11):1457-60. <https://doi.org/10.1002/jor.20900>.
44. Labusca L, Zugun-Eloae F. The Unexplored Role of Intra-articular Adipose Tissue in the Homeostasis and Pathology of Articular Joints. *Front Vet Sci.* 2018 Mar 5;5:35. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00035>.
45. Stephen JM, Sopher R, Tullie S, Amis AA, Ball S, Williams A. The infrapatellar fat pad is a dynamic and mobile structure, which deforms during knee motion, and has proximal extensions which wrap around the patella. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018 Nov;26(11):3515-24. <https://doi.org/10.1007/s00167-018-4943-1>.
46. Watad A, Cuthbert RJ, Amital H, McGonagle D. Enthesitis: Much More Than Focal Insertion Point Inflammation. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(7). <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0751-3>.
47. Frost HM. Bone's mechanostat: a 2003 update. *Anat Rec Part A, Discov Mol Cell Evol Biol.* 2003 Dec;275(2):1081-101. <https://doi.org/10.1002/ara.10119>.
48. Hughes JM, Petit MA. Biological underpinnings of Frost's mechanostat thresholds: the important role of osteocytes. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2010 Jun;10(2):128-35.
49. Frost HM. Bone "mass" and the "mechanostat": a proposal. *Anat Rec.* 1987 Sep;219(1):1-9. <https://doi.org/10.1002/ar.1092190104>.
50. Frost HM. A 2003 update of bone physiology and Wolff's Law for clinicians. *Angle Orthod.* 2004 Feb;74(1):3-15.
51. Frost HM. From Wolff's law to the mechanostat: a new "face" of physiology. *J Orthop Sci.* 1998;3(5):282-6. <https://doi.org/10.1007/s007760050054>.
52. Dittmer KE, Firth EC. Mechanisms of bone response to injury. *J Vet diagnostic Investig Off Publ Am Assoc Vet Lab Diagnosticians, Inc.* 2017 Jul;29(4):385-95. <https://doi.org/10.1177/1040638716679861>.
53. Debusschere K, Cambré I, Gracey E, Elewaut D. Born to run: The paradox of biomechanical force in spondyloarthritis from an evolutionary perspective. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017 Dec;31(6):887-94. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.07.011>.
54. Cambré I, Gaublotte D, Burssens A, Jacques P, Schryvers N, De Muyck A, et al. Mechanical strain determines the site-specific localization of inflammation and tissue damage in arthritis. *Nat Commun.* 2018 Nov;9(1):4613. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06933-4>.
55. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Pease C, Reece R, et al. The role of biomechanical factors and HLA-B27 in magnetic resonance imaging-determined bone changes in plantar fascia enthesopathy. *Arthritis Rheum.* 2002 Feb;46(2):489-93. <https://doi.org/10.1002/art.10125>.
56. Benjamin M, Toumi H, Suzuki D, Redman S, Emery P, McGonagle D. Microdamage and altered vascularity at the enthesis-bone interface provides an anatomic explanation for bone involvement in the HLA-B27-associated spondylarthritides and allied disorders. *Arthritis Rheum.* 2007 Jan;56(1):224-33. <https://doi.org/10.1002/art.22290>.
57. Watad A, Bridgwood C, Russell T, Marzo-Ortega H, Cuthbert R, McGonagle D. The Early Phases of Ankylosing Spondylitis: Emerging Insights From Clinical and Basic Science. *Front Immunol.* 2018;9:2668. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02668>.
58. Polachek A, Cook R, Chandran V, Abji F, Gladman D, Eder L. The Association Between HLA Genetic Susceptibility Markers and Sonographic Enthesitis in Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2018 May;70(5):756-62. <https://doi.org/10.1002/art.40423>.
59. Jacques P, McGonagle D. The role of mechanical stress in the pathogenesis and how to combat it. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014 Oct;28(5):703-10. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2014.10.009>.
60. Aydin SZ, Bridgwood C, Zabotti A, Girolimetto N, McGonagle D. The transition from enthesis physiological responses in health to aberrant responses that underpin spondyloarthritis mechanisms. *Curr Opin Rheumatol.* 2021 Jan;33(1):64-73. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000768>.
61. McGonagle D, Tan AL, Grainger AJ, Benjamin M. Heberden's nodes and what Heberden could not see: the pivotal role of ligaments in the pathogenesis of early nodal osteoarthritis and beyond. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Sep;47(9):1278-85. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken093>.
62. Finzel S, Sahinbegovic E, Kocijan R, Engelke K, Englbrecht M, Schett G. Inflammatory bone spur formation in psoriatic arthritis is different from bone spur formation in hand osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2014 Nov;66(11):2968-75. <https://doi.org/10.1002/art.38794>.
63. van Mechelen M, Lories RJ. Microtrauma: no longer to be ignored in spondyloarthritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2016 Mar;28(2):176-80. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000254>.
64. Gravallesse EM, Schett G. Effects of the IL-23-IL-17 pathway on bone in spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2018 Nov;14(11):631-40. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0091-8>.
65. Schett G. Structural bone changes in spondyloarthritis: mechanisms, clinical impact and therapeutic considerations. *Am J Med Sci.* 2011 Apr;341(4):269-71. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31820f8b29>.
66. De Cata A, Inglese M, Rubino R, Molinaro F, Mazzoccoli G. The synovio-enthesal complex in enthesoarthritis. *Clin Exp Med.* 2016 May;16(2):109-24. <https://doi.org/10.1007/s10238-015-0341-x>.
67. Masson Behar V, Dougados M, Etcheto A, Kreis S, Fabre S, Hudry C, et al. Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: A cross-sectional study of 432 patients. *Jt Bone Spine.* 2017 Jul;84(4):467-71. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.06.005>.
68. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2016 Sep;18(1):196. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1093-z>.
69. López-Medina C, Dougados M, Ruysen-Witrand A, Moltó A. Evaluation of concomitant peripheral arthritis in patients with recent onset axial spondyloarthritis: 5-year results from the DESIR cohort. *Arthritis Res Ther.* 2019 Jun;21(1):139. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1927-6>.
70. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, Etzel CJ, Kavanaugh A, Ritchlin CT, et al. Clinical Characteristics, Disease Activity, and Patient-Reported Outcomes in Psoriatic Arthritis Patients With Dactylitis or Enthesitis: Results From the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Nov;69(11):1692-9. <https://doi.org/10.1002/acr.23249>.
71. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW, Weel AEAM. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2017 May;11(5):631-42. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw199>.
72. Oliveira TL, Maksymowych WP, Lambert RGW, Muccioli C, Fernandes ARC, Pinheiro MM. Sacroiliac Joint Magnetic Resonance Imaging in Asymptomatic Patients with Recurrent Acute Anterior Uveitis: A Proof-of-concept Study. *J Rheumatol.* 2017 Dec;44(12):1833-40. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170036>.
73. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Aug;48(1):35-43. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.12.008>.
74. Gallinaro AL, Ventura C, Sampaio Barros PD, Gonçalves CR. Spondyloarthritis: analysis of a Brazilian series compared with a large Ibero-American registry (RESPONDIA group). *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(5):581-9. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000500009>.
75. Carneiro S, Bortoluzzo A, Gonçalves CR, Braga da Silva JA, Ximenes AC, Bertolo MB, et al. Effect of enthesitis on 1505 Brazilian patients with spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 2013;40(10):1719-25. <https://doi.org/10.3899/jrheum.121145>.

Fisiopatologia das entesopatias: aspectos mecânicos e inflamatórios (axial e periférico)



André Marun Lyrio¹, Rodrigo Luppino²

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.18-20>

Resumo *Queixas relacionadas com a entesopatia são frequentes na prática clínica, sendo na maioria das vezes de origem mecânica, decorrentes de distúrbios biomecânicos e metabólicos. Na reumatologia, as espondiloartrites (EpAs) são as principais responsáveis pelos distúrbios entesiais de origem inflamatória, sendo postulado que esses distúrbios são os responsáveis por iniciar e perpetuar o processo inflamatório sistêmico, com papel central em sua fisiopatologia. O início da agressão à êntese parece ser o mesmo em ambos os cenários, o estresse biomecânico. Porém, a resposta do organismo define como o processo irá se desenvolver e resolver, seja em poucas semanas e com reparação tecidual, seja com cronificação ou resolução incompleta do processo levando à ossificação e anquilose. Portanto, é fundamental que a mecanobiologia dos tendões e ligamentos seja compreendida, bem como a fisiopatologia das espondiloartrites. Nesta revisão, descrevemos detalhadamente as principais bases fisiopatológicas para as lesões entesíticas mecânicas e inflamatórias, axiais e periféricas.*

Unitermos *Êntese. Entesopatia. Estresse mecânico. Fisiopatologia. Espondiloartrites.*

A inflamação da êntese é uma lesão muito frequentemente presente nas espondiloartrites e desempenha papel importante na fisiopatologia desta doença¹.

O processo inflamatório desta região de transição tendão/osso e ligamento/osso pode estar presente também em decorrência de lesões traumáticas, principalmente traumas decorrentes de alterações biomecânicas permanentes ou de longa duração¹.

Quando falamos em lesões entesíticas biomecânicas, a etiologia é multifatorial, com fatores intrínsecos e extrínsecos desempenhando importante papel na fisiopatologia. Esses fatores

são variáveis, dependendo do local da lesão e do tipo da lesão – esportiva ou em pessoas sedentárias¹.

Dentre os fatores intrínsecos envolvidos na fisiopatologia da entesite de origem mecânica podemos citar o diabetes *mellitus*, idade avançada, aumento no IMC (sobrepeso/obesidade), diminuição da força muscular, lesões prévias, exposição a medicamentos (por exemplo glicocorticoides e quinolonas) e distúrbios biomecânicos¹.

Dentre os fatores extrínsecos envolvidos na fisiopatologia da entesite de origem mecânica podemos citar os erros de trei-

1. Professor de Reumatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas-SP. Membro da Comissão de Artrite Psoriásica da Sociedade Brasileira de Reumatologia.

2. Médico assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto-SP. Responsável pelo Ambulatório de Espondiloartrites. Membro da Comissão de Artrite Psoriásica da Sociedade Brasileira de Reumatologia.

Correspondência: Dr. André Marun Lyrio, e-mail: andre_lyrio@yahoo.com.br; Dr. Rodrigo Luppino, e-mail: rodluppinoassad@gmail.com.

Como citar este artigo: Lyrio AM, Luppino R. Fisiopatologia das entesopatias: aspectos mecânicos e inflamatórios (axial e periférico). Rev Paul Reumatol. 2020 out-dez;19(4):18-20.

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.18-20>.

Os autores não contaram com apoio financeiro.

Os autores declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

namento, seja falha no programa do treino, carga, piso ou calçado utilizado¹.

A entesite pode, portanto, resultar de sobrecarga mecânica repetida, como a que ocorre durante atividades esportivas, em indivíduos saudáveis. Como exemplos de lesões entesíticas biomecânicas temos a tendinite do tendão do calcâneo, que se mostrou a lesão mais frequente entre corredores mais experientes², e as epicondilites, tanto lateral, também chamada de “cotovelo de tenista”, quanto medial, “cotovelo de golfista”. Nestes casos, a entesite geralmente afeta apenas uma êntese, envolve também o corpo do tendão e geralmente se resolve espontaneamente⁶.

A entesite, cuja origem deriva de um processo inflamatório mediado por células do sistema imune, é uma condição muito sugestiva de espondiloartrites (EpAs) que inclui a espondilite anquilosante, artrite psoriásica, espondiloartrite enteropática, artrite reativa e a espondiloartrite indiferenciada, apresentando algumas características fisiopatológicas distintas dependendo da região em que esta entesite esteja presente, seja ela axial ou periférica³.

A razão pela qual os pacientes com EpAs apresentam as entesites não está totalmente esclarecida e não há evidências conclusivas de que o processo fundamental seja diferente das entesites resultantes de sobrecarga mecânica⁶.

Uma das hipóteses aventadas é a de que os pacientes com EpAs apresentem maior risco de inflamação, mesmo com pouca ou nenhuma força mecânica, assemelhando-se a uma reação que ocorre na psoríase, fenômeno de Koebner, quando ocorre reação inflamatória exagerada e persistente da pele submetida a irritação mecânica cutânea.

As possíveis explicações incluem fatores genéticos, como genes MHC classe I e polimorfismos em IL23R (que codifica o receptor de IL-23), que levam ao aumento da ativação da resposta imune⁷, e à possibilidade de função de barreira epitelial alterada, devido à concomitante psoríase clínica ou subclínica (na EpA) e colite (na EpA), que resultam em maior exposição ao estresse microbiano e respostas imunológicas prolongadas⁸.

As observações clínicas sugerem que o estresse mecânico seja um fator central na indução da entesite. Assim, a entesite afeta principalmente os membros inferiores, que estão expostos a forças mecânicas superiores às dos membros superiores. Consoante a esse conceito, a descarga mecânica em camundongos é suficiente para reduzir a entesite do tendão de Aquiles⁹.

Uma êntese normal é desprovida de vascularização, porém, na entesite, ela está presente precocemente e é importante, conjuntamente com a prostaglandina E2 que provoca vasodilatação, por facilitar a migração de neutrófilos da medular óssea. Os neutrófilos migrados liberam proteases e espécies reativas de oxigênio. A prostaglandina E2, além da vasodilatação, provoca a liberação de IL17 dos linfócitos T residentes nas ênteses⁵. Desta forma, a entesite parece ser desencadeada predominantemente por uma resposta imune inata, sem a ativação das células B, as reações foliculares e a formação de autoanticorpos⁷.

O papel da PGE2 na entesite é apoiado pela notável resposta da entesite axial e periférica ao tratamento com AINEs. A produção local de PGE2 pode permitir uma resposta rápida de estresse

à sobrecarga mecânica ou outros gatilhos nas ênteses. Células mesenquimais residentes, por exemplo, expressam prostaglandina G/H sintase 2 induzível (também conhecida como ciclo-oxigenase 2), o que explica a produção sítio-específica de PGE2, que é o principal produto enzimático das ciclo-oxigenases¹⁰.

As células residentes das ênteses, dentre elas os macrófagos, células NK, células T, células relacionadas com o ácido retinóico (ROR- γ t+), são ativadas pelas IL23 produzidas pelas células dendríticas. Essas células residentes passam então a produzir interleucinas (as mais importantes são as IL-6, IL-17, IL-22), e citocinas (TNF), que aumenta a infiltração por polimorfonucleares na região¹².

Ainda não está claro se outras células que expressam IL-23R povoam os sítios entesais. Algumas evidências sugerem que as células linfoides inatas (ILCs) são candidatas interessantes a esse respeito¹³. Essas células não expressam um receptor de células T, mas compartilham as vias de ativação de citocinas com linhagens de células T específicas. Os ILCs do tipo 3, por exemplo, expressam IL-23R, produzem IL-17A e podem ser encontrados em ênteses humanas normais¹⁴. O papel funcional dessas células na entesite, entretanto, ainda precisa ser determinado.

A proximidade desse tecido enteseal inflamado com a medular óssea e a migração de células desta região levam ao edema do osso subcondral (osteíte) com a formação de erosões ósseas. O processo inflamatório extra-articular (entesites e peritendinites) estende-se também para o ambiente intra-articular, levando à sinovite¹⁵.

Quanto à entesite axial, fisiopatologicamente encontramos células residentes entesais diferentes de todas as outras do organismo, dentre elas um linfócito $\gamma\delta$, que tem a capacidade de produzir IL17 com estímulo de estresse biomecânico e também com o estímulo da IL23³.

Outra importante diferença da entesite de origem mecânica para a entesite de origem inflamatória é que esta última tem a capacidade de estimular em seu microambiente inflamatório diferentes mecanismos ainda não completamente elucidados de osteoproliferação com conseqüente neoformação óssea exuberante e ossificação da região, podendo levar à anquilose quando no ambiente axial e neoformações ósseas em regiões entesíticas periféricas. Dentre os mecanismos postulados para esse processo de ossificação entesial estão a hiperexpressão de receptores cálcio sensíveis (CaSR), vários tipos de fator de crescimento osteogênico e proteínas da família Wnt⁴.

Portanto, é fundamental que a *mecanobiologia* dos tendões e ligamentos seja compreendida. Conhecimentos nas áreas de biomecânica, biologia celular e imunologia que, quando combinados, proporcionarão uma grande visão sobre doenças musculoesqueléticas de origens aparentemente diversas, como tendinopatias e as EpAs.

O estresse mecânico é um cofator importante que deve ser considerado na avaliação das EpAs, principalmente nas fases iniciais, e as interações com o sistema imunológico aparecem no momento como a base fisiopatológica destas doenças. Contudo, devemos lembrar que a maioria das entesites e tendinopatias é de origem não imunorreumatológica, com componentes mecânico e metabólico preponderantes.

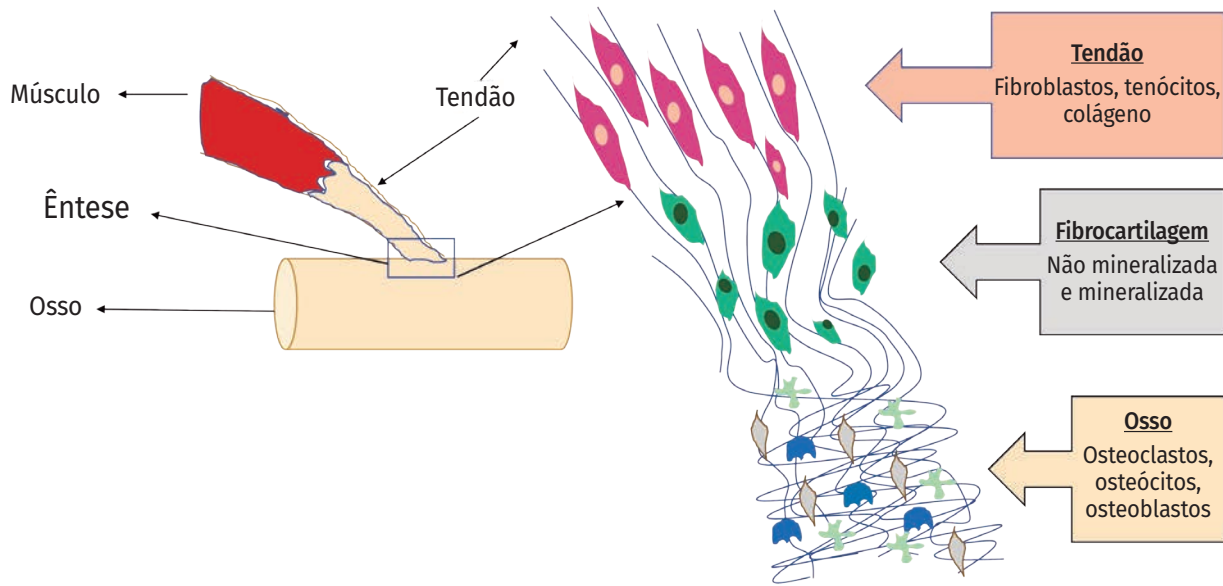


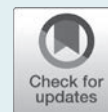
FIGURA 1 Esquema da transição tendão – osso fibrocartilagem.

Referências

- Sancho I, Malliaras P, Barton C, Willy RW, Morrissey D. Biomechanical alterations in individuals with Achilles tendinopathy during running and hopping: A systematic review with meta-analysis. *Gait Posture*. 2019 Sep;73:189-201. Epub 2019 Jul 12. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2019.07.121>.
- Knobloch K, Yoon U, Vogt PM. Acute and overuse injuries correlated to hours of training in master running athletes. *Foot Ankle Int*. 2008 Jul;29(7):671-6. <https://doi.org/10.3113/FAI.2008.0671>.
- Cuthbert RJ, Watad A, Fragkakis EM, Dunsmuir R, Loughenbury P, Khan A, et al. Evidence that tissue resident human enthesis $\gamma\delta$ T-cells can produce IL-17A independently of IL-23R transcript expression. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1559-65. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215210>.
- Li X, Chen S, Hu Z, Chen D, Wang J, Li Z, et al. Aberrant upregulation of CaSR promotes pathological new bone formation in ankylosing spondylitis. *EMBO Mol Med*. 2020 Dec 7;12(12):e12109. Epub 2020 Dec 1. <https://doi.org/10.15252/emmm.202012109>.
- Szczerkowska-Dobosz A, Krasowska D, Bartosińska J, Stawczyk-Macieja M, Walczak A, Owczarczyk-Saczonek A, et al. Pathogenesis of psoriasis in the "omic" era. Part IV. Epidemiology, genetics, immunopathogenesis, clinical manifestation and treatment of psoriatic arthritis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020 Oct;37(5):625-634. Epub 2020 Nov 7. <https://doi.org/10.5114/ada.2020.100478>.
- Schett G, Lories RJ, D'Agostino M-A, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Nov 21;13(12):731-741. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.188>.
- McGonagle D, Aydin SZ, Gül A, Mahr A, Direskeneli H. 'MHC-I-opathy' - unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Dec;11(12):731-40. Epub 2015 Nov 3. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.147>.
- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007 Jul 26;448(7152):427-34. <https://doi.org/10.1038/nature06005>.
- Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):437-45. Epub 2013 Aug 6. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203643>.
- Paulissen SMJ, van Hamburg JP, Davelaar N, Asmawidjaja PS, Hazes JMW, Lubberts E. Synovial fibroblasts directly induce Th17 pathogenicity via the cyclooxygenase/prostaglandin E2 pathway, independent of IL-23. *J Immunol*. 2013 Aug 1;191(3):1364-72. Epub 2013 Jul 1. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300274>.
- Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao C-C, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t⁺ CD3⁺CD4⁺CD8⁻ entheseal resident T cells. *Nat Med*. 2012 Jul 1;18(7):1069-76. <https://doi.org/10.1038/nm.2817>.
- Lories RJ, McInnes IB. Primed for inflammation: enthesis-resident T cells. *Nat Med*. 2012 Jul 6;18(7):1018-9. <https://doi.org/10.1038/nm.2854>.
- Reinhardt A, Yevsa T, Worbs T, Lienenklaus S, Sandrock I, Oberdörfer L, et al. Interleukin-23-Dependent $\gamma\delta$ T Cells Produce Interleukin-17 and Accumulate in the Enthesis, Aortic Valve, and Ciliary Body in Mice. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Oct;68(10):2476-86. <https://doi.org/10.1002/art.39732>.
- Cuthbert RJ, Fragkakis EM, Dunsmuir R, Li Z, Coles M, Marzo-Ortega H, et al. Brief Report: Group 3 Innate Lymphoid Cells in Human Enthesis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Sep;69(9):1816-1822. Epub 2017 Aug 8. <https://doi.org/10.1002/art.40150>.
- Gracey E, Burssens A, Cambré I, Schett G, Lories R, McInnes IB, et al. Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Apr;16(4):193-207. Epub 2020 Feb 20. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0364-x>.

Quadro clínico das entesopatias

Parte 1 – Dactilite



Cláudia Goldenstein Schainberg¹

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.21-24>

Resumo A dactilite ou “dedo em salsicha” é uma manifestação clínica característica da APs e de algumas EpAs e se refere ao edema difuso dos dedos, geralmente associada a doença inflamatória ou infiltrativa que afeta vários tecidos peritendíneos e peritendinosos além do osso, periosteio, ênteses, tenossinovia e sinóvia articular. Seu diagnóstico pode ser difícil sobretudo nos casos leves, em obesos, e na presença de doença cutânea adjacente grave. Dentre as EpAs, a APs é a que mais causa dactilite, associada a inflamação nos tecidos vasculares adjacentes aos tendões relativamente avasculares, polias e ênteses. Este padrão é distinto da dactilite da AR, onde a inflamação ocorre sobretudo nas cavidades sinoviais. O papel de citocinas pró-inflamatórias nesse comprometimento global do dedo sugere alteração inicial da resposta imune inata ao estresse ou à lesão biomecânica, com subsequentes mecanismos imunes adaptativos amplificadores da resposta inflamatória. A evolução neste entendimento, aliado ao diagnóstico precoce, tem permitido definir melhores estratégias de tratamento no sentido de evitar incapacitação funcional e assegurar maior qualidade de vida ao paciente com dactilite.

Unitermos Dactilite. Artrite psoriásica. Espondiloartrite. Dedo em salsicha.

O termo dactilite deriva da palavra grega “daktylos”, que significa dedo, sendo definida como “inflamação do dedo da mão ou pé”. Consiste no edema difuso do dedo, seja da mão ou do pé, geralmente relacionado com uma doença inflamatória ou infiltrativa. A expressão “dedo em salsicha” é comumente usada para descrever a alteração digital difusa típica¹. A dactilite também pode ser definida como edema uniforme e difuso das partes moles entre as metacarpofalangeanas (MCF) e as interfalangeanas proximais (IFP) e distais (IFD) e o tofo digital, sendo que o edema articular deixa de ser notado independentemente². O edema digital que não inclui a região da MCF nem das IFPs também é denominado dactilite, devendo ter a mesma fisiopatologia.

Os principais sinais e sintomas da dactilite são inchaço, calor, dor e rigidez nos dedos, levando à dificuldade em movimentar as áreas afetadas e realizar atividades diárias. Sintomas

adicionais variam conforme a causa subjacente. Na dactilite da artrite psoriásica (APs), por exemplo, o envolvimento articular geralmente é assimétrico, sendo que uma mão pode estar com processo inflamatório enquanto a contralateral é poupada.

Embora qualquer processo inflamatório envolvendo dedos das mãos ou pés possa ser chamado de dactilite, este termo é usado apenas em algumas entidades bem definidas³. Elas diferem quanto ao tecido e ao tipo de envolvimento do dedo comprometido. Dactilite tuberculosa é uma variante da osteomielite tuberculosa, afetando os ossos tubulares curtos das mãos e pés. Exame radiológico mostra tipicamente uma lesão central, lítica, cística e expansiva conhecida como *spina ventosa*. A dactilite sífilítica é uma manifestação da sífilis congênita e a radiografia mimetiza a dactilite tuberculosa, mas o envolvimento é bilateral e simétrico. A dactilite da sarcoidose decorre dos granulomas

1. Professora colaboradora da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo-SP. Membro da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) (Comissão de Artrite Psoriásica), Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), Sociedade Paulista de Reumatologia (SPR), Sociedade Paulista de Pediatria (SPP), American College of Rheumatology (ACR), American Academy of Pediatrics (AAP) e Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA).

Correspondência: cgschainberg@gmail.com.

Como citar este artigo: Schainberg CG. Quadro clínico das entesopatias. Parte 1 – Dactilite. Rev Paul Reumatol. 2020 out-dez;19(4):21-4. DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.21-24>.

A autora não contou com apoio financeiro.

A autora declara não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

não caseosos invadindo as falanges e as partes moles adjacentes. Uma forma menos comum de dactilite em sarcoidose é o *drum stick dactylitis* ou dactilite em baqueta, que pode se apresentar como edema bulboso da porção distal do dedo com envolvimento ungueal, sendo diferenciada da dactilite da EpA pelo sintoma cutâneo como lúpus pérmio. Na gota, a dactilite em geral é aguda e autolimitada, tipicamente no 1º pododáctilo. A dactilite distal bolhosa é uma infecção do coxim gorduroso anterior da face volar da porção distal de um único dedo da mão, ou mais raramente do pé, sobretudo causada pelo *streptococcus* beta-hemolítico do grupo A. A dactilite da anemia falciforme, também conhecida como “síndrome mão-pé”, decorre de infartos da medula óssea dos ossos do carpo, tarso e falanges.

A importância da dactilite nas EpAs, incluindo a APs⁴, é reforçada por sua inclusão nos critérios de classificação desenvolvidos pelo grupo ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society)⁵ e no CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis)⁶. Em termos de especificidade, dactilite é uma das principais manifestações discriminatórias de APs, e sua inclusão como elemento secundário do CASPAR valida sua característica relevante na APs. Nesse sentido, é importante destacar que a dactilite é expressiva na APs⁷ e menos comum nas outras formas de EpAs periféricas⁸, incluindo artrite reativa e formas indiferenciadas. Nas EpAs enteropáticas (EAEPa) sua prevalência varia entre 2% e 4%, embora recentemente uma alta prevalência em 15,38% de 78 pacientes foi observada⁹ ao exame físico usando o LDI (*Leeds Dactylitis Index*)¹⁰, sobretudo nos indivíduos portadores de doença de Crohn com artrite periférica e maior atividade de doença articular e intestinal. História familiar de psoríase foi um preditor para a ocorrência de dactilite com correlação significativa entre atividade de doença e o índice do LDI, confirmando que a dactilite pode ser um marcador de gravidade e fator prognóstico nas EAEPa.

A dactilite é uma característica musculoesquelética marcante da APs⁷, descrita em algum momento em 48% pacientes (260 de 537) e ocorrendo já na avaliação inicial em cerca de 70% destes¹¹, sendo um marcador de maior gravidade, associado a doença erosiva e maior dano radiológico nos dedos afetados. Estudos recentes usando terapia com inibidores de TNF (iTNF) e do eixo IL-17-IL-23 mostram prevalência de dactilite em cerca de 50% dos APs; sua eficácia parece inibir a história natural da dactilite e sua associação a dano articular. A dactilite é mais comum nos pés do que nas mãos, e geralmente de forma assimétrica, podendo afetar múltiplos dígitos simultaneamente. Quando ocorre nas mãos, geralmente afeta o indicador da mão dominante. Nos pés, o mais comum é o quarto dedo. A maior ocorrência nos pés ou na mão dominante sugerem seu desencadeamento por algum trauma ou lesão, trazendo a ideia do fenômeno de Koebner profundo¹², variante esquelética do fenômeno de Koebner cutâneo que se refere a lesão dermatológica resultante de alguma lesão ou trauma cutâneo; foi associado a patogênese da APs, e lesões locais podem gerar dactilite em pacientes geneticamente susceptíveis¹³. Além da dactilite, estresse biomecânico também parece desencadear EpAs em geral, conforme estudos mostrando que sobrecarga mecânica pode gerar inflamação entesítica e neoformação óssea em modelos

animais de EpA e também em humanos, sendo descrita relação entre lesão física e APs em pacientes com psoríase¹⁴.

De fato, cerca de metade dos pacientes com APs tem ou terão dactilite em algum momento de sua doença, sendo mais frequente nas fases iniciais. Dactilite recorrente, frequentemente no mesmo dígito, pode ser a manifestação única da APs, por meses a anos, sendo fundamental o diagnóstico diferencial com as entidades citadas acima. Ademais, a dactilite parece ter valor prognóstico na APs, não apenas quanto ao dedo afetado, mas também como uma medida de progressão da doença em geral¹¹. Sua presença pode levar à limitação de movimentos gerando impacto importante em funções motoras básicas necessárias para as atividades da vida diária. Interessante que a entesite parece estar associada à patogênese da dactilite^{7,8}, permitindo um melhor entendimento de sua microanatomia, mecanismos da doença e possibilidades terapêuticas. Nesse sentido, modelos experimentais de animais que desenvolvem dactilite e a resposta ao tipo de tratamento utilizado em humanos indicam que citocinas pró-inflamatórias e várias células do sistema imune têm papel importante na patogênese da APs.

Além de ser um dos componentes dos critérios de classificação CASPAR para APs, a dactilite tem sido incluída na maioria das avaliações clínicas da doença, como o *Composite Psoriatic Disease Activity Index* (CPDAI), o *Psoriatic Arthritis Disease Activity Score* (PASDAS)^{15,16} e o *Minimal Disease Activity* (MDA)¹⁷, além de ser um dos seis domínios contemplados nas recomendações de tratamento preconizadas pelo GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis)¹⁸. Sua documentação pode ser feita de diversas maneiras¹⁹, sendo a mais direta e simples a contagem dos dedos afetados cujo escore varia de 0 a 20¹⁵. Habitualmente a dactilite se manifesta como um dedo doloroso, vermelho, quente, agudo, entretanto alguns pacientes podem apresentar uma “dactilite fria” com edema indolor, não sendo considerada manifestação de doença ativa. Desta forma, a contagem simples modificada pode ser feita graduando cada dedo conforme o nível de dor, variando de 0 a 3, de modo que o escore combinado total varie de 0 a 60. Já o LDI¹⁰ quantifica o tamanho da circunferência e a dor do dedo edemaciado, sendo que uma diferença de 10% em relação ao lado contralateral define a presença de dactilite.

Em termos de imagem, edema de partes moles justa articular pode ser visível na radiografia simples, entretanto a lesão mais característica detectada por imagem na ultrassonografia (US)^{12,20} e ressonância nuclear magnética (RNM)²¹ é a tenossinovite flexora⁸. O aumento da cápsula articular não é uma condição indispensável para a aparência do “dedo em salsicha” e não há evidência de entesite dos tendões flexores *digitorum* nem da cápsula articular. Diferente da artrite reumatoide (AR), a tenossinovite da dactilite é associada a inflamação extratendínea difusa por todo o dedo, chamada de pseudotenossinovite, resultando no característico dedo em salsicha. Polias acessórias entre a bainha do tendão e o tecido extracapsular parecem ter papel importante em sua patogênese; embora sejam de difícil visualização por serem muito pequenas, alterações inflamatórias podem ser notadas na RNM de alta resolução na dactilite inicial⁸. A dactilite psoriásica geralmente é facilmente perceptível ao exame clínico,

mas US e RNM podem ajudar em quadros menos evidentes, além de permitirem documentar lesões anatômicas importantes ao seu entendimento fisiopatológico⁸. A US pode detectar tenossinovite, alterações inflamatórias extracapsulares e alterações nas polias acessórias^{12,20}. A pseudotenosinovite ocorre nas partes moles não sinoviais parecendo corresponder às polias acessórias que são sítios de estresse (associadas aos tendões flexores). Na APs, essa inflamação extratendínea e com entesófitos de pequenas articulações nas inserções dos tendões flexores é distinta da tenossinovite da AR²⁰, sendo conhecida como “*rope on fire*”, com inflamação no tecido vascular adjacente aos fascículos tendíneos relativamente avasculares e nas polias acessórias. Estes dados sugerem a importância das minipolias acessórias como iniciadoras da tenossinovite na patogênese da dactilite ao invés da inserção do tendão flexor, como se achava inicialmente⁸. A RNM²¹ pode ser uma opção superior à US para imagem óssea em pacientes com diagnóstico não definido, e nos casos de osteomielite primária subjacente ou edema inespecífico de partes moles do dedo e de etiologia a esclarecer. US e RNM mostram tenossinovite flexora predominante com sinovite ocasional e edema de partes moles nas mãos e pés. Já a RNM de alta resolução mostra uma ligação íntima entre dactilite e entesite no mesmo dedo²¹. Além das alterações nas ênteses extensoras funcionais, manifestações proeminentes incluem alterações nas polias do tendão flexor. A justaposição próxima dessas lesões às bainhas dos tendões permite uma explicação relacionada com êntese para a patologia e explica as alterações inflamatórias fora das bainhas do tendão flexor e a pseudotenosinovite.

Vários modelos animais de dactilite indicam a presença da inflamação difusa, a função central das células T e da imunidade inata, e o papel de citocinas alvejadas com sucesso no tratamento da dactilite da APs⁸. O modelo *DBA/1* desenvolve dactilite espontânea com edema de subcutâneo e infiltrado neutrofílico proeminente sobretudo nos 4º e 5º dígitos à semelhança da coorte canadense de pacientes com APs¹¹. O modelo *PSTPIP2* de camundongo dependente de mutações no *Pstpip2* (que codifica *mouse proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 2*) tem doença imune inata ou autoinflamatória autossômica recessiva mediada por macrófagos que se desenvolve espontaneamente a partir de 6 semanas de idade, com edema difuso do dedo do pé associado a doença ungueal e eventual osteólise. O modelo com “*over expression*” de IL-23 é de camundongos B10.RIII, que tem expressão aumentada de IL-23 e manifesta edema importante da pata com gravidade da doença relacionada a dose de IL-23 aplicada, sugerindo papel do eixo da IL-17–IL-23 na patogênese da dactilite.

Em relação a estudos imunogenéticos⁸, a uveíte anterior e a EpA axial associadas a HLA-B27 e psoríase ao HLA-Cw0602 geralmente são relacionadas a doença precoce grave, apontando a participação da imunidade adaptativa. Na APs, a dactilite parece associada ao *HLAB*2705*, enquanto o *HLAC*0602* parece proteger pacientes psoriásicos a desenvolver dactilite, e estudos iniciais mostravam associação com *HLAB*0801*. Interessante que os alelos *HLAB*2705* e *HLAB*0801*, associados à dactilite, também são associados à entesite e sinovite respectivamente, podendo refletir as alterações inflamatórias difusas típicas da dactilite.

Quanto ao tratamento da dactilite, as melhores evidências, embora limitadas, são de estudos clínicos na APs. As recomendações de tratamento do GRAPPA¹⁸ sugerem um algoritmo considerando atividade de doença, fatores de impacto e prognósticos, opção do paciente além de outras manifestações e comorbidades associadas. Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são indicados como primeira opção, embora não haja comprovação de sua eficácia nos estudos, nem de inibição de sua progressão¹⁸. Na ausência de resposta aos AINEs, uso de injeções de glicocorticoides (GC) na bainha sinovial periarticular é recomendado. Alguns pacientes necessitarão de tratamento adicional, por persistência da dor, seja DMARD sintético, seja agente biológico. Não há estudo quanto à eficácia de DMARDs convencionais na dactilite isolada, entretanto são recomendados¹⁸ na ausência de resposta a AINEs e a GC injetável, geralmente na presença de doença articular ativa coexistente além da inflamação digital. Na revisão sistemática da qual fizemos parte em 2014 juntamente com o GRAPPA *Dactylitis Study Group*²², observamos que os agentes biológicos inibidores de TNF infliximabe e certolizumabe e o inibidor de IL-12/23 ustekinumabe foram similarmente eficazes. Esta revisão²² foi posteriormente utilizada pelo GRAPPA na atualização de suas recomendações de tratamento publicada em 2016¹⁸, mesmo ano em que, de forma significativa, o estudo TICOPA indicou eficácia do metotrexato (MTX) no tratamento da dactilite com sua resolução completa em 12 semanas em 63% (37/59) dos pacientes afetados²³.

Importante destacar que o GRAPPA preconiza uso de DMARDs (MTX, sulfassalazina, leflunomida) e apremilaste, reservando imunobiológicos apenas após falha a DMARDs^{18,22}; por outro lado, as recomendações do EULAR sugerem início direto de terapia biológica²⁴. Dentre os biológicos, o GRAPPA¹⁸ recomenda o uso de inibidores de TNF e de IL-12/23 e, posteriormente, se não houver resposta, troca ou *switch* entre eles, e só após, os inibidores de IL-17. De fato, melhora significativa da dactilite foi observada em vários estudos clínicos^{8,25} com o uso de iTNF incluindo certolizumabe pegol no estudo RAPID-PsA; estudos de fase II do golimumabe no GO-REVEAL e GO-VIBRANT; infliximabe no IMPACT1 e IMPACT2; além de estudos abertos do adalimumabe e, também, da combinação de infliximabe com MTX comparado ao MTX em monoterapia. Eficácia também ocorreu nos ensaios clínicos com ustekinumabe (inibidor de IL-12/23) no PSUMMIT-1/2, com bloqueadores da IL17 secukinumabe (FUTURE 3 e FUTURE 5) e ixekizumabe (SPIRIT-P1) e com apremilaste (inibidor de PDE4) (PALACE 4). O tofacitinibe (inibidor da Janus kinase) e o abatacepte (inibidor seletivo da coestimulação de células T) também foram eficazes no tratamento da dactilite. Recentemente, uma metanálise baseada na revisão sistemática da literatura²⁵ incluiu 18 estudos randomizados (n= 6.981) controlados com placebo e mostrou que os iTNF- α têm a mesma eficácia que os novos biológicos ustekinumabe, secukinumabe e ixekizumabe no tratamento da dactilite e entesite. Interessante que medicamentos alvejando o eixo da IL-17–IL-23 ou inibidores da PDE4 são ineficazes no tratamento da sinovite da AR mas são eficazes no tratamento da dactilite, que geralmente está associada a tenossinovite e sinovite, confirmando a importância das vias de sinalização da IL-23–IL-17 na patogênese da dactilite. O

envolvimento dessas estruturas extrassinoviais parece ter papel central na patogênese da dactilite, podendo explicar o porquê da melhor eficácia do bloqueio da IL-17A na sinovite e tenosinovite da APs do que na da AR.

Em resumo, a dactilite ou “dedo em salsicha” é uma manifestação clínica bastante característica da APs e de algumas EpAs. Entretanto, seu diagnóstico pode ser desafiador sobretudo nos casos leves, em pacientes obesos e naqueles com doença cutânea adjacente grave. A dactilite consiste na inflamação de vários tecidos, incluindo osso, periósteo, ênteses, tecidos peritendinosos e peritendinosos, tenossinovia e sinóvia articular, e se refere ao edema difuso dos dedos, geralmente associada a doença inflamatória ou infiltrativa. A APs é a patologia que mais causa dactilite. A inflamação ocorre particularmente nos tecidos vasculares adjacentes aos tendões relativamente avas-

culares, polias e ênteses. Este padrão é distinto da dactilite da AR, onde a inflamação é sobretudo nas cavidades sinoviais. Avanços nos métodos de imagem, estudos experimentais em modelos animais e ensaios clínicos em humanos incluindo dactilite como medida de desfecho clínico fornecem um embasamento microanatômico e imunopatogênico, permitindo o melhor entendimento de sua patogênese. O papel de citocinas pró-inflamatórias nesse comprometimento global do dedo sugere alteração inicial da resposta imune inata ao estresse ou à lesão biomecânica, com subsequentes mecanismos imune adaptativos amplificadores da resposta inflamatória. Graças à evolução neste entendimento aliado ao diagnóstico precoce, será possível definir melhores estratégias de tratamento no sentido de evitar incapacitação funcional e maior qualidade de vida ao paciente com dactilite.

Referências

- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Mar 9;376(10):957-70. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1505557>.
- Rothschild BM, Pingitore C, Eaton M. Dactylitis: implications for clinical practice. *Semin Arthritis Rheum*. 1998 Aug;28(1):41-7. [https://doi.org/10.1016/S0049-0172\(98\)80027-9](https://doi.org/10.1016/S0049-0172(98)80027-9).
- Olivieri I, Scarano E, Padula A, Giasi V, Priolo F. Dactylitis, a term for different digit diseases. *Scand J Rheumatol*. Sep-Oct 2006;35(5):333-40. <https://doi.org/10.1080/03009740600906677>.
- Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55-78. [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(73\)90035-8](https://doi.org/10.1016/0049-0172(73)90035-8).
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):25-31. Epub 2010 Nov 24. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.133645>.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73. <https://doi.org/10.1002/art.21972>.
- Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Dactylitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Oct;48(2):263-73. Epub 2018 Feb 14. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.02.002>.
- McGonagle D, Tan AL, Watad A, Helliwell P. Pathophysiology, assessment and treatment of psoriatic dactylitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Feb;15(2):113-22. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0147-9>.
- Peluso R, Costa L, Caso F, Del Puente A, Di Minno MND, Manguso F, et al. Dactylitis in enteropathic spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2016;34(5):842-7. Epub 2016 Apr 15.
- Helliwell PS, Firth J, Ibrahim GH, Melsom RD, Shah I, Turner DE. Development of an assessment tool for dactylitis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2005 Sep;32(9):1745-50.
- Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis*. 2005 Feb;64(2):188-90. Epub 2004 Jul 22. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.018184>.
- Tinazzi I, McGonagle D, Aydin SZ, Chessa D, Marchetta A, Macchioni P. ‘Deep Koebner’ phenomenon of the flexor tendon-associated accessory pulleys as a novel factor in tenosynovitis and dactylitis in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):922-5. Epub 2018 Mar 6. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212681>.
- Ng J, Tan AL, McGonagle D. Unifocal psoriatic arthritis development in identical twins following site specific injury: evidence supporting biomechanical triggering events in genetically susceptible hosts. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):948-9. Epub 2015 Jan 28. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206784>.
- Thorarensen SM, Lu N, Ogdie A, Gelfand JM, Choi HK, Love TJ. Physical trauma recorded in primary care is associated with the onset of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):521-5. Epub 2016 Jul 25. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209334>.
- Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, Waxman R, Coates LC, Veale JD, et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Feb;70(2):272-7. Epub 2010 Nov 29. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.129379>.
- Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J, Gladman DD, Kreuger GG, Callis-Duffin K, et al. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):986-91. Epub 2012 Jul 13. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201341>.
- Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jul;62(7):965-9. <https://doi.org/10.1002/acr.20155>.
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Acosta-Felquer ML, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1060-71. Epub 2016 Mar 23. <https://doi.org/10.1002/art.39573>.
- Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, van der Heijde D, Gossec L. How are enthesitis, dactylitis and nail involvement measured and reported in recent clinical trials of psoriatic arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2018 May;77(5):782-3. Epub 2017 Jun 5. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211447>.
- Tinazzi I, McGonagle D, Zabotti A, Chessa D, Marchetta A, Macchioni P. Comprehensive evaluation of finger flexor tendon enthesal soft tissue and bone changes by ultrasound can differentiate psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2018;36(5):785-90. Epub 2018 Feb 28.
- Tan AL, Fukuba E, Halliday NA, Tanner SF, Emery P, McGonagle D. High-resolution MRI assessment of dactylitis in psoriatic arthritis shows flexor tendon pulley and sheath-related enthesitis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):185-9. Epub 2014 Sep 26. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205839>.
- Rose S, Toloza S, Bautista-Molano W, Helliwell PS; GRAPPA Dactylitis Study Group. Comprehensive treatment of dactylitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2014 Nov;41(11):2295-300. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140879>.
- Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study. *J Rheumatol*. 2016 Feb;43(2):356-61. Epub 2015 Dec 15. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150614>.
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):499-510. Epub 2015 Dec 7. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208337>.
- Mourad A, Gniadecki R. Treatment of Dactylitis and Enthesitis in Psoriatic Arthritis with Biologic Agents: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2020 Jan;47(1):59-65. Epub 2019 Mar 1. <https://doi.org/10.3899/jrheum.180797>.

Quadro clínico das entesopatias

Parte 2 – Entesite



Cristiano Barbosa Campanholo¹

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.25-27>

Resumo *As entesites são achados comuns às espondiloartrites. Seu reconhecimento clínico auxilia o diagnóstico diferencial entre outras artropatias inflamatórias e também pode ser utilizado como medida de avaliação da atividade inflamatória da doença.*

Unitermos *Entesites. Apresentação clínica.*

As entesites são achados comuns às espondiloartrites e têm sua importância por serem consideradas um domínio clínico de atividade de doença que pode ser detectado precocemente e auxiliar no diagnóstico, bem como servir de indicador de gravidade de doença¹.

A ausência de vasos nos sítios de inserção óssea, a pequena densidade de vasos adjacentes a ligamentos e tendões, assim como a falta de hiperplasia adaptativa, que é habitualmente vista nas sinovites², tornam a avaliação desses locais particularmente desafiadora, pois podem ser assintomáticas ou ainda mimetizar outras condições clínicas como injúria mecânica e tendinites¹.

Um ponto de vulnerabilidade é que as medidas de exame físico utilizadas nos ensaios clínicos e na prática diária avaliam a dor referida pelo paciente quando examinado com aplicação de força em pontos de ênteses¹, que podem corresponder a uma verdadeira inflamação local (entesite) ou refletir um fenômeno de dor central (entesalgia), também conhecida como fibromialgia, dor crônica generalizada ou síndrome de sensibilização central³. É possível que em alguns indivíduos a dor seja atribuída somente ao componente inflamatório, em outros somente o componente de dor central e em outros uma combinação de ambos³.

O reconhecimento da dor local à compressão da êntese não permite a diferenciação da etiologia da dor, se inflamatória ou

central. Sintomas associados como fadiga, distúrbios do sono e alterações do ritmo urinário ou intestinal podem sugerir fibromialgia ou dor crônica generalizada^{3,4}.

O fenômeno de coexistência da síndrome de sensibilização central acompanhando as doenças reumáticas crônicas tornou-a um item a ser pesquisado dada a relevância clínica, podendo influenciar as medidas de gravidade de doença e por vezes determinar resposta ao tratamento³. Coortes de pacientes com doenças como artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, osteoartrite, artrite psoriásica e espondilite têm demonstrado cerca de 15-20% com diagnóstico concomitante de fibromialgia⁵.

Existe ainda a possibilidade de uma entesite nem sempre estar presente em área sensível ao toque, confirmada em alguns estudos, pela falta de correlação com inflamação observada por ultrassonografia ou ressonância magnética². Apesar de potencial imprecisão da avaliação, os índices clínicos têm um desempenho satisfatório em sua capacidade de discriminar entre tratamento ativo e placebo em ensaios clínicos^{2,3}.

Pacientes com espondiloartrites têm uma propensão para inflamação de certas ênteses, que são numerosas e onipresentes. Clinicamente entesites periféricas são observadas em todas as formas de espondiloartrites, sendo mais frequentes em membros inferiores que nos membros superiores e tendo o calcâneo como principal local. Além da inserção do tendão de

1. Coordenador da Comissão de Artrite Psoriásica da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Reumatologista da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo-SP.

Correspondência: cristiano.campanholo@gmail.com.

Como citar este artigo: Campanholo CB. Quadro clínico das entesopatias. Parte 2 – Entesite. Rev Paul Reumatol. 2020 out-dez;19(4):25-7.
DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.25-27>.

O autor não contou com apoio financeiro.

O autor declara não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

Aquiles e da fásia plantar, outros locais como inserções musculares nos trocanteres maior e menor, a inserção do tendão quadríceps no polo superior da patela, inserção do ligamento patelar no polo inferior da patela e tubérculo tibial. Nos membros superiores são locais comuns de entesites as inserções acromial e clavicular do músculo deltoide e inserções dos flexores e extensores das falanges^{6,7}. A coluna em si, marca registrada da doença, permanece inacessível aos métodos clínicos tradicionais de avaliação^{6,7} (Quadro 1).

Força tarefa realizada pelo GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) em conjunto com o OMERACT (Outcomes Measure in Rheumatology) elencou entesites como parte do domínio principal no seguimento de pacientes com APs⁸ e nesse momento considera válido e factível qualquer dos instrumentos de avaliação como MASES (*Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis score*), SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) e LEI (*Leeds enthesitis index*)⁹.

O reconhecimento da apresentação clínica única e do impacto significativo da entesite no paciente com APs elevou o número de pesquisas sobre a fisiopatologia deste domínio. Mais

QUADRO 1 Distribuição das entesites fibrocartilaginosas em humanos.

DISTRIBUIÇÃO DE ÊNTESES FIBROCARILAGINOSAS EM MEMBROS SUPERIORES DE HUMANOS	
Tendões	
•	Inserção supraespinhal
•	Inserção infraespinhal
•	Inserção redondo menor
•	Inserção subescapular
•	Inserção peitoral maior
•	Inserção braquiorradial
•	Inserção do tríceps
•	Origem do tríceps (cabeça longa)
•	Inserção braquial
•	Origem do bíceps braquial
•	Inserção do bíceps braquial
•	Extensor radial do carpo (inserção longa)
•	Inserção do flexor ulnar do carpo
•	Inserção do abdutor curto do polegar
•	Tendões surgindo da origem do extensor comum
•	Tendões surgindo da origem do flexor comum
•	Inserção do extensor comum dos dedos
Ligamentos	
•	Coracoacromial
•	Anular
•	Colateral radial e ulnar das interfalangeanas proximais

pesquisas são necessárias em relação à avaliação precisa da inflamação na êntese (entesites vs. entesalgia), incluindo estudos detalhados para correlacionar a avaliação clínica com avaliação de imagem avançada (por exemplo, US, MRI e outras modalidades). Além disso, espera-se que biomarcadores séricos possam ser identificados e ajudem na avaliação da entesite.

>>> continuação

QUADRO 1 Distribuição das entesites fibrocartilaginosas em humanos.

DISTRIBUIÇÃO DE ÊNTESES FIBROCARILAGINOSAS EM MEMBROS INFERIORES DE HUMANOS	
Tendões	
•	Inserção do iliopsoas
•	Inserção glúteo médio
•	Inserção retrofemoral (origem da espinha ilíaca anteroinferior)
•	Inserção gastrocnêmio (origem cabeça medial e lateral)
•	Inserção do semimembranoso
•	Inserção do quadríceps femoral
•	Adutor longo (origem)
•	Bíceps femoral (origem ísquio)
•	Tendão patelar (origem)
•	Tendão patelar (inserção)
•	Tendão de Aquiles (inserção)
•	Inserção poplíteia
•	Inserção tibial anterior
•	Inserção tibial posterior
•	Inserção extensor longo dos dedos
•	Extensor longo do hálux
•	Inserção fibular longo
•	Inserção fibular curto
Ligamentos	
•	Cruzado anterior
•	Cruzado posterior
•	Menisco medial e lateral
•	Talofibular anterior
•	Sacrotuberoso
•	Iliofemoral
DISTRIBUIÇÃO DE ÊNTESES FIBROCARILAGINOSAS EM COLUNA DE HUMANOS	
•	Ânulo fibroso
•	Interespinhoso e supraespinhoso lombar
•	Ligamento amarelo lombar

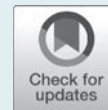
Adaptado de: Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *J Anat.* 2001 Nov;199(Pt 5):503-26. <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.2001.19950503.x>. PMID: 11760883; PMCID: PMC1468363.

continua >>>

Referências

1. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Aug;48(1):35-43. Epub 2018 Jan 6. PMID: 29429762. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.12.008>.
2. Watad A, Cuthbert RJ, Amital H, McGonagle D. Enthesitis: Much More Than Focal Insertion Point Inflammation. *Curr Rheumatol Rep.* 2018 May 30;20(7):41. PMID: 29846815; PMCID: PMC5976708. <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0751-3>.
3. Mease P. Enthesitis in psoriatic arthritis (Part 3): clinical assessment and management. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Mar 1;59(Suppl 1):i21-i28. PMID: 32159795; PMCID: PMC7065458. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa042>.
4. Marchesoni A, Atzeni F, Spadaro A, Lubrano E, Provenzano G, Cauli A, et al. Identification of the clinical features distinguishing psoriatic arthritis and fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2012 Apr;39(4):849-55. Epub 2012 Jan 15. PMID: 22247363. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110893>.
5. Mease PJ. Fibromyalgia, a missed comorbidity in spondyloarthritis: prevalence and impact on assessment and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2017 Jul;29(4):304-310. PMID: 28394827. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000388>.
6. Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Review: Enthesitis: New Insights Into Pathogenesis, Diagnostic Modalities, and Treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Feb;68(2):312-22. PMID: 26473401; PMCID: PMC5195265. <https://doi.org/10.1002/art.39458>.
7. Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthritis at entheses and related sites. *J Anat.* 2001 Nov;199(Pt 5):503-26. PMID: 11760883; PMCID: PMC1468363. <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.2001.19950503.x>.
8. Orbai AM, de Wit M, Mease PJ, Callis Duffin K, Elmamoun M, Tillett W, et al. Updating the Psoriatic Arthritis (PsA) Core Domain Set: A Report from the PsA Workshop at OMERACT 2016. *J Rheumatol.* 2017 Oct;44(10):1522-8. Epub 2017 Feb 1. Erratum in: *J Rheumatol.* 2017 Apr;44(4):543. PMID: 28148697; PMCID: PMC5538953. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160904.C1>.
9. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Nov;63 Suppl 11:S64-85. PMID: 22588772. <https://doi.org/10.1002/acr.20577>.

Instrumentos para avaliação das entesites



Rubens Bonfiglioli¹

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.28-30>

Resumo A inflamação das ênteses, região de ancoragem dos tendões, cápsula articular e ligamentos aos ossos, têm sido alvo de muitos estudos, em especial nas espondiloartrites. Sua avaliação do ponto de vista de atividade clínica dessas enfermidades tem originado vários instrumentos na tentativa de orientar o reumatologista no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes, além de servir como método de observação em estudos clínicos de vários medicamentos. Alguns desses instrumentos são de fácil utilização, outros um pouco mais complexos e de utilidade mais em pesquisas. Abordaremos os mais importantes nessas práticas.

Unitermos Ênteses. Entesites. Espondiloartrites. Espondilite anquilosante (EA). Artrite psoriásica (AP).

INTRODUÇÃO

As entesites são caracterizadas por inflamação nos locais de inserção do tendões, ligamentos e fibras da cápsula articular nos ossos, e é considerada o principal evento fisiopatológico das espondiloartrites¹. Registros de ensaios clínicos encontraram entesites em aproximadamente 30-50% em pacientes com artrite psoriásica². Embora descrita de forma clássica envolvendo os locais de inserção do tendão de Aquiles e da fásia plantar, as entesites podem envolver muitas partes do corpo, incluindo estruturas periarticulares dos joelhos, pelve, coluna vertebral (inserção dos ligamentos vertebrais), costelas, quadris, ombros e cotovelos.

Várias medidas de pontuação de entesite foram desenvolvidas, algumas originalmente em pacientes com espondilite anquilosante (EA). Todas envolvem uma abordagem de palpação padrão, ou seja, aplicando 4 kg/cm² de pressão (o suficiente para branquear a ponta da unha do examinador) e verificar a presença ou ausência de sensibilidade. Nem todas têm aplicação prática, sendo usadas mais em ensaios clínicos, mas outras

podem ser um instrumento importante para o reumatologista conduzir a melhor terapia para o seu paciente.

ÍNDICE DE ENTESITE DE MANDER/NEWCASTLE (MEI)

O MEI foi originalmente desenvolvido para avaliar todas as ênteses clinicamente acessíveis, potencialmente envolvidas na espondilite anquilosante.

Com base na experiência clínica, os investigadores identificaram um grande número de locais enteseais envolvidos. Depois de remover *sites* que não produziam sensibilidade à palpação, em qualquer um dos 19 pacientes do estudo que validou o método, o instrumento especificou 66 locais para avaliação³.

Um sistema de pontuação com base na resposta do paciente à palpação sobre as ênteses é classificado de 0 a 3 (onde 0 sem dor, 1 sensibilidade leve, 2 moderada e 3 intensa). Um total máximo de pontuação de 90 é possível (teoricamente poderia ser muito mais).

O MEI não foi usado em ensaios clínicos randomizados (RCTs) devido à dificuldade em administração e à preocupação com a confiabilidade.

1. Doutor em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Professor na disciplina de Reumatologia na Unicamp, SP.

Correspondência: rubensbg@terra.com.br.

Como citar este artigo: Bonfiglioli R. Instrumentos para avaliação das entesites. Rev Paul Reumatol. 2020 out-dez;19(4):28-30. DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.28-30>.

O autor não contou com apoio financeiro.

O autor declara não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

LEEDS ENTHESITIS INDEX (LEI)

Avalia a entesite em pacientes com artrite psoriásica (AP). Considerando que outras medidas de entesite descritas aqui foram desenvolvidas e/ou validadas em pacientes com espondilite anquilosante (EA), o LEI foi desenvolvido especificamente para AP⁴.

Os locais enteseais incluem os epicôndilos laterais bilaterais, côndilos femorais mediais e o tendão de Aquiles.

Número de seis locais enteseais.

Presença ou ausência de sensibilidade é o esperado.

CONSÓRCIO DE PESQUISA EM ESPONDILOARTRITE DO CANADÁ (SPARCC)

Avaliar a entesite em pacientes com espondilite anquilosante, porém o SPARCC criou uma medida para entesite nas espondiloartrites em geral (ou seja, não se limitando à EA ou AP).

Os locais enteseais examinados incluem os tendões de Aquiles, inserção da fáscia plantar no calcâneo, inserção do tendão patelar na base da patela, inserção do quadríceps na borda superior da patela, inserção supraespinal na tuberosidade maior do úmero e epicôndilos medial e lateral.

Os 16 locais enteseais devem ser palpados e considerada a presença de dor (1 ponto) ou ausência de dor (0 ponto), portanto um total de, no máximo, 16 pontos.

PONTUAÇÃO DAS ÊNTESES NA ESPONDILOARTRITE ANQUILOSANTE DE MAASTRICHT (MASES)

O objetivo original foi a avaliação de entesite em espondilite anquilosante, e, posteriormente, foi adicionalmente usado em artrite psoriásica e espondiloartrites em geral.

Os locais avaliados incluem as primeiras articulações costoverbrais bilaterais, sétimas costoverbrais, espinhas ilíacas superiores, posteriores e anteriores, cristas ilíacas, inserção proximal dos tendões de Aquiles e o quinto processo espinhoso lombar.

Um estudo de dois anos utilizou o MEI em espondilite anquilosante e concluiu que esse instrumento demonstrou ser muito demorado a ser executado, com chance de erros e comprometimento da confiabilidade⁵. A partir deste trabalho criou-se o MASES, que se correlaciona bem com o MEI, e a redução no número de locais e a remoção da graduação de intensidade produziu um instrumento mais prático.

Em outro estudo, em que vários índices de entesite foram comparados na avaliação de pacientes com EA ou artrite psoriásica com espondilite, a concordância intraobservador moderada foi demonstrada entre pacientes com AP, com um ICC de 0,56 (IC 95% 0,34, 0,82). O ICC para o MASES foi maior em pacientes com EA do que com AP⁶. O instrumento não foi validado no PsA.

Outras medidas foram desenvolvidas, porém sem a correspondência estatística adequada, ou por serem muito trabalhosas e com risco de erros maior, ou por não serem adequadas a todas as formas de espondiloartrites.

ÍNDICE MAIOR DE BERLIM

Este é um índice de entesite de 12 locais, cristas ilíacas, Aquiles, grande trocânter, côndilos femorais medial e lateral e fáscia plantar⁷. Usado em estudos de EA, foi avaliado no International Spondyloarthritis Interobserver Reliability Exercise (INSPIRE), porém mostrou valores de índice de confiança (IC) mais baixos do que os instrumentos Leeds e SPARCC em pacientes com AP⁸. Este instrumento não é usado em ensaios de APs.

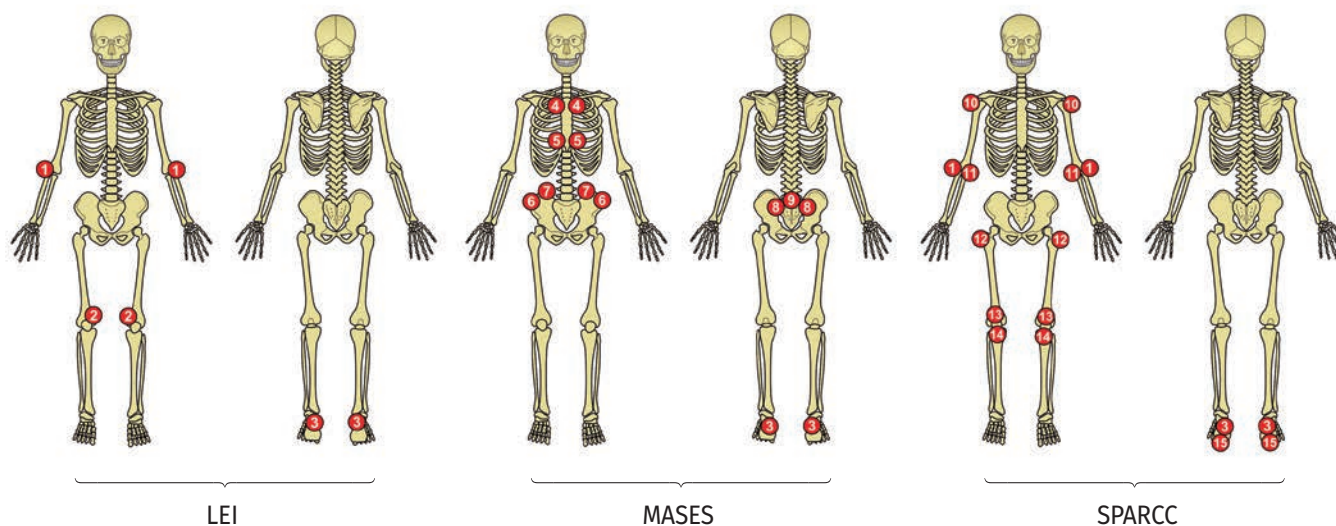


FIGURA 1 Instrumentos clínicos usados para avaliação das ênteses axiais e periféricas.

Ilustração: Francisco Irochima Pinheiro.

Legenda: 1: epicôndilo lateral; 2: côndilo femoral medial; 3: tendão de Aquiles; 4: primeira costoverbrais; 5: sétima costoverbrais; 6: espinha ilíaca anterossuperior; 7: crista ilíaca; 8: espinha ilíaca posterossuperior; 9: processo espinhoso de L5; 10: inserção do supraespinal; 11: epicôndilo medial; 12: trocânter maior; 13: inserção do quadríceps na borda superior da patela; 14: inserção do tendão patelar no polo inferior da patela; 15: inserção da fáscia plantar.

SÃO FRANCISCO

Este é um índice de entesite de 14 locais, C1, C2, T12, L1, espinha ilíaca anterior, tuberosidade isquiática, Aquiles, grande trocânter e fâscia plantar⁹, empregado em ensaios de AS que mostraram IC mais baixos em pacientes com AP no estudo INSPIRE. Não foi usado em ensaios de artrite psoriásica⁸.

QUATRO PONTOS

A medida de entesite de quatro pontos inclui ambos Aquiles, inserções de tendão e fâscia plantar e pode ser classificada como presente ou ausente ou pontuada em uma escala de gravidade de 0 a 3. Esta medida mostrou discriminação na capacidade de resposta em dois ensaios de infliximabe em AP e um estudo randomizado de etanercepte de psoríase em indivíduos com artrite

psoriática^{10,11,12}; no entanto, não funcionou bem como medida por ter maior número de sítios em um estudo comparativo⁸.

A avaliação dos locais de ênteses comprometidas nas espondiloartrites segue sendo um desafio para o reumatologista. As diferenças na confiabilidade da avaliação de certas ênteses poderiam ter influenciado a avaliação adequada da capacidade de resposta para discriminar. Sensibilidade à palpação ou dor em locais de êntese podem estar relacionadas a outras razões, como estresse mecânico, uso excessivo, trauma, degeneração ou doença metabólica.

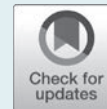
Imagens, ultrassom ou ressonância, podem ajudar, porém a criteriosa avaliação clínica, um exame físico direcionado, não só procurando pontos dolorosos, mas orientado pelo paciente onde é o local que ele percebe a dor sem o toque, ainda deve ser mandatório na avaliação das entesites.

Referências

- McGonagle D, Lories RJ, Tan AL, Benjamin M. The concept of a "synovio-enthesal complex" and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2482-91. <https://doi.org/10.1002/art.22758>.
- Gladman DD, Chandran V. Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto Psoriatic Arthritis Program. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:25-31. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq262>.
- Mander M, Simpson JM, McLellan A, Walker D, Goodacre JA, Dick WC. Studies with an enthesitis index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1987;46:197-202. <https://doi.org/10.1136/ard.46.3.197>.
- Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:686-91. <https://doi.org/10.1002/art.23568>.
- Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:127-32. <https://doi.org/10.1136/ard.62.2.127>.
- Gladman DD, Inman RD, Cook RJ, Maksymowych WP, Braun J, Davis JC, et al. International spondyloarthritis interobserver reliability exercise: the INSPIRE study. II. Assessment of peripheral joints, enthesitis, and dactylitis. *J Rheumatol.* 2007;34:1740-5.
- Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet.* 2002;359:1187-93. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08215-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08215-6).
- Gladman DD, Inman RD, Cook RJ, Maksymowych WP, Braun J, Davis JC, et al. International spondyloarthritis interobserver reliability exercise: the INSPIRE study. II. Assessment of peripheral joints, enthesitis, and dactylitis. *J Rheumatol.* 2007;34:1740-5.
- Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor N Engl J Med. 2002;346:1349-56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012664>.
- Mease PJ. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 Suppl:i77-84. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.140582>.
- Mease PJ, Antoni CE. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl:ii78-82. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.034157>.
- Mease PJ. Psoriatic arthritis: pharmacotherapy update. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12:272-80. <https://doi.org/10.1007/s11926-010-0108-z>.

Diagnóstico diferencial das entesopatias

Parte 1 – Entesopatias mecânicas



Marcos Renato de Assis¹, Rodrigo de Oliveira²

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.31-34>

Resumo *O acometimento das ênteses é um achado clínico comum nas espondiloartrites. No entanto, a maior parte das entesopatias se relaciona com causas mecânicas sem relação com doenças inflamatórias. Destacam-se as causas traumático-degenerativas, doenças microcristalinas e endócrino-metabólicas.*

Unitermos *Entesopatias. Entesites mecânicas. DISH. CPPD. Espondiloartrite.*

INTRODUÇÃO

As ênteses são locais de inserção de tendão, ligamento, cápsula articular ou fâscia na superfície óssea, que têm um papel fundamental na transmissão de forças mecânicas sobre o sistema musculoesquelético³. A inflamação das ênteses é chamada de entesite, que pode ter diversos fatores em sua gênese, a se destacar o histórico e o padrão de forças mecânicas que nelas incide. O acometimento do complexo entesossinovial, habitualmente identificado como entesite, foi identificado como um ponto fundamental na caracterização de doenças do espectro da artrite psoriásica e da espondiloartrite, bem como na progressão das calcificações periarticulares encontradas nessas doenças. No entanto, a maior parte das entesites se relaciona a problemas mecânicos sem relação com doenças inflamatórias crônicas sistêmicas, representando um desafio ao diagnóstico diferencial^{1,2,4}.

ESTRUTURA E FUNÇÃO

Existem dois tipos de êntese, as fibrosas, que se inserem diretamente no perióstio e se encontram nas metáfises e diáfises dos ossos longos, e as fibrocartilaginosas, que não têm perióstio e se encontram na união das apófises e epífises dos ossos longos, em ossos das mãos e dos pés e em ligamentos da coluna vertebral. As ênteses são geralmente encontradas fora da cápsula articular, mas exceções incluem as articulações sacrílica, esternoclavicular e interfalangiana distal⁴.

As ênteses fibrocartilaginosas são avasculares, geralmente alimentadas por artérias da medula óssea, da região fibrosa do tendão ou por pequenos vasos perfurantes derivados das artérias periostais.

As ênteses são estruturas ricamente inervadas, o que justifica a intensidade grande de sintomas e limitações que podem ocorrer nas entesites.

1. Docente de Reumatologia da Faculdade de Medicina de Marília, SP. Professor da Faculdade de Medicina de Assis, SP. Editor-chefe da revista *Advances in Rheumatology*. Doutor em Ciências Médicas – Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).
2. Médico assistente da Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), SP. Corresponsável pelo Ambulatório de Espondiloartrites, Artrite Psoriásica e Úveo-artrites do Hospital das Clínicas da FMRP-USP. Membro da Comissão de Artrite Psoriásica da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Membro do Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Mestre em Ciências Médicas – Universidade de São Paulo.

Correspondência: Dr. Marcos Renato de Assis, e-mail: a.assismr@gmail.com; Dr. Rodrigo de Oliveira, e-mail: dr.rodrigo.oliveira@gmail.com.

Como citar este artigo: Assis MR, Oliveira R. Diagnóstico diferencial das entesopatias. Parte 1 – Entesopatias mecânicas. *Rev Paul Reumatol.* 2020 out-dez;19(4):31-4. DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.31-34>.

Os autores não contaram com apoio financeiro.

Os autores declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

O complexo entesossinovial é formado pela êntese e por estruturas a seu redor que podem incluir, conforme o local, membrana sinovial, bursa, gordura, osso sesamoide, periósteo adjacente. Dessa forma, a entesite é um subconjunto da entesopatia, é a inflamação do local de inserção dos tendões e ligamentos do osso^{1,4}.

As ênteses têm duas funções principais: a estabilidade da articulação e a transdução de forças mecânicas³.

CAUSAS DE INFLAMAÇÃO

O acometimento das ênteses – entesopatias – pode ocorrer em diversas condições clínicas, tais como nas doenças reumáticas inflamatórias, doenças microcristalinas, distúrbios traumático-degenerativos, endócrino-metabólicos e fármacos (Tabela 1)^{1,2,4}.

TABELA 1 Principais causas de entesopatia.

Inflamatórias	Espondiloartrites, artrite reumatoide (raro)
Doenças microcristalinas	Doença por deposição de pirofosfato de cálcio (CPDD), doença por deposição de hidroxapatita (HA), alcaptonúria (ocronose), gota (raro)
Traumático-degenerativas	Senilidade, prática esportiva, DISH
Endócrino-metabólicas	Diabetes, acromegalia, hipoparatiroidismo
Fármacos	Quinolonas, isotretinoína, estatinas(?)

DISH: hiperostose esquelética idiopática difusa.

Nas doenças reumáticas inflamatórias, os principais representantes incluem as espondiloartrites. O acometimento das ênteses nessa condição clínica leva a manifestações em: (a) articulações sinoviais, como em sacrílicas e articulações apofisárias; (b) articulações fibrocartilaginosa, como nas junções discovertebrais, sínfise púbica, articulação esternoclavicular e glenoumeral; (c) sindesmoses tibiofibular, radioulnar e na porção superior da articulação sacrílica, acima da articulação sinovial verdadeira; (d) e ênteses extra-articulares, como nas inserções de tendões e ligamentos nos ossos, sendo mais frequentes o tendão do calcâneo, a inserção da fásia plantar no calcâneo, as cristas ilíacas, trocater femoral, borda patelar, as apófises espinhosas vertebrais e as inserções das regiões distais dos dedos dos pés e das mãos^{1,2,4,9,11}.

Nas doenças degenerativas os osteófitos são mais comumente observados nas inserções de ligamentos ou tendões nos ossos e devem se desenvolver por uma combinação de desequilíbrios mecânicos, isquemia e degeneração de tecidos locais. Costumam estar associadas à prática esportiva, lesões por impacto, sobrecargas, movimentos repetidos, descondicionamento físico e ocorrem mais frequentemente na idade avançada. Entre os locais anatômicos mais comuns para entesopatias associadas ao esporte temos o manguito rotador, o epicôndilo lateral do úmero, o polo inferior da patela, a inserção do tendão tricipital sural/calcâneo (de Aquiles) e a fásia plantar do calcanhar. Um tipo específico de entesopatia degenerativa aparece na junção

cartilaginosa discovertebral. Uma parte fundamental da patogênese dessa condição é a herniação anterolateral do material discal criando tração na inserção vertebral do ligamento longitudinal anterior com rompimento da ligação óssea das fibras de Sharpey. O crescimento anterior ósseo produzido pela tração anormal do ligamento é um tipo especial de entesófito chamado sindesmófito^{1,2,4}. Outra condição clínica comum é a hiperostose esquelética idiopática difusa (*diffuse idiopathic skeletal hyperostosis* – DISH ou *doença de Forestier*). De origem desconhecida, tem sido associada à terceira idade, ao sexo masculino e a doenças como obesidade, diabetes *mellitus*, hipercolesterolemia e gota. Trata-se de uma entidade caracterizada por ossificação progressiva de tecidos moles, principalmente da coluna vertebral, incluindo ligamentos (sobretudo o ligamento longitudinal comum anterior), aponeuroses e inserções musculares. Há formação de osteófitos em ponte para-articular, mais proeminente na região anterolateral da coluna, particularmente do segmento torácico e à direita (Figura 1), e regiões extraespinais como pelve, calcâneos, patela e olecrano (Figura 2)⁷⁻¹⁰.

Entesopatia pode ser proeminente característica em várias distúrbios endócrinos. No diabetes *mellitus* e mesmo em paciente com intolerância à glicose há alta incidência de osteófitos e mesmo de DISH. Acromegalia é outra condição importante que produz espessamento e irregularidade da cortical óssea com formação de proeminentes tuberosidades e osteófitos. Os locais mais proeminentes ocorrem na coluna com proliferação óssea subligamentar e subperiosteal com alongamento dos corpos vertebrais no sentido anteroposterior; crânio, mãos e pés (formações ósseas nas inserções tendíneas), calcâneos, clavícula e patela. O hipoparatiroidismo pode levar à anormalidade no esqueleto que lembra alterações das espondiloartrites e/ou DISH, incluindo calcificação dos ligamentos longitudinal anterior e posterior da coluna, osteofitose da coluna, proliferação óssea na pelve, quadril, ossos longos e calcificações tendíneas e ligamentosas^{3,4}.

Nas doenças por deposição de cristais as anormalidades na êntese são mais características na doença por deposição de pirofosfato de cálcio (CPPD – *calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease*), na doença por deposição de hidroxapatita (HA) e na alcaptonúria (ocronose). Na CPPD a calcificação ocorre em ligamentos e tendões, particularmente no tendão calcâneo, quadríceps e supraespinhoso. São comuns o espessamento e a degeneração tendínea. Deposição nos ligamentos interósseos do carpo pode levar ao rompimento tendíneo e instabilidade do carpo. Calcificação do ligamento transversal do atlas pode levar à subluxação atlantoaxial. Calcificação capsular pode ser observada nas articulações de cotovelo de metatarsofalângicas. A doença por deposição de hidroxapatita pode levar a calcificações tendíneas sutis como pequenas linhas de aumento de densidade ao longo dos tendões. Tardiamente, pode haver calcificações tendíneas grosseiras periarticulares especialmente em quadris e ombros. As calcificações por HA ocorrem na porção avascular dos tendões perto do ponto de inserção óssea. Na alcaptonúria, a deposição anormal de ácido homogentísico nos ligamentos e tendões pode levar à ossificação entesítica. Na coluna, os osteófitos e sindesmófitos podem acompanhar a calcificação dos discos vertebrais^{3,4}.

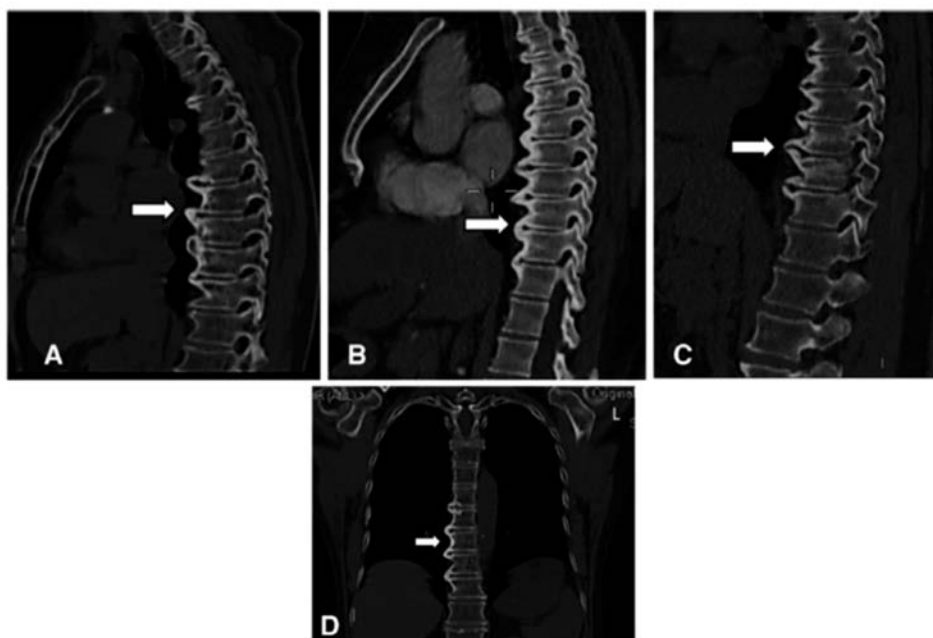


FIGURA 1 Hiperostose esquelética idiopática difusa (DISH) – alterações em tomografia computadorizada de coluna.

(A-C) Cortes sagitais mostrando osteófitos anteriores (setas); (D) corte coronal mostrando hiperostose em segmento torácico (seta); L: esquerda.

Adaptado de: Mader R, Baraliakos X, Eshed I, Novofastovski I, Bieber A, Verlaan JJ, et al. Imaging of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). RMD Open. 2020 Feb;6(1):e001151. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001151. Erratum in: RMD Open. 2020 Mar;6(1): PMID: 32111653; PMCID: PMC7046956¹⁰.

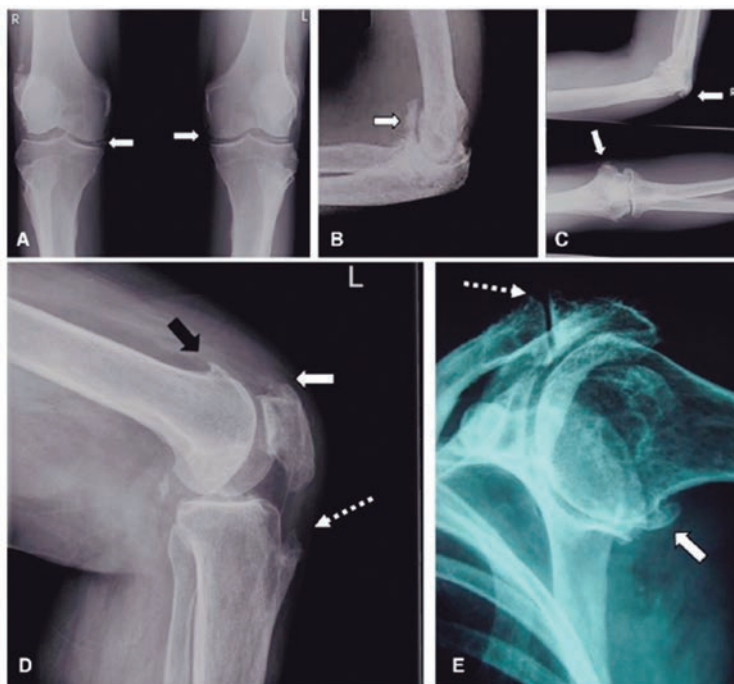


FIGURA 2 Hiperostose esquelética idiopática difusa (DISH) – lesões extraespinhais em radiografia.

(A) Condrocalcinose em joelhos; (B) estreitamento do espaço da articulação do cotovelo com um osteófito gigante (seta). (C) estreitamento do espaço articular do cotovelo com ossificação capsular (setas); (D) joelho: osteófito do côndilo femoral (seta branca), ossificação do tendão patelar (seta preta) e grande entesopatia da tuberosidade tibial (seta pontilhada); (E) ombro: osteófito grande da cabeça do úmero (seta branca) e osteófitos degenerativos acromioclaviculares (seta pontilhada); L: esquerda; R: direita.

Adaptado de: Mader R, Baraliakos X, Eshed I, Novofastovski I, Bieber A, Verlaan JJ, et al. Imaging of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). RMD Open. 2020 Feb;6(1):e001151. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001151. Erratum in: RMD Open. 2020 Mar;6(1): PMID: 32111653; PMCID: PMC7046956¹⁰.

Merecem destaque as descrições de alterações tendíneas e entesíticas associadas a algumas drogas, tais como quinolonas, estatinas e acitretina/isotretinoína, pois frequentemente são subdiagnosticadas. As quinolonas estão associadas a rupturas tendíneas por alteração da matriz do tendão, principalmente no uso prolongado. Em estudo de revisão, há pouca evidência de que a terapia com estatinas aumenta o risco de ruptura tendínea. Em relação à isotretinoína, há descrições de calcificações tendíneas e entesíticas até semelhantes à DISH, mas são condições raras¹²⁻¹⁶.

O diagnóstico diferencial de entesopatias, principalmente no contexto de estresse mecânico, deve incluir fraturas, avulsões ou ruptura de ligamento ou tendão, contusões, lesões musculares, além de infecção localizada e lesão neoplásica^{1,2,4}.

MECANISMOS DE INFLAMAÇÃO

Existem várias teorias sobre a etiopatogenia da entesite – inflamatória, mecânica, autoimune e associada ao complexo entesossinovial e teorias sobre a formação de entesófitos – inflamatória, molecular e mecânica. Os tecidos que circundam as ênteses e compõem o complexo entesossinovial auxiliam na função de dissipar a energia mecânica de tensões, mas na ocorrência de danos parciais às ênteses pode haver ativação de mecanismos do sistema imunológico inato que estimulam

o desenvolvimento de inflamação local como uma bursite. O tecido adiposo peritendíneo também pode colaborar na liberação local de substâncias pró-inflamatórias^{1,2,4}.

DIAGNÓSTICO DE ENTESOPATIAS

Existe uma dificuldade de perceber sinais clínicos de inflamação das ênteses, levando muitas vezes à necessidade de recorrer a exames de imagem. A radiologia simples e a tomografia computadorizada mostram alterações crônicas como a calcificação das ênteses, mas a ultrassonografia com *power Doppler* e a ressonância magnética com sequências com supressão de gordura ou contraste permitem detecção mais precoce.

Os achados mais comuns de entesite nos exames da ultrassonografia são espessamento da êntese, hipocogenicidade, presença de entesófitos, irregularidade da parte óssea das ênteses e erosões, bem como bursite adjacente aos tendões^{5,6,9}.

O prognóstico das entesopatias mecânicas geralmente é favorável, obtendo-se, na maioria dos casos, resolução em poucos dias ou semanas, conforme a etiologia subjacente. Promovendo-se um equilíbrio adequado entre repouso e reabilitação, com exercícios para reequilíbrio de músculos agonistas e antagonistas, ajustes de postura e gesto esportivo, busca-se preservar o alinhamento das articulações reduzindo o risco de lesões^{1,2}.

Referências

- Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Nov 21;13(12):731-41. PMID: 29158573. <https://doi.org/10.1038/nr-rheum.2017.188>.
- Alvarez A, Tiu TK. Enthesopathies. 2020 Jun 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. PMID: 32644456.
- Benjamin M, Toumi H, Ralphs JR, Bydder G, Best TM, Milz S. Where tendons and ligaments meet bone: attachment sites ('entheses') in relation to exercise and/or mechanical load. *J Anat*. 2006 Apr;208(4):471-90. PMID: 16637873; PMID: PMC2100202. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2006.00540.x>.
- Sudoł-Szopińska I, Kwiatkowska B, Prochorec-Sobieszek M, Maśliński W. Enthesopathies and enthesitis. Part 1. Etiopathogenesis. *J Ultrason*. 2015 Mar;15(60):72-84. Epub 2015 Mar 30. PMID: 26674568; PMID: PMC4579704. <https://doi.org/10.15557/JoU.2015.0006>.
- Sudoł-Szopińska I, Kwiatkowska B, Prochorec-Sobieszek M, Pracón G, Walentowska-Janowicz M, Maśliński W. Enthesopathies and enthesitis. Part 2: Imaging studies. *J Ultrason*. 2015 Jun;15(61):196-207. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26672488; PMID: PMC4579753. <https://doi.org/10.15557/JoU.2015.0017>.
- Resnick D, Niwayama G. Entheses and enthesopathy. Anatomical, pathological, and radiological correlation. *Radiology*. 1983 Jan;146(1):1-9. PMID: 6849029. <https://doi.org/10.1148/radiology.146.1.6849029>.
- Srivastava S, Ciapryna N, Bovill I. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis as an overlooked cause of dysphagia: a case report. *J Med Case Reports*. 2, 287 (2008). <https://doi.org/10.1186/1752-1947-2-287>.
- Mader R, Verlaan J-J, Eshed I, Bruges-Armas J, Puttini PS, Atzeni F, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): where we are now and where to go next. *RMD Open*. 2017 Jun 21;3(1):e000472. eCollection 2017. PMID: 28955488. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000472>.
- Kaeley GS. Enthesitis in psoriatic arthritis (Part 2): imaging. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Mar 1;59(Suppl 1):i15-i20. PMID: 32159789; PMID: PMC7065457. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa040>.
- Mader R, Baraliakos X, Eshed I, Novofastovski I, Bieber A, Verlaan JJ, et al. Imaging of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *RMD Open*. 2020 Feb;6(1):e001151. Erratum in: *RMD Open*. 2020 Mar;6(1): PMID: 32111653; PMID: PMC7046956. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001151corr1>.
- Mistry RR, Patro P, Agarwal V, Misra DP. Enthesitis-related arthritis: current perspectives. *Open Access Rheumatol*. 2019 Jan 25;11:19-31. PMID: 30774484; PMID: PMC6354696. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S163677>.
- Olcay E, Beytemur O, Kalegasioglu F. Oral toxicity of pefloxacin, norfloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin: comparison of biomechanical and histopathological effects on Achilles tendon in rats. *J Toxicol Sci*. 2011;36:339-45. <https://doi.org/10.2131/jts.36.339>.
- Childs SG. Pathogenesis of tendon rupture secondary to fluoroquinolone therapy. *Orthop Nurs*. 2007 May-Jun;26(3):175-82; quiz 183-4. PMID: 17538473. <https://doi.org/10.1097/01.NOR.0000276969.09808.2c>.
- Teichtahl AJ, Brady SR, Urquhart DM, Wluka AE, Wang Y, Shaw JE, et al. Statins and tendinopathy: a systematic review. *Med J Aust*. 2016 Feb 15;204(3):115-21.e1. PMID: 26866552. <https://doi.org/10.5694/mja15.00806>.
- Graf SW, Whittle SL. Isotretinoin-induced skeletal hyperostosis Springerplus. 2014;3:698. Published online 2014 Nov 27. PMID: PMC4447744. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-698>.
- McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Nov;45(5):S188-94. PMID: 11606952. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.113719>.

Diagnóstico diferencial das entesopatias

Parte 2 – Entesopatias de causas inflamatórias



Michel Alexandre Yazbek¹, Sônia Maria A. Anti Loduca Lima²

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.35-38>

Resumo Algumas doenças inflamatórias imunomediadas podem se manifestar clinicamente como entesites em locais e frequências variadas. As espondiloartrites representam o grupo principal de doenças que se manifestam com entesites. Estudos associaram a presença de entesite com maior atividade de doença, incapacidade funcional e pior qualidade de vida. Em certos casos, a avaliação clínica das entesites é difícil, o que as torna frequentemente subdiagnosticadas. Os métodos de imagem (como a ultrassonografia e a ressonância magnética) podem auxiliar no diagnóstico diferencial entre as entesopatias inflamatórias, mecânicas e a fibromialgia.

Unitermos Entesopatia. Espondiloartrite. Espondilite anquilosante. Artrite psoriásica. Artrite juvenil.

INTRODUÇÃO

As entesopatias são tradicionalmente consideradas um distúrbio de inserção focal de tendões, ligamentos, cápsulas e fâscias. Apesar desse conceito, os métodos de imagens avançadas e os achados patológicos demonstraram ocorrer um processo inflamatório mais difuso, que também afeta estruturas adjacentes como o osso, tecidos moles e sinóvia¹.

Algumas doenças reumáticas imunomediadas podem apresentar um processo inflamatório, que se manifestam clinicamente com entesites em locais e frequências variadas⁴. Neste artigo, discutimos as principais doenças inflamatórias envolvidas nesse processo.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Espondiloartrites

As espondiloartrites (EpAs) representam o grupo principal de doenças inflamatórias que se manifestam com entesite e cons-

tituem um grupo heterogêneo de entidades clínicas com fenótipos característicos, que incluem: espondilite anquilosante (EA); artrite psoriásica (APs); artrite associada a doença inflamatória intestinal ou enteropática (AE); artrite reativa (ARe), EpA indiferenciada e EpA juvenil^{1,2}. Embora os critérios de Amor³, do European Spondylarthropathy Study Group (ESSG)⁴ e do Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS)⁵ para EpA incluam entesite periférica, há limitações para esses critérios no que diz respeito à quantificação exata de entesite.

As entesites representam um papel-chave na fisiopatogenia das EpAs. Alguns estudos com camundongos transgênicos com TNF (*tumour necrosis factor*, do inglês), implicaram-na no processo patogênico primário, no qual a lesão mais precoce parece ser na êntese, sendo proposto um “modelo baseado em entesite” como base anatômica unificadora para a osteíte, periostite e neoformação óssea nas EpAs⁶.

As entesites periféricas são observadas em todas as formas de EpAs e os pontos mais comumente detectados são localizados nos membros inferiores, particularmente nos tornozelos,

1. Médico assistente. Doutor da Disciplina de Reumatologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), SP. Doutorado pela Unicamp.

2. Médica assistente da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André-SP. Preceptora chefe do Ambulatório de Espondiloartrites do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE), SP.

Correspondência: Dr. Michel Alexandre Yazbek, e-mail: m-yazbek@uol.com.br.

Como citar este artigo: Yazbek MA, Lima SMAAL. Diagnóstico diferencial das entesopatias. Parte 2 – Entesopatias de causas inflamatórias. Rev Paul Reumatol. 2020 out-dez;19(4):35-8. DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.35-38>.

Os autores não contaram com apoio financeiro.

Os autores declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

nas inserções dos tendões calcâneos e nas fâscias plantares. Outros pontos frequentes de entesite detectados nos exames ultrassonográficos são: trocânteres femorais, inserção do tendão quadríceps no polo patelar superior e inserções dos tendões flexores e extensores nas falanges^{7,8,9}. É importante lembrar que alguns sítios de entesite são clinicamente indetectáveis, incluindo aqueles na coluna e certas articulações profundas, o que contribui para falha de seu diagnóstico nas EpAs.

Palominos *et al.* correlacionaram os índices *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score* (MASES), *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada index* (SPARCC) e *Leeds Enthesitis Index* (LEI) com a atividade e a função em pacientes brasileiros com EpAs. Nesse estudo, o índice MASES correlacionou-se um pouco melhor com a atividade de doença e função do que o SPARCC e o LEI. Entretanto, as três pontuações de entesite tiveram apenas uma capacidade razoável para discriminar pacientes com doença em atividade daqueles em remissão¹⁰.

As entesites são mais frequentes entre pacientes do sexo feminino *versus* sexo masculino¹¹⁻¹⁴. As prevalências reportadas variam entre 34-74% e 35% em pacientes com EA e EpA não radiográfica, respectivamente¹⁵⁻¹⁷. Uma publicação reportou maior prevalência de manifestações periféricas (entesite e artrite periférica) em pacientes da América Latina comparados com pacientes de países europeus (Bélgica e Espanha)¹⁸. No Registro Brasileiro de Espondiloartrites (RBE), Carneiro *et al.* mostraram que a prevalência de entesites é alta (54% entre 1.505 pacientes) e os pontos mais afetados foram a espinha ilíaca posterior e o tendão de calcâneo. Nesse estudo, a entesite foi detectada em 53,5% dos pacientes com EA, 53,8% dos pacientes com APs e 70,4% dos pacientes com EpA indiferenciada¹⁹.

Alguns estudos demonstraram que a presença de entesite foi associada à maior atividade de doença, incapacidade funcional e para o trabalho, além de pior qualidade de vida em compara-

ção com os pacientes sem entesite^{10-12,16}. Em pacientes brasileiros, a entesite foi associada a uma maior gravidade das manifestações axiais e periféricas e um valor mais elevado do índice de atividade BASDAI (*Bath Ankylosing Disease Activity Index*)^{19,20}.

A avaliação clínica das entesites é desafiadora, o que as torna frequentemente subdiagnosticadas. A quantificação na prática diária é difícil e carece de sensibilidade e especificidade. A detecção dos pontos depende da dor provocada pela pressão local dos pontos entésicos, sendo que as localizações intra-articulares e profundas de certas ênteses também tornam o exame físico duvidoso e de difícil interpretação²¹⁻²³.

A correlação clínica dos pontos dolorosos nas ênteses no exame físico com os métodos de imagens, como o ultrassom (US) e a ressonância magnética (RM), para detecção de inflamação entésica é baixa²⁴. Entretanto, o US pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre EpAs e artrite reumatoide (AR) ou fibromialgia (Figura 1). Nos pacientes com EpAs, as entesites ocorrem predominantemente em estruturas extra-articulares, diferentemente dos pacientes com AR, em que a inflamação intra-articular com sinovite é a lesão mais característica²⁵. Alguns casos também podem ser confundidos com o fenômeno de sensibilização central da dor, o que ocorre nos pacientes com fibromialgia e síndrome miofascial, por exemplo, e esses métodos de imagem podem auxiliar nesse diagnóstico diferencial²⁶.

Artrite psoriásica

Os estudos em APs associaram a presença de entesite a um pior dano periférico e axial. Além disso, os pacientes com APs e entesite apresentaram maiores índices de atividade de doença e dor, pior qualidade de vida, pior incapacidade funcional, distúrbios de sono e fadiga²⁷⁻²⁹. Alguns investigadores também relataram piores desfechos de doença e uma probabilidade menor de atingir a remissão e a baixa atividade de doença nesses pacientes^{27,30}.

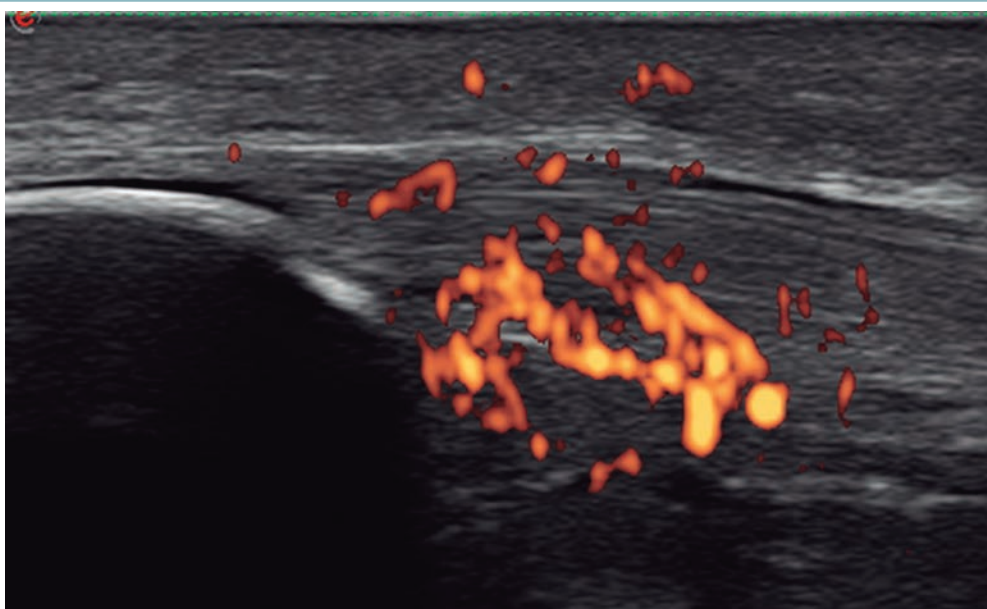


FIGURA 1 Entesite na inserção proximal do tendão patelar em paciente com espondiloartrite. O power Doppler intensamente positivo sugere entesopatia de causa inflamatória.

A entesite é rotineiramente avaliada em pacientes com APs no registro da Universidade de Toronto pelo índice SPARCC modificado e sua prevalência foi de 35%²⁸. Já o registro norte-americano CORRONA avaliou entesite, através dos índices LEI e SPARCC, encontrando uma prevalência de 27%²⁷.

A presença do diagnóstico de fibromialgia concomitante ocorre em cerca de 20% dos pacientes com APs e pode resultar em uma piora artefactual da avaliação da gravidade da doença, impedindo o alcance da meta de remissão ou baixa atividade de doença. É preciso se atentar de que as medidas utilizadas no exame físico em estudos e na prática clínica avaliam a sensibilidade relatada do paciente, que pode representar tanto um local verdadeiro de entesite, como também refletir o fenômeno de dor generalizada em pacientes com fibromialgia ou sensibilização central da dor. O fato de que uma inflamação pode não estar sempre presente em uma área sensível é confirmado, em alguns estudos, pela falta de correlação com a evidência de inflamação por US ou RM²⁷.

Doença inflamatória intestinal

A entesopatia inflamatória ainda é pouco estudada em pacientes com doença inflamatória intestinal, sendo encontrada em frequências muito variadas na literatura internacional, entre 7% e 50% dos pacientes com doença inflamatória intestinal (DII)³¹.

Em um estudo brasileiro, Lanna *et al.* avaliaram 130 pacientes com DII. Dentre esses pacientes, sete (5,4%) apresentaram entesite, sendo a inserção do tendão de calcâneo a êntese mais frequentemente envolvida (seis pacientes)³². Resende *et al.* avaliaram a casuística do RBE e encontraram uma frequência de 3,2% de AE entre os pacientes com EpAs, sendo 2,5% com espondilite e 0,7% com artrite. Esse subgrupo de indivíduos com AE teve maior prevalência em mulheres e uma menor incidência de entesite, comparado com os outros pacientes com EpAs³³.

Artrite relacionada com entesite

A entesite periférica é observada com frequência na EpA de início juvenil, particularmente naqueles classificados como portadores de artrite relacionada com entesite (ERA). Dentre os subtipos de artrite idiopática juvenil (AIJ), a ERA é aquele que está associado a piores função e qualidade de vida^{34,35}.

A ERA é mais comum em crianças do sexo masculino, com idade acima de 6 anos e está associada majoritariamente à presença do antígeno de histocompatibilidade humano B27 (do inglês, *histocompatibility leukocyte antigen B27* ou HLA-B27). Os pacientes geralmente apresentam quadro clínico de entesite, oligoartrite assimétrica, predominantemente em membros inferiores, podendo estar associada ou não à sacroiliíte³⁶.

A entesite é uma manifestação clínica característica da ERA, podendo ser a manifestação inicial, estando presente em mais da metade dos pacientes. As ênteses mais comumente afetadas são: fásia plantar, tendão calcâneo, porções superior e inferior da patela, tuberosidade tibial, trocânter maior do fêmur, espinha ilíaca, crista ilíaca, junção costochondral, locais de inserção do manguito rotador, epicôndilos medial e lateral do cotovelo e processos espinhosos dos segmentos cervical, torácico e lombar da coluna³⁷.

De acordo com os critérios da International League of Associations for Rheumatology (ILAR), a classificação de ERA requer a presença de artrite com entesite ou a presença de artrite ou entesite associada com qualquer uma das seguintes características: uveíte sintomática, início de artrite em menino com seis anos de idade ou mais, positividade do HLA-B27, dor lombar inflamatória ou dor à palpação das articulações sacrílicas, ou história familiar de uma doença associada ao HLA-B27, como EpA (adulta ou juvenil), AR, AE ou uveíte anterior aguda em um parente de primeiro grau³⁶.

CONCLUSÃO

O diagnóstico diferencial das entesites continua sendo um desafio para o reumatologista em sua prática clínica. Dentre as causas inflamatórias, as espondiloartrites em geral destacam-se como o grupo principal de doenças que se manifestam com entesite. Vários estudos demonstraram um impacto da entesite na piora da atividade de doença, da função e da qualidade de vida.

Há situações clínicas em que a diferenciação com entesopatias mecânicas, com outras doenças inflamatórias ou com o fenômeno da sensibilização central (como a fibromialgia) é difícil. Nesses casos, a aquisição de imagem (US ou RM) é um importante recurso diagnóstico, pois pode mostrar características que sugerem a causa da entesite.

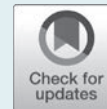
REFERÊNCIAS

- Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Review: Enthesitis: New Insights Into Pathogenesis, Diagnostic Modalities, and Treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(2):312-22. PMID: 26473401; PMCID: PMC5195265. <https://doi.org/10.1002/art.39458>.
- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 2:i1-44. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.104018>.
- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria for the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990;57:85-9. In French. [PubMed: 2181618]
- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. the European Spondylarthropathy Study Group. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1218-27. <https://doi.org/10.1002/art.1780341003>.
- Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:770-6. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.108217>.
- Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:437-45. [PubMed: 23921997] <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203643>.
- D'Agostino MA, Aegerter P, Bechara K, Salliot C, Judet O, Chimenti MS, et al. How to diagnose spondyloarthritis early? Accuracy of peripheral enthesitis detection by power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1433-40. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138701>.

8. Weill C, Norregaard J, Szkudlarek M, Hasselquist M, Moller JM, Terslev L, et al. Ultrasonography of finger joints, tendons and entheses in patients with spondyloarthritis: a comparison with clinical examination and MRI. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:327.
9. D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:473-86. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2006.03.007>.
10. Palominos PE, de Campos AP, Ribeiro SL, Xavier RM, Xavier JW, de Oliveira FB, et al. Correlation of enthesitis indices with disease activity and function in axial and peripheral spondyloarthritis: a cross-sectional study comparing MASES, SPARCC and LEI. *Adv Rheumatol.* 2019;59:23. <https://doi.org/10.1186/s42358-019-0066-8>.
11. Mease PJ, Liu M, Rebello S, Hua W, McLean RR, Yi E, et al. Characterization of patients with axial spondyloarthritis by enthesitis presence: data from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2(7):449-56. <https://doi.org/10.1002/acr2.11154>.
12. Tournadre A, Pereira B, Lhoste A, Dubost JJ, Ristori JM, Claudepierre P, et al. Differences between women and men with recent-onset axial spondyloarthritis: results from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2013;65:1482-9. <https://doi.org/10.1002/acr.22001>.
13. Lubrano E, Perrotta FM, Manara M, D'Angelo S, Addimanda O, Ramonda R, et al. The sex influence on response to tumor necrosis factor- α inhibitors and remission in axial spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 2018;45:195-201. <https://doi.org/10.3899/jrheum.17666>.
14. Shahlaee A, Mahmoudi M, Nicknam MH, Farhadi E, Fallahi S, Jamshidi AR. Gender differences in Iranian patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2015;34:285-93. <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2439-4>.
15. Ciurea A, Scherer A, Exer P, Bernhard J, Dudler J, Beyeler B, et al. Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum.* 2013;65:3096-106. <https://doi.org/10.1002/art.38140>.
16. De Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a metaanalysis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:196. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1093-z>.
17. Vander Cruyssen B, Ribbens C, Boonen A, Mielants H, de Vlam K, Lenaerts J, et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1072-7. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.064543>.
18. Benegas M, Munoz-Gomariz E, Font P, Burgos-Vargas R, Chaves J, Palleiro D, et al. Comparison of the clinical expression. Of patients with ankylosing spondylitis from Europe and Latin America. *J Rheumatol.* 2012; 39:2315-20. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110687>.
19. Carneiro S, Bortoluzzo A, Gonçalves C, da Silva JAB, Ximenes AC, Bertolo M, et al. Effect of enthesitis on 1505 Brazilian patients with Spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 2013;40:1719-25. <https://doi.org/10.3899/jrheum.121145>.
20. Da Costa IP, Bortoluzzo AB, Gonçalves AR, da Silva JAB, Ximenes AC, Bértolo MB, et al. Evaluation of performance of BASDAI (Bath ankylosing spondylitis disease activity index) in a Brazilian cohort of 1492 patients with spondyloarthritis: data from the Brazilian registry of Spondyloarthritis (RBE). *Rev Bras Reumatol.* 2015;55:48-54. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2014.05.005>.
21. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondyloarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum.* 2003;48:523-33. [PubMed: 12571863] <https://doi.org/10.1002/art.10812>.
22. Wiell C, Norregaard J, Szkudlarek M, Hasselquist M, Moller JM, Terslev L, et al. Ultrasonography of finger joints, tendons and entheses in patients with spondyloarthritis: a comparison with clinical examination and MRI. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl III):327.
23. Wiell C, Norregaard J, Szkudlarek M, Hasselquist M, Moller JM, Terslev L, et al. Ultrasonography of lower extremity tendons and entheses in patients with spondyloarthritis: a comparison with clinical examination and MRI. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl III):378.
24. Zhang H, Liang J, Qiu J, Wang F, Sun L. Ultrasonographic evaluation of enthesitis in patients with ankylosing spondylitis. *J Biomed Res* 2017;31:162-9.
25. Godfrin B, Zabraniecki L, Lamboley V, Bertrand-Latour F, Sans N, Fournié B. Spondyloarthritis with enthesial pain. A prospective study in 33 patients. *Joint Bone Spine* 2004;71:557-62. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2003.10.010>.
26. Mease PJ. Fibromyalgia, a missed comorbidity in spondyloarthritis: prevalence and impact on assessment and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29:304-10. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000388>.
27. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, Etzel CJ, Kavanaugh A, Ritchlin CT, et al. Clinical characteristics, disease activity, and patient-reported outcomes in psoriatic arthritis patients with dactylitis or enthesitis: results from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2017;69:1692-9. <https://doi.org/10.1002/acr.23249>.
28. Polachek A, Li S, Chandran V, Gladman DD. Clinical enthesitis in a prospective longitudinal psoriatic arthritis cohort: incidence, prevalence, characteristics, and outcome [published erratum appears in *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; 71:574]. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2017;69:1685-91. <https://doi.org/10.1002/acr.23174>.
29. Polachek A, Cook R, Chandran V, Gladman DD, Eder L. The association between sonographic enthesitis and radiographic damage in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:189. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1399-5>.
30. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Enthesitis: a hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48:35-43. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.12.008>.
31. Salvarani C, Fries W. Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15(20):2449-55. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.2449>.
32. Lanna CC, Ferrari MLA, Rocha SL, Nascimento E, de Carvalho MA, da Cunha AS. A cross-sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: analysis of articular and ophthalmologic manifestations. *Clin Rheumatol.* 2008;27(4):503-9. Epub 2007 Dec 21. PMID: 18097711. <https://doi.org/10.1007/s10067-007-0797-5>.
33. Resende GG, Lanna CCD, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, Silva JAB, Ximenes AC, et al. Artrite enteropática no Brasil: dados do registro brasileiro de espondiloartrites. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53(6):452-9. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2013.04.001>.
34. Weiss P, Beukelman T, Schanberg LE, Kimura Y, Colbert RA. CARRAnet Investigators. Enthesitis is a significant predictor of decreased quality of life, function, and arthritis-specific pain across juvenile idiopathic arthritis (JIA) categories: preliminary analyses from the CARRAnet registry. *Arthritis Rheum.* 2011;63(Suppl):S105.
35. Weiss PF. Evaluation and treatment of enthesitis-related arthritis. *Curr Med Lit Rheumatol.* 2013;32:33-41. [PubMed: 24403667]
36. Mistry RR, Patro P, Agarwal V, Misra DP. Enthesitis-related arthritis: current perspectives. *Open Access Rheumatol.* 2019;11:19-31. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S163677>.
37. Ramanathan A, Srinivasalu H, Colbert RA. Update on juvenile spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39(4):767-88. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2013.06.002>.

Diagnóstico diferencial das entesopatias

Parte 3 – Doenças sistêmicas



Ricardo Acayaba de Toledo¹, Cristiano Michelini Lupo²

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.39-43>

Resumo Doenças sistêmicas podem apresentar alterações enteseais, estruturais ou inflamatórias, e, portanto, podemos necessitar avaliar estas hipóteses diagnósticas na investigação de uma entesopatia. Entre estas patologias, destacam-se as de origem metabólica, como o hipoparatiroidismo idiopático e o hiperparatiroidismo, associado à hipofosfatemia ou à insuficiência renal crônica, e a ocrinose, nos casos com acometimento principalmente axial, e a diabetes mellitus, a acromegalia e a hipercolesterolemia familiar, em que predominam os quadros periféricos. Além deste grupo, é interessante incluir a doença celíaca nos casos de entesopatia e sintomas gastrointestinais, e incluir algumas infecções, como tuberculose, em casos mais localizados e agressivos. Também há relatos de associação de algumas drogas, em especial os retinoides, a alterações enteseais, principalmente a entesopatias axiais. Desta forma, a avaliação global do paciente, incluindo sintomas sistêmicos, alterações metabólicas, comorbidades existentes e medicações em uso, é muito importante durante a investigação de uma entesopatia.

Unitermos Entesopatia. Entesite. Doenças sistêmicas. Diagnóstico diferencial.

INTRODUÇÃO

Os estudos das ênteses e das patologias que interferem em sua morfofisiologia ganharam grandes avanços nas últimas duas décadas, particularmente devido a sua importância na compreensão da fisiopatologia das espondiloartrites. Esses estudos demonstraram também que algumas doenças sistêmicas podem apresentar-se com sinais e sintomas de entesite e que geralmente apresentam outros sinais e sintomas dos demais sistemas acometidos que podem nos guiar para o correto diagnóstico, o que será abordado de maneira mais específica em seguida. Além disso, serão citadas algumas doenças sistêmicas que podem expressar-se com alterações estruturais crônicas das ênteses, mesmo sem sinais inflamatórios, mas que podem coexistir com doenças inflamatórias e dificultar a distinção entre a etiologia da entesopatia¹. Como as causas mecânicas, inflamatórias e outras doen-

ças reumatológicas já foram abordadas nos capítulos anteriores, iremos focar a seguir em uma revisão de doenças sistêmicas não inflamatórias, que podem ser diagnósticos diferenciais de entesopatias e, portanto, de espondiloartrites. Hiperostose esquelética idiopática difusa (DISH) e alterações enteseais por esporte também serão abordadas à parte, nos próximos capítulos.

Neste contexto, as doenças sistêmicas por distúrbios metabólicos apresentam grande relevância, havendo relatos de alterações enteseais, geralmente não inflamatórias, ora prevalecendo alterações de espessura e/ou ecotextura ao exame ultrassonográfico, ora prevalecendo alterações por calcificação ou ossificação, formando entesófitos periféricos ou sindesmófitos em coluna vertebral; contudo, de forma geral, não apresentam alteração significativa na avaliação por Doppler no exame ultrassonográfico e possuem outras características clínicas ou de exames complementares que favorecem o diagnóstico. Neste

1. Médico reumatologista do Hospital de Base e professor convidado da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), SP. Coordenador do Centro de Dispensação de Medicação de Alto Custo (CEDMAC) de São José do Rio Preto. Mestre em Ciências da Saúde pela FAMERP. Membro da Sociedade Brasileira de Reumatologia, da Sociedade Paulista de Reumatologia, e do Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA).
2. Médico reumatologista do Hospital de Base e professor convidado da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), SP. Membro da Sociedade Brasileira de Reumatologia.

Correspondência: Dr. Ricardo Acayaba de Toledo, e-mail: racayaba@terra.com.br.

Como citar este artigo: Toledo RA, Lupo CM. Diagnóstico diferencial das entesopatias. Parte 3 – Doenças sistêmicas. Rev Paul Reumatol. 2020 out-dez;19(4):39-43. DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.39-43>.

Os autores não contaram com apoio financeiro.

Os autores declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

estudo discutiremos as patologias mais citadas na literatura com suas características próprias, apesar de ainda haver uma grande escassez destes dados e de precisarmos de mais estudos para compreender a fisiopatologia por trás destas entesopatias nestas patologias.

HIPOPARATIREOIDISMO IDIOPÁTICO

Pacientes com esta condição apresentam-se com várias manifestações clínicas, incluindo rigidez matinal, dor na coluna, deformidades ungueais, alterações renais, aumento da densidade óssea, e /ou presença de sindesmófitos similares a espondiloartrites axiais (Figura 1)^{2,3}. Sindesmófitos estão associados ao hipoparatiroidismo de longa data. As articulações sacroilíacas, geralmente, não estão envolvidas, mas pode haver reabsorção óssea subcondral das sacroilíacas com mínimas irregularidades da cartilagem^{2,4,5}. Hipoparatiroidismo deve ser suspeitado em pacientes com cálcio total ou ionizado baixos, especialmente aqueles com história pessoal ou familiar de doenças autoimunes^{4,6}.

HIPERPARATIREOIDISMO

Alterações enteseais podem ser encontradas nos pacientes que apresentam elevação do hormônio paratireoideano (PTH), porém geralmente estas alterações são atribuídas à hipofosfatase ou à insuficiência renal crônica, portanto formas secundárias de hiperparatiroidismo^{7,8}. Devido a relatos de entesopatias nestas condições, independentemente da ocorrência de hiperparatiroidismo, é difícil distinguir quais achados podem ser atribuídos exclusivamente à esta alteração endocrinológica secundária ou à doença de base, de forma que iremos relatar tais acometimentos mais detalhadamente no momento da abordagem destas doenças de base.



FIGURA 1 Visão lateral da coluna vertebral dorsolombar do raio X mostra sindesmófitos em ponte (pontas de seta) entre as vértebras T7-T8, T8-T9, T9-T10.

HIPOFOSFATEMIA LIGADA AO CROMOSSOMO X

Hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, devido a uma mutação na endopeptidase reguladora do fosfato no cromossomo X (gene *PheX*), é principalmente caracterizada como uma anormalidade musculoesquelética entre crianças e osteoartrite entre adultos^{9,10}. No final da segunda ou terceira década de vida, adultos com raquitismo hipofosfatêmico podem apresentar novas formações ósseas na coluna, que se assemelham às da espondiloartrites axiais¹⁰.

Em contraste com os pacientes com espondiloartrites axiais, os pacientes com hipofosfatemia ligada ao cromossomo X não desenvolvem sacroilíte ou lesões inflamatórias na coluna, como erosões ou edema da medula óssea¹¹. Na idade adulta, os pacientes ainda podem ser sintomáticos com dores ósseas e articulares, fraturas relacionadas à osteomalácia ou pseudofraturas, osteoartrose precoce, entesopatia, fraqueza muscular e anomalias dentárias graves¹².

DIABETES MELLITUS

O diabetes *mellitus* (DM) é outro transtorno com potencial envolvimento de estruturas relacionadas com as ênteses. Modificações de colágeno induzidas por glicose e proliferação de fibroblastos são consideradas importantes na patogênese dessas manifestações de diabetes¹³. Outro possível mecanismo de entesopatia no DM tipo 2 poderia estar relacionado com doença microvascular. Todas as ênteses são estruturas pobremente vascularizadas naturalmente¹³ e, conseqüentemente, são excepcionalmente suscetíveis à isquemia. Além disso, a isquemia foi evocada como um possível mecanismo de tendinopatia calcificada¹⁴.

O DM pode predispor à tendinopatia do tendão de Aquiles e, particularmente, à entesopatia do tendão de Aquiles¹⁵. Há uma prevalência elevada de alterações assintomáticas entesopáticas do tendão de Aquiles em pacientes com DM tipo 2, independente de neuropatia periférica, com maior prevalência de hipoeogenicidade da êntese, espessamento da êntese e entesófitos, conforme dados de um estudo grupo-controle recente. O *power Doppler* da êntese não foi positivo em nenhum paciente e apenas um paciente (1,2%) apresentou erosão óssea¹⁶. Os mesmos autores também publicaram maior prevalência de hipoeogenicidade da fásia plantar, espessamento da êntese e entesófitos em pacientes com DM tipo 2 sem neuropatia periférica¹⁷.

ACROMEGALIA

A entesite na acromegalia pode ocorrer devido à hipertrofia da cartilagem e alterações degenerativas secundárias, resultando em comprometimento biomecânico¹⁸. Por meio de alguns relatos de caso, foi reconhecida a presença de entesite na acromegalia. Em um estudo, a entesite foi detectada em mais da metade dos casos com acromegalia e, em alguns casos, foi bilateral, sugerindo que a entesite deve ser procurada em pacientes com acromegalia como causa de dor e limitação dos movimentos articulares, que podem afetar as atividades da vida diária¹⁹.

Anormalidades das articulações periféricas ocorreram em 74% dos pacientes e envolvimento da coluna em 47%, levando à morbidade significativa, e as características radiológicas descritas da artropatia acromegálica são alargamento vertical da articulação do quadril, entesopatia e osteofitose²⁰.

OCRONOSE

A ocronose é a manifestação musculoesquelética da alcaptonúria, um distúrbio autossômico recessivo raro, com uma prevalência estimada de menos de 1:250.000²¹. A alcaptonúria está associada à atividade deficiente de homogentisato 1,2-dioxigenase no fígado²², causando a produção de grandes quantidades de ácido homogentísico na urina e tecidos. Os tendões são locais de deposição de pigmento ocronótico devido a seu alto conteúdo de colágeno²³. Vários casos de rupturas de tendões e ligamentos na alcaptonúria foram relatados²¹.

Em uma série de pacientes²⁴, o envolvimento do tendão foi uma característica comum. O sítio de inserção do tendão foi afetado em todos os casos e as alterações características descritas assemelham-se às da entesopatia. Os autores acreditam que a característica básica da tendinopatia ocronótica seja a entesopatia e isso poderia explicar os casos de ocronose semelhante à espondilite anquilosante (Figura 2).

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

A doença do tendão/êntese na hipercolesterolemia familiar ocorre secundária ao xantoma do tendão, possivelmente relacionado a respostas inflamatórias mais elevadas dos macrófagos ao colesterol LDL oxidado²⁵. O tendão de Aquiles é caracteristicamente envolvido nos estágios iniciais da doença, com surtos de dor no calcanhar em até 46% dos pacientes, antes mesmo do diagnóstico de hipercolesterolemia familiar²⁶.

INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA E PACIENTES DIALÍTICOS

A maioria dos pacientes com mais de 15 anos de tratamento dialítico apresentou alterações osteoarticulares multifatoriais resul-

tantes principalmente da combinação de hiperparatireoidismo e amiloidose relacionada à diálise. As alterações articulares menos frequentes foram representadas por artrose, entesopatia e condrocalcinose²⁷. Uma maior prevalência de entesopatia subclínica assintomática de membros inferiores em pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal do que em controles saudáveis, de semelhantes idade e sexo, foi encontrada e foi associada, em primeira linha, com o tempo em diálise seguido pela idade do paciente²⁸. As anormalidades patológicas nos US mais frequentemente encontradas foram entesófito, espessamento enteseal e erosão óssea.

DOENÇA CELÍACA

Uma prevalência significativamente maior de entesopatia em indivíduos com doença celíaca, porém assintomáticos, em comparação com controles saudáveis já foi publicada e o espessamento foi a alteração mais frequente de ênteses em pacientes celíacos, localizada principalmente no tendão patelar. Outro estudo mostra que a entesopatia é mais frequente em indivíduos com doença celíaca não tratada com presença de anticorpos antitransglutaminase tecidual positivo, em comparação com aqueles em dieta sem glúten e ausência de anticorpos antitransglutaminase tecidual, sugerindo uma relação entre a atividade da doença e a entesopatia²⁹.

INFECÇÕES

A duração prolongada da dor geralmente em uma êntese isolada, a persistência dos sinais e sintomas, a não resposta a tratamentos anteriores e a evidência radiográfica de uma lesão erosiva sintomática no osso devem levar à decisão de realizar uma biópsia tecidual e investigação de tuberculose da junção tendão-osso, conforme descrito por Sagar Narang em 14 casos³⁰. Outras infecções crônicas insidiosas devem ser rastreadas nesses casos, como infecções fúngicas³¹.

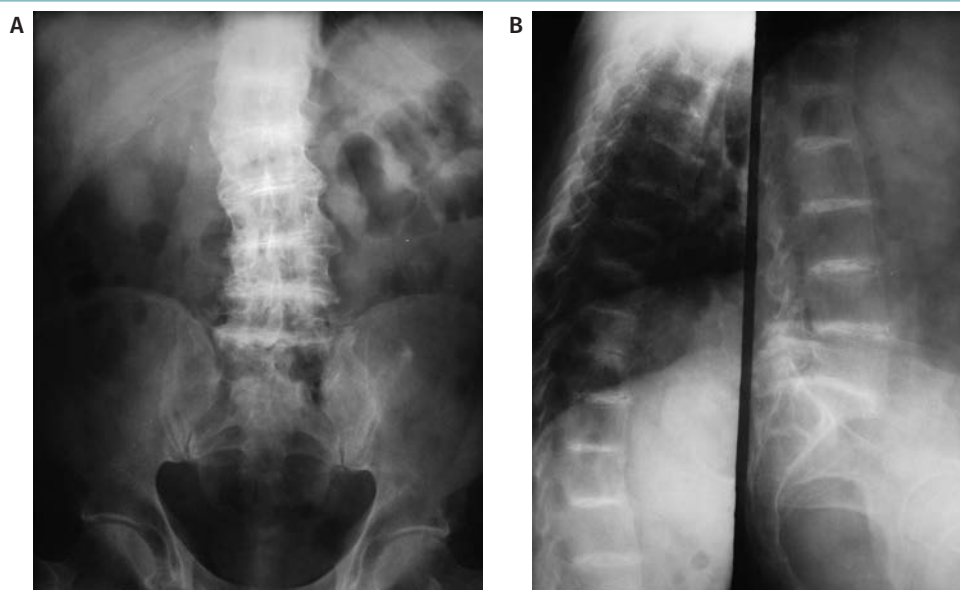


FIGURA 2 A e B: Calcificação do disco intervertebral em vários níveis, envolvendo o núcleo pulposo, formação de sindesmófitos e estreitamento do espaço do discal em múltiplos níveis.

Case courtesy of Dr Mohammad Taghi Niknejad, Radiopaedia.org, rID: 21293.

RELACIONADO A DROGAS

Como o tendão é um componente central do órgão-ênese, qualquer processo de lesão tendínea pode influenciar potencialmente todo o órgão-ênese, alterando sua estrutura e função normais. A tendinopatia pode ocorrer não apenas como resultado de dano mecânico e alterações patológicas, mas também como efeito adverso de alguns medicamentos.

As fluoroquinolonas são provavelmente o grupo de drogas mais importante implicado na causa da tendinopatia, com o tendão de Aquiles mais tipicamente envolvido. O dano tende a ocorrer 2 a 6 cm proximal à inserção do calcâneo, embora a entese de Aquiles também possa ocorrer neste cenário³². Aproximadamente 2% a 6% de todas as rupturas do tendão de Aquiles em pessoas com mais de 60 anos podem ser atribuídas às quinolonas, sendo o risco mais alto entre os pacientes idosos tratados concomitantemente com glicocorticosteroides³³.

Os glicocorticoides, sejam orais, injetáveis, ou mesmo tópicos, têm sido relatados repetidamente associados à tendinite ou rupturas de tendão³⁴. A redução da resistência à tração de fascículos de colágeno individuais, constituintes do tendão, pode ser um dos mecanismos da tendinopatia induzida por esteroides³⁵. Apesar da ausência de dados específicos de alterações das ênteses em si associadas ao uso de glicocorticoides, as alterações tendíneas certamente devem repercutir na morfofisiologia das ênteses, sendo necessário mais estudos para definir quais alterações podemos esperar e, principalmente, quais os impactos destas alterações nos pacientes em tratamento com esta classe de medicamentos.

Os retinoides são também causa de entesopatia induzida por drogas, causando hiperostose tipo DISH, predominantemente

axial, e com apresentações variadas de entesopatia proliferativa apendicular menos frequentemente relatadas³⁶. Samet Alkan *et al.* publicaram um estudo de coorte prospectivo comparando um grupo em uso de isotretinoína (42 pacientes) e outro em uso de tetraciclina (32 pacientes) para tratamento de acne e observaram achados compatíveis com espondiloartrites em 23,1% dos pacientes do grupo isotretinoína, sem nenhum caso relatado no grupo tetraciclina, sendo todos os achados completamente reversíveis após três meses de suspensão da droga. Dentre os achados, 3 pacientes apresentaram entesopatia de Aquiles unilateral e 1 paciente apresentou entesopatia de Aquiles bilateral associada a sacroiliíte unilateral (Figura 3)³³.

OUTRAS CONDIÇÕES

Algumas doenças foram citadas em relatos de caso ou revisões do tema como associadas a entesopatias, apesar de não haver dados na literatura descrevendo aspectos específicos deste acometimento nestas patologias, porém, devido a suas consideráveis prevalências na população em geral, é importante que tenhamos conhecimento da possibilidade desta associação, como, por exemplo, nos casos de hipotireoidismo, hiperferritinemia e hemocromatose¹. A Tabela 1 traz uma relação destas doenças sistêmicas associadas a entesopatias. Desta forma, sempre que estamos diante de alterações clínicas ou de exames de imagem compatíveis com entesopatia devemos nos recordar de que, na existência destas doenças sistêmicas no paciente em avaliação, devemos ponderar estas condições como possíveis diagnósticos diferenciais antes de atribuir a uma possível doença reumatológica mais comumente associada a entesites, como as espondiloartrites.

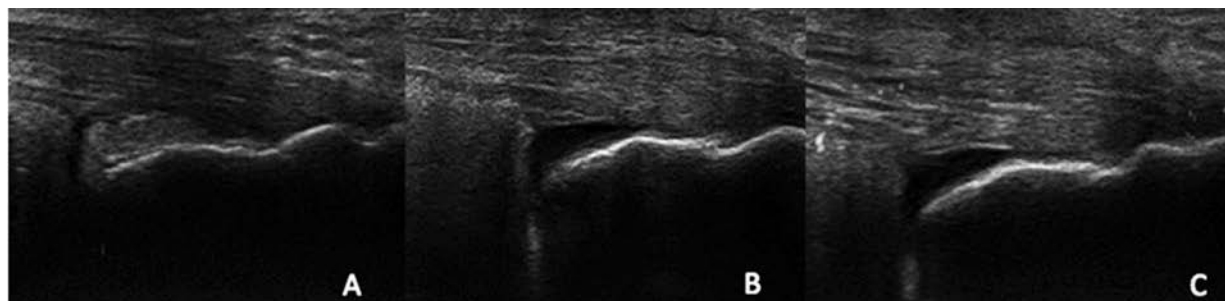


FIGURA 3 Avaliação ultrassonográfica da entesopatia do tendão de Aquiles em um paciente tratado com isotretinoína. (A) Uma varredura longitudinal em tons de cinza do tendão de Aquiles direito mostrando achados normais. Entretanto, nas imagens em tons de cinza da entesopatia de Aquiles à esquerda, (B) um aumento da bursa retrocalcânea e (C) hipocogenicidade e espessamento da inserção do tendão de Aquiles foram observados.

Fonte: van der Linden PD, Sturkenboom MS, Herinqs RM, Leufkens HM, Rowlands S, Stricker BH. Increased risk of Achilles tendon rupture with quinolone antibacterial use, especially in elderly patients taking oral corticosteroids. *Arch Intern Med.* 2003;163:1801-7. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.15.1801>.

TABELA 1 Condições sistêmicas que se manifestam com entesopatia.

DOENÇAS REUMÁTICAS	DOENÇAS METABÓLICAS E ENDÓCRINAS	INDUZIDAS POR DROGAS
<ul style="list-style-type: none"> • Espondiloartrites • Artrite reumatoide • Condrocálcinose • Osteoartrite • DISH • SAPHO 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperparatireoidismo • Hipoparatireoidismo • Hipofosfatemia ligada ao cromossomo X • Hipotireoidismo • Acromegalia 	<ul style="list-style-type: none"> • Fluoreto e fluoroquinolonas • Glicocorticosteroides • Retinoides

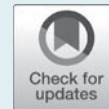
Legenda: DISH: hiperostose esquelética idiopática difusa.

REFERÊNCIAS

1. Slobodin G, Rimar D, Boulman N, Kaly L, Rozenbaum M, Rosner I, et al. Enteseal involvement in systemic disorders. *Clin Rheumatol*. 2015 Dec;34(12):2001-10. Epub 2015 Sep 10. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-3068-x>.
2. Goswami R, Ray D, Sharma R, Tomar N, Gupta R, Gupta N, et al. Presence of spondyloarthropathy and its clinical profile in patients with hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Feb;68(2):258-63. Epub 2007 Sep 4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03032.x>.
3. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jun;101(6):2300-12. Epub 2016 Mar 4. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3909>.
4. Kajitani TR, Silva RV, Bonfá E, Pereira RMR. Hypoparathyroidism mimicking ankylosing spondylitis and myopathy: a case report. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(7):1287-90. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000700028>.
5. Jakkani RK, Sureka J, Mathew J. Spondyloarthropathy occurring in long-standing idiopathic hypoparathyroidism. *Radiol Case Rep*. 2015 Nov 6;6(4):545. eCollection 2011. <https://doi.org/10.2484/rcr.v6i4.545>.
6. Goltzman D. Hypoparathyroidism. In: Mulder JE, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2019. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism>. Accessed September 9, 2019.
7. Slobodin G, Rozenbaum M, Boulman N, Rosner I. Varied presentations of enthesopathy. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37(2):119-26. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.01.004>.
8. Tezcan ME, Temizkan S, Ozal ST, Gul D, Aydin K, Ozderya A, et al. Evaluation of acute and chronic MRI features of sacroiliitis in asymptomatic primary hyperparathyroid patients. *Clin Rheumatol*. 2016 Nov;35(11):2777-82. Epub 2016 Jan 19. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3172-6>.
9. Marie PJ, Glorieux FH. Relation between hypomineralized periosteocytic lesions and bone mineralization in vitamin D-resistant rickets. *Calcif Tissue Int*. 1983 Jul;35(4-5):443-8. <https://doi.org/10.1007/BF02405074>.
10. Polissone RP, Martinez S, Khoury M, Harrell RM, Lyles KW, Friedman N, et al. Calcification of entheses associated with X-linked hypophosphatemic osteomalacia. *N Engl J Med*. 1985 Jul 4;313(1):1-6. <https://doi.org/10.1056/NEJM198507043130101>.
11. Adams J. Chapter 49 - Radiology of rickets and osteomalacia. In: Feldman D, Pike J, Adams J, editors. *Vitamin D*. Cambridge, MA: Academic Press; 2011. p. 861-89. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381978-9.10049-6>.
12. Lecoq AL, Brandi ML, Linglart A, Kamenický P. Management of X-linked hypophosphatemia in adults. *Metabolism*. 2020;103S:154049. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.154049>.
13. Morel M, Boutry N, Demondion X, Legroux-Gerot I, Cotten H, Cotten A. Normal anatomy of the heel entheses: anatomical and ultrasonographic study of their blood supply. *Surg Radiol Anat*. 2005;27(3):176-83. Epub 2005/05/27. PMID: 15917987. <https://doi.org/10.1007/s00276-004-0311-6>.
14. Oliva F, Via AG, Maffulli N. Physiopathology of intratendinous calcific deposition. *BMC Med*. 2012;10:95. Epub 2012/08/25. PubMed Central PMCID: PMC3482552. PMID: 22917025. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-95>.
15. Abate M, Salini V, Antinolfi P, Schiavone C. Ultrasound morphology of the Achilles in asymptomatic patients with and without diabetes. *Foot Ankle Int*. 2014;35(1):44-9. <https://doi.org/10.1177/1071100713510496>.
16. Ursini F, Arturi F, D'Angelo S, Amara L, Nicolosi K, Russo E, et al. High Prevalence of Achilles Tendon Enthesopathic Changes in Patients with Type 2 Diabetes Without Peripheral Neuropathy. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2017 Mar;107(2):99-105. Epub 2016 Oct 10. <https://doi.org/10.7547/16-059>.
17. Ursini F, Arturi F, Nicolosi K, Ammendolia A, D'Angelo S, Russo E, et al. Plantar fascia enthesopathy is highly prevalent in diabetic patients without peripheral neuropathy and correlates with retinopathy and impaired kidney function. *PLoS ONE*. 2017;12(3):e0174529. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174529>.
18. Colao A, Pivonello R, Scarpa R, Vallone G, Ruosi C, Lombardi G. The acromegalic arthropathy. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(8 Suppl):24-31.
19. Fonseca R, Fernández-Martínez A, Miguélez R, Usón J. Ultrasound and radiographic abnormalities in a patient with chronic severe acromegaly. *Rheumatol Clin*. 2018;14(4):236-8. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.01.001>.
20. Podgorski M, Robinson B, Weissberger A, Stiel J, Wang S, Brooks PM. Articular manifestations of acromegaly. *Aust N Z J Med*. 1988;18(1):28-35. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.1988.tb02236.x>.
21. Mannoni A, Selvi E, Lorenzini S, Giorgi M, Airo P, Cammelli D, et al. Alkaptonuria, ochronosis, and ochronotic arthropathy. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33:239-48. [https://doi.org/10.1053/S0049-0172\(03\)00080-5](https://doi.org/10.1053/S0049-0172(03)00080-5).
22. La Du BN, Zannoni VG, Laster L, Seigmiller JE. The nature of the defect in tyrosine metabolism in alcaptonuria. *J Biol Chem*. 1958;230:251-60. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)70560-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)70560-7).
23. Jozsa L, Kannus P. Human tendons - anatomy, physiology and pathology. Champaign, Illinois, USA: Human Kinetics Publishers; 1997.
24. Filippou G, Frediani B, Selvi E, Bertoldi I, Galeazzi M. Tendon involvement in patients with ochronosis: an ultrasonographic study. *Ann Rheum Dis*. 2008 Dec;67(12):1785-6. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.084970>.
25. Artieda M, Cenarro A, Junquera C, Lasiera P, Martínez-Lorenzo MJ, Pociu M, et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with a differential inflammatory response of macrophages to oxidized LDL. *FEBS Lett*. 2005;579:4503-12. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.06.087>.
26. Beeharry D, Coupe B, Benbow EW, Morgan J, Kwok S, Charlton-Menys V, et al. Familial hypercholesterolemia commonly presents with Achilles tenosynovitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:312-5. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.040766>.
27. Bedani PL, Orzincolo C, Storari A, Perini L, Soffritti S, Gilli P. Clinical and radiological features of bone disease in long-term (15 or more years) hemodialysis patients. *Int J Artif Organs*. 1993;16(10):704-10. <https://doi.org/10.1177/039139889301601005>.
28. Gutierrez M, Zeiler M, Filippucci E, Salaffi F, Becciolini A, Bertolazzi C, et al. Sonographic subclinical enthesal involvement in dialysis patients. *Clin Rheumatol*. 2011;30(7):907-13. <https://doi.org/10.1007/s10067-011-1703-8>.
29. Atteno M, Costa L, Cozzolino A, Tortora R, Caso F, Del Puente A, et al. The enthesopathy of celiac patients: effects of gluten-free diet. *Clin Rheumatol*. 2014;33(4):537-41. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2534-1>.
30. Narang S. Tuberculosis of the entheses. *Int Orthop*. 2012 Nov;36(11):2373-8. Epub 2012 Sep 14. <https://doi.org/10.1007/s00264-012-1657-8>.
31. Blair JE. State-of-the-art treatment of coccidioidomycosis skeletal infections. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Sep;1111:422-33. Epub 2007 Mar 29. <https://doi.org/10.1196/annals.1406.000>.
32. Alvarez-Nemegyei J, Canoso JJ. Heel pain: diagnosis and treatment, step by step. *Cleve Clin J Med*. 2006 May;73(5):465-71. <https://doi.org/10.3949/ccjm.73.5.465>.
33. van der Linden PD, Sturkenboom MS, Herinqs RM, Leufkens HM, Rowlands S, Stricker BH. Increased risk of Achilles tendon rupture with quinolone antibacterial use, especially in elderly patients taking oral corticosteroids. *Arch Intern Med*. 2003;163:1801-7. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.15.1801>.
34. Blanco I, Krahenbuhl S, Schlienger RG. Corticosteroid-associated tendinopathies: an analysis of the published literature and spontaneous pharmacovigilance data. *Drug Saf*. 2005;28:633-43. <https://doi.org/10.2165/00002018-200528070-00005>.
35. Haraldsson BT, Langberg H, Aagaard P, Zuurmond AM, van El B, Degroot J, et al. Corticosteroids reduce the tensile strength of isolated collagen fascicles. *Am J Sports Med*. 2006;34:1992-7. <https://doi.org/10.1177/0363546506290402>.
36. Kaplan G, Haettich B. Rheumatological symptoms due to retinoids. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1991;5:77-97. [https://doi.org/10.1016/S0950-3579\(05\)80297-3](https://doi.org/10.1016/S0950-3579(05)80297-3).
37. Alkan S, Kayiran N, Zengin O, Kalem A, Kimyon G, Kilinc EO, et al. Isotretinoin-induced Spondyloarthropathy-related Symptoms: A Prospective Study. *J Rheumatol*. 2015 Nov;42(11):2106-9. Epub 2015 Oct 15. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150013>.

Diagnóstico diferencial das entesopatias

Parte 4 – Hiperostose esquelética idiopática difusa



Marcelo de Medeiros Pinheiro¹, Thauana Luiza de Oliveira²

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.44-54>

Resumo A hiperostose esquelética idiopática difusa (DISH) é uma condição sistêmica caracterizada pela progressiva calcificação de ligamentos e ênteses, tanto axiais quanto periféricas, e com fisiopatogenia ainda desconhecida. Os principais fatores de risco associados são envelhecimento, obesidade e síndrome metabólica. Na maioria das vezes, o diagnóstico é incidental e realizado por meio de métodos de imagem solicitados por outras condições não relacionadas à DISH. A evolução dos sintomas é lenta, mas pode ser progressiva, incluindo dor torácica, lombar e/ou cervical; rigidez axial e articular; sintomas de compressão radicular (parestesia, claudicação e fraqueza em membros inferiores) e dor mono ou poliarticular. Com relação aos exames laboratoriais, os reagentes de fase aguda estão dentro da normalidade, em geral, e a prevalência do Human Leukocyte Antigen (HLA)-B27 é semelhante à população geral. Embora sem biomarcadores específicos, os marcadores de síndrome metabólica, como elevação da ferritina e insulina, podem estar presentes. O principal método de imagem na DISH é a radiografia da coluna vertebral, que caracteristicamente mostra a presença de calcificação do ligamento longitudinal anterior, com aspecto ondulante, sobretudo no lado direito da coluna torácica. A entesopatia periférica ou extra-axial também pode ser encontrada, particularmente em pés e joelhos. O tratamento é sintomático e baseia-se em analgesia, modulação da dor e reabilitação, bem como o controle do estado de resistência periférica à insulina.

Unitermos Hiperostose esquelética idiopática difusa. Condições patológicas. Quadro clínico. Diagnóstico. Diagnóstico diferencial. Classificação. Tratamento.

DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A hiperostose idiopática esquelética difusa (DISH – *Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis*) é uma doença sistêmica caracterizada pela progressiva calcificação de ligamentos e ênteses, tanto axiais quanto periféricas (CID M48.1)¹. Em 1950, Forestier e Rotés-Querol foram os primeiros a descrever os achados clínicos dessa condição e a denominaram como doença de Forestier

ou hiperostose anquilosante senil, embora achados compatíveis tenham sido encontrados em esqueletos egípcios e em outros estudos de bioarqueologia^{2,3,4}. Em 1976, Resnick e Niwayama descreveram os achados radiográficos e alteraram a terminologia para DISH, estabelecendo, assim, os primeiros critérios classificatórios da doença⁵.

Uma vez que muitos pacientes são assintomáticos e seu curso tende a ser benigno, os dados epidemiológicos da DISH podem

1. Assistente-doutor, coordenador do Setor de Densitometria Óssea, preceptor do Ambulatório de Doenças Osteometabólicas e chefe do Setor de Espondiloartrites da Disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Coordenador da Comissão de Espondiloartrites da Sociedade Brasileira de Reumatologia e presidente da Sociedade Paulista de Reumatologia.
2. Doutoranda do Setor de Espondiloartrites da Disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Correspondência: Dr. Marcelo de Medeiros Pinheiro, mpinheiro@uol.com.br.

Ilustrações: Dr. Francisco Irochima Pinheiro, médico e ilustrador científico. Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Professor da Disciplina de Oftalmologia (UFRN). Professor da pós-graduação em Biotecnologia da Universidade Potiguar (UnP).

Como citar este artigo: Pinheiro MM, Oliveira TL. Diagnóstico diferencial das entesopatias. Parte 4 – Hiperostose esquelética idiopática difusa. Rev Paul Reumatol. 2020 out-dez;19(4):44-54. DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.44-54>.

Os autores não contaram com apoio financeiro.

Os autores declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

não refletir a sua real prevalência na população geral. Na maioria das vezes, o diagnóstico é incidental e realizado por meio de métodos de imagem solicitados para outras condições não relacionadas com a DISH¹. Baseando-se em alguns estudos que utilizaram radiografias (Rx) como método de imagem, estima-se que ela acometa 10% a 25% dos indivíduos com mais de 50 anos, sendo 2-5 vezes mais frequente em homens^{6,7,8}. Mais recentemente, Atsuhiko *et al.* encontraram maior prevalência (38,7% em homens e 14% em mulheres) em uma coorte de 558 japoneses. No entanto, é importante ressaltar que o método de imagem usado foi a tomografia computadorizada, que tem maior sensibilidade, e como foi realizada por motivos não ortopédicos, teve maior área de abrangência do esqueleto (tórax, abdome e pelve)⁹.

FISIOPATOLOGIA

Embora a DISH seja uma das principais causas de entesopatia na população em geral, sua fisiopatologia ainda é desconhecida e inclui fatores mecânicos, metabólicos, hormonais e, também, relacionados com o envelhecimento propriamente dito, mas com pouco substrato inflamatório¹⁰.

Estudos genéticos não identificaram mutações com implicação direta e que pudessem estar associadas ao aumento da neoformação óssea. Em pacientes japoneses, foram identificados polimorfismos do gene COL6A1, também considerado um fator de risco para uma condição parecida, a ossificação do ligamento longitudinal posterior. O gene COL6A1 codifica a cadeia α do colágeno tipo VI, uma proteína da matriz extracelular que, por servir de sustentação para pré-osteoblastos, osteoblastos e condrócitos, poderia exercer algum papel na neoformação óssea ectópica¹¹.

No entanto, existe uma mais clara associação aos fatores metabólicos, como obesidade, dislipidemia, estados de resistência à insulina e hiperuricemia. Assim, é comum que pacientes com DISH tenham síndrome metabólica (SMet) e maior risco de desfechos cardiovasculares, incluindo infarto agudo do miocárdio, aneurisma de aorta e acidente vascular cerebral. Contudo, ainda não se sabe se a DISH poderia ser considerada um fator de risco cardiovascular independente ou, apenas, mais uma condição associada à SMet^{12,13}.

Sabe-se que a insulina, frequentemente elevada em pacientes com SMet, é capaz de promover a diferenciação *in vitro* de células mesenquimais em condrócitos, bem como da linhagem de osteoblastos¹⁴. Outros fatores que podem estar envolvidos na calcificação ectópica ou ossificação em pacientes com DISH são a elevação sérica e tecidual do hormônio de crescimento e de algumas prostaglandinas, além da redução das concentrações de DKK-1, proporcionando a ativação da via Wnt e consequente aumento da diferenciação de osteoblastos¹⁵. Além disso, outras vias de sinalização de neoformação óssea independente da inflamação podem estar ativadas, tais como a das proteínas morfogenéticas do osso (BMPs – *bone morphogenetic proteins*) ou relacionadas com a somatomedina C, funcionando, inclusive, como potenciais biomarcadores de progressão de doença^{16,17}.

Alguns fatores ambientais também são implicados, como fluoreto e isotretinoína, acitretina e outros derivados da vitamina A (retinóicos), e podem contribuir para a neoformação

óssea em alguns pacientes. Mais recentemente, o tabagismo tem sido implicado em pacientes com doenças que cursam com neoformação óssea e osteoporose concomitante, achados que poderiam ser teoricamente contraditórios, mas que coexistem em várias condições patológicas¹⁹. Assim, todos esses fatores deveriam ser evitados em pacientes acometidos.

Resnick e Niwayama encontraram certo grau de hipervascularização e discreto infiltrado inflamatório em algumas das biópsias avaliadas⁵. Dados histológicos de unidades vertebrais de cadáveres com DISH mostram que, mesmo em fase avançada da neoformação óssea, há predomínio de osso imaturo (*woven bone*), sugerindo a presença de remodelamento ósseo contínuo e maior chance de progressão estrutural da doença e com mineralização secundária posterior. Adicionalmente, não há diferença entre os achados histológicos do disco intervertebral entre esses pacientes e controles, sugerindo menor envolvimento do anulo fibroso²⁰.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos pacientes com DISH é totalmente assintomática e o achado radiográfico pode ser incidental. Além disso, ainda é controverso se a dor e rigidez axial e articular estão relacionadas com alterações biomecânicas osteomusculares associadas à ossificação ou uma consequência do envolvimento direto das ênteses axiais e periféricas pelo processo de neoformação óssea e completa anquilose por encarceramento da coluna vertebral¹⁰.

A evolução dos sintomas é variável, mas pode ser progressiva e incapacitante, sendo os mais comuns os seguintes:

- Dor torácica, lombar e/ou cervical. Em geral, de ritmo mecânico ou indeterminado e, mais raramente, de caráter inflamatório;
- Rigidez axial e articular, de duração variável, mas, em geral, que melhora após alguns minutos de movimentação após o repouso prolongado (protocinética);
- Limitação dos movimentos, sobretudo da coluna vertebral;
- Sintomas de compressão radicular ou canal estreito (paresia, claudicação e fraqueza em membros inferiores);
- Dor mono ou poliarticular e, mais raramente, edema articular.

É comum a presença de dor articular e desconforto à palpação de tecidos adjacentes às articulações e ênteses envolvidas, que são consideradas como manifestações periféricas ou extra-axiais da DISH²¹. Os pacientes podem apresentar alterações osteodegenerativas semelhantes às da osteoartrite (OA) hipertrófica, com predomínio da neoformação óssea, inclusive em sítios que não são acometidos pela OA primária, como articulação glenoumeral, costosternal, cotovelos, metacarpofalângicas, punhos e tornozelos. Em casos mais graves e avançados, pode haver a formação de excrescências ósseas adjacentes a essas articulações^{1,10}.

A entesopatia é uma das manifestações clínicas mais relevantes da DISH, sendo frequente a presença de calcificação de ênteses da pelve (crista ilíaca e região isquiática e peritrocantérica, bem como proximal à inserção dos retos femorais), joelhos (patela), tornozelos e pés (tendão de calcâneo e fáscia plantar).

Pode haver, ainda, a ossificação do tubérculo da tibia, calcâneo e olécrano^{22,23}.

Na coluna vertebral, os sítios mais frequentemente envolvidos são a coluna torácica e cervical. Inicialmente, o envolvimento do ligamento interespinhoso não havia sido descrito e bem caracterizado nas radiografias da coluna, mas o uso de metodologias de imagem mais sensíveis possibilitou o achado de mais esse acometimento axial, que ocasiona limitação da amplitude dos movimentos, sobretudo extensão e rotação²³. Além da dor, rigidez e redução da amplitude de movimento, as alterações osteoproliferativas do ligamento longitudinal anterior (LLA) podem ser tão exuberantes a ponto de causarem obstrução de vias aéreas, disfonia e dificuldade de deglutição em casos mais graves. Adicionalmente, o envolvimento das articulações costovertebrais e costoverbrais pode reduzir a expansibilidade torácica e restringir a ventilação²³. A imobilidade e rigidez da coluna aumentam a fragilidade óssea e podem predispor ao maior risco de fraturas vertebrais²⁴. Assim, o conjunto desses achados, similares aos observados em pacientes com espondilite anquilosante (EA), torna o diagnóstico diferencial um desafio, sobretudo naqueles com início dos sintomas abaixo dos 50 anos.

EXAMES COMPLEMENTARES

Com relação aos exames complementares laboratoriais, sabe-se que a prevalência do HLA-B27 não é maior entre os pacientes com DISH do que a observada na população geral, ao contrário das espondiloartrites (EpA) axiais. A velocidade de hemossedimentação e a proteína-C reativa tendem a ser normais em pacientes com DISH^{25,26}.

O principal método de imagem na DISH é a Rx. As pontes ósseas são mais grosseiras e destacadas do corpo vertebral, de-

corrente da ossificação do LLA e promovendo uma aparência de osteófitos flutuantes ou ondulantes, e contínuos ao longo de, pelo menos, quatro corpos vertebrais contíguos e localizados particularmente no lado direito da coluna torácica (Figura 1). Como eles também têm crescimento vertical, algumas vezes podem ser confundidos com os sindesmófitos da EA, particularmente em pacientes mais jovens, ou ossificação paravertebral em pacientes com psoríase. No entanto, vale ressaltar que os sindesmófitos são mais delicados, delgados e simétricos e surgem do canto vertebral, pois são decorrentes da osteíte e envolvimento do ânulo fibroso da unidade vertebral (Figura 1). A ossificação do ligamento longitudinal posterior, interespinhoso e nugal também pode ser observada em pacientes com DISH^{23,25}. Na DISH, o disco intervertebral e as articulações interapofisárias e costovertebrais não são acometidas, sobretudo da coluna torácica, um dos achados que se utiliza para o diagnóstico diferencial. No entanto, na coluna lombar pode haver acometimento discal²⁰.

Outro achado interessante é a topografia das lesões ao longo da coluna vertebral. Acredita-se que a DISH acometa primeiramente a coluna torácica, particularmente a região de T8-T10 e, depois, possa ter envolvimento da coluna cervical e/ou lombar. Assim, o acometimento isolado da coluna torácica pode ocorrer em pacientes com DISH, mas, raramente, acontecerá envolvimento da coluna lombar ou cervical sem a torácica²⁷.

Alterações radiográficas podem causar confusão diagnóstica com a DISH, incluindo a ossificação paravertebral, osteófitos de tração e em garra (*claw*) (Figura 1). Na ossificação paravertebral, encontram-se os parassindesmófitos com aspecto em alça de balde ou alça de xícara de chá e são mais comuns em pacientes com artrite psoriásica (APs). Têm aspecto rugoso, grosseiro, pelas múltiplas reações periosteais de remodelação óssea dos pontos

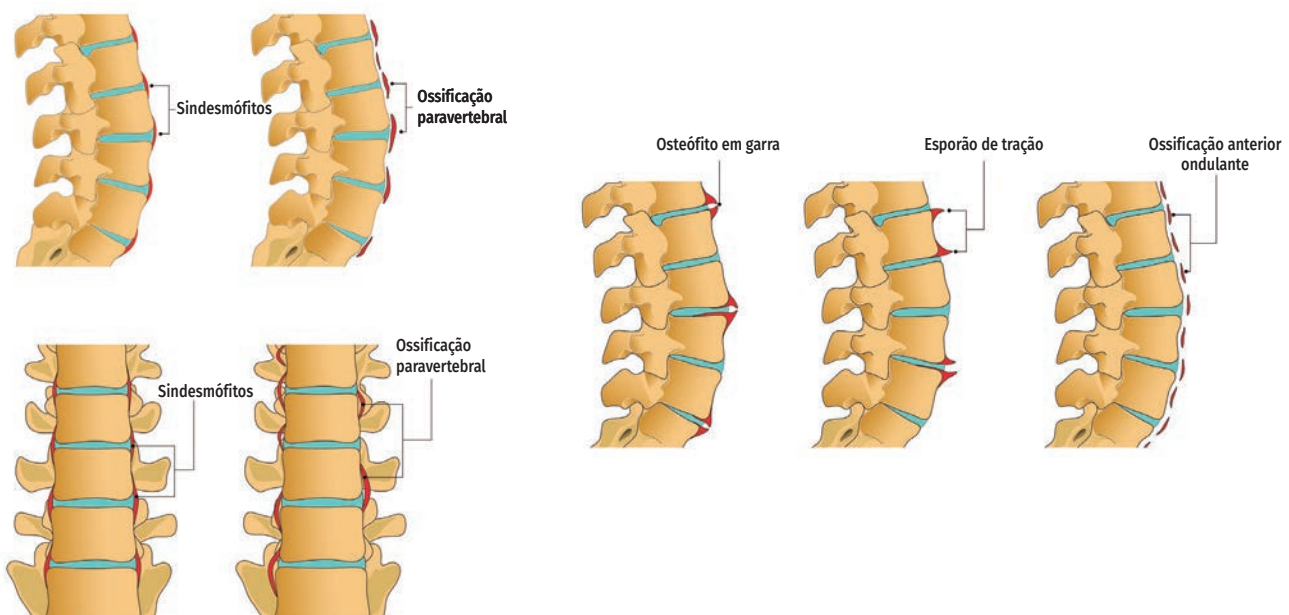


FIGURA 1 Peculiaridades da semiologia da imagem radiográfica de achados de neoformação óssea vertebral (sindesmófitos, osteófitos, ossificação paravertebral e DISH).

Ilustração: Francisco Irochima Pinheiro.

de inserção das ênteses e tecido conectivo próximos ao corpo vertebral, mas não do canto vertebral propriamente dito, como nos sindesmófitos. Além disso, têm aparência não contínua, com lesões “salteadas” em ambos os lados da coluna vertebral, particularmente na coluna torácica. Os dois últimos achados são chave para o diagnóstico diferencial por imagem, uma vez que eles também têm crescimento vertical (<45°). Os osteófitos em garra e de tração são muito frequentes na prática clínica diária do reumatologista e estão mais relacionados com alterações biomecânicas da coluna lombar. Diferentemente das outras lesões, o envolvimento discal é mais importante na fisiopatogenia da neoformação óssea, devido ao acometimento e rotura do ânulo fibroso com participação do núcleo pulposo e reação óssea em platô vertebral (equivalente às lesões tipo Modic na ressonância magnética). Caracterizam-se pelo crescimento horizontal (>45°), prolongando o espaço discal, de aparência grosseira e não linear. O osteófito em garra apresenta uma não união (espaçamento ou *gap*) entre a formação óssea intervertebral superior e inferior correspondente (Figura 1). A degeneração gasosa (sinal de vácuo) é mais comum concomitantemente aos osteófitos do que nas outras condições, incluindo DISH, EA e APs, e é explicada pelo comprometimento discal, bem como o envolvimento das interapofisárias da coluna lombar (OA), sugerindo que o estresse mecânico tenha um papel crucial na topografia desses achados.

Tan *et al.* publicaram, em 2019, interessantes dados sobre a imagem da coluna torácica e lombar de 60 pacientes com EA e observaram que, assim como na DISH, há menor formação de sindesmófitos na margem vertebral adjacente à aorta, evidenciando que fatores mecânicos decorrentes da pulsação da aorta e citocinas e adiponectinas, secretadas pela gordura para-aórtica, poderiam contribuir para a redução da neoformação

óssea adjacente à aorta. Além disso, a progressão da ossificação ocorre em sentido anti-horário à parede vascular da aorta torácica (Figuras 2 e 3)^{28,29}. Do mesmo modo, observa-se que há uma tendência de neoformação óssea da DISH também em se distanciar das carótidas, localizando-se, então, não mais do lado direito da coluna torácica, mas sim na porção mais anterior e central do corpo vertebral da coluna cervical^{30,31}. Todos esses achados da semiologia da imagem são importantes para diferenciarmos de quadros inflamatórios das EpA, sobretudo em pacientes mais jovens e em casos duvidosos de indivíduos com psoríase ou doenças microcristalinas, como a doença por deposição de pirofosfato de cálcio (DDPC) (Tabela 1).

Na descrição original de Resnick, usando a radiografia simples, a articulação sacroilíaca (SI) não deveria estar acometida, mas, se estivesse, somente a porção superior poderia apresentar alterações radiográficas. No entanto, dados mais recentes, sobretudo com o auxílio de métodos de imagem mais sensíveis, como a ressonância magnética, evidenciaram que a entesopatia, o edema de medula óssea e a neoformação óssea também podem acometer essa articulação, particularmente pela presença de pequenas pontes intra-articulares e calcificação da cápsula²³.

A tomografia computadorizada (TC) é considerada o método de imagem padrão-ouro para a identificação de toda a calcificação presente nos mais diversos sítios axiais acometidos pela DISH, mas a radiação ionizante limita o emprego desse método na prática clínica. Por meio de estudos de imagem de Rx e TC, observou-se que os pacientes com DISH podem apresentar progressão radiográfica semelhante àquela observada em pacientes com EA³². No entanto, Yaniv *et al.* demonstraram que pode levar até 10 anos para que o processo de neoformação óssea acometa vários corpos vertebrais consecutivos³³. Mais um ponto

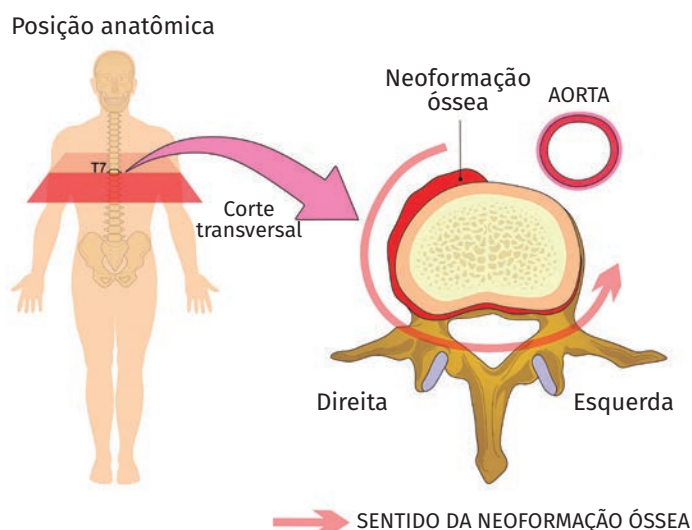


FIGURA 2 Topografia da neoformação óssea do ligamento longitudinal da coluna torácica e forma de progressão radiográfica (sentido anti-horário) na DISH.

Ilustração: Francisco Irochima Pinheiro.

Fontes: Kuperus JS, Buckens CF, Šprem J, Cumhur Oner F, De Jong PA, Verlaan JJ. The natural course of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in the thoracic spine of adult males. *J Rheumatol.* 2018;45(8):1116-23. <https://doi.org/10.3899/jrheum.171091>.

Kuperus JS, de Gendt EEA, Oner FC, de Jong PA, Buckens SCFM, van der Merwe AE, et al. Classification criteria for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: A lack of consensus. *Rheumatol (United Kingdom).* 2017;56(7):1123-34. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex056>.

de similaridade observada em pacientes com EA e DISH, o atraso do diagnóstico pela necessidade do tempo para evidenciar os achados radiográficos da neoformação óssea.

Com relação à TC de sacroilíacas (SI), observa-se que as localizações de maior envolvimento são a neoformação óssea da cápsula (ponto similar ao LLA), bem como pontes ósseas intra-articulares no compartimento posterior (maior especificidade), que é mais rico em ênteses fibrosas do que de fibrocartilagem, e pode ser uma importante ferramenta no diagnóstico diferencial com EpA axiais (Tabela 1)³⁴.

Por outro lado, a ressonância magnética (RM) da coluna vertebral e SI podem ser úteis para o diagnóstico diferencial com as EpA, mas ainda carece de mais estudos na DISH³⁵. Exames de RM de corpo inteiro, comparando pacientes com DISH e EA, evidenciaram que pacientes com EA apresentaram

maior frequência de anquilose de facetas e de outros sítios além dos cantos vertebrais, tendo sido também mais prevalentes as lesões de substituição gordurosa na coluna e o edema medular ósseo nas SI, embora também tenham sido encontrados nos casos de pacientes com DISH³⁵. Recentemente, Arad *et al.*, avaliando 156 unidades vertebrais de 10 pacientes com DISH, encontraram lesões de edema da medula óssea em cantos vertebrais de cinco pacientes, além de lesões de substituição gordurosa em oito deles, e indistinguíveis daquelas encontradas em pacientes com EpA axial³⁶. Latourte *et al.*, ao estudarem 53 pacientes com DISH, de acordo com os critérios de Resnick, e média de idade de 65 anos, descreveram que quase 20% deles preencheram os critérios de Nova Iorque modificados e 15,8% tinham os critérios classificatórios ASAS (*Assessment of Spondyloarthritis*) para EpA axiais. Vale a pena

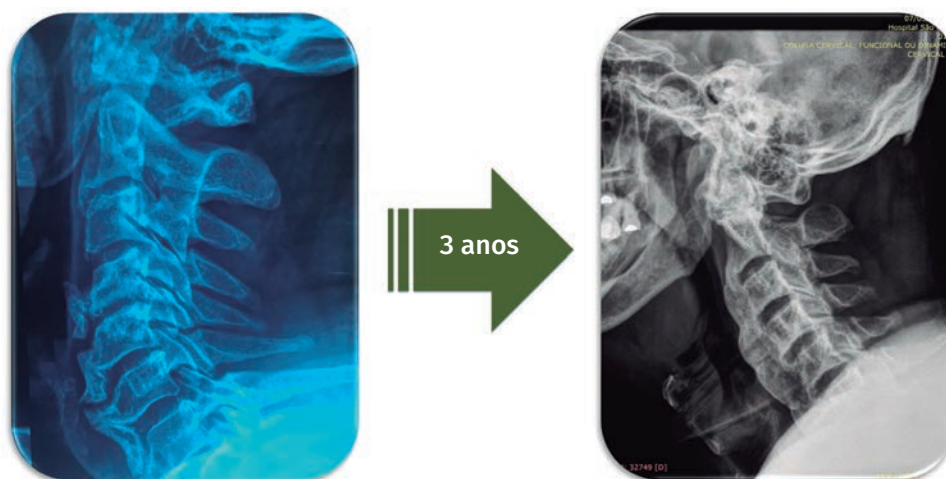


FIGURA 3 Progressão radiográfica cervical em paciente com DISH, após três anos de seguimento clínico.

Fonte: Marcelo Pinheiro. Arquivo pessoal Unifesp/EPM.

TABELA 1 Elementos propedêuticos da semiologia da imagem da radiografia da coluna vertebral e sacroilíacas usados para estabelecer o diagnóstico diferencial da neoformação óssea em pacientes com DISH, osteoartrite primária, espondiloartrites axiais e doença microcristalina por depósito de pirofosfato de cálcio.

DOENÇA	TOPOGRAFIA CV	SI	ACHADOS	DISCO	InterAPOF	EP
DISH	CT>CL>CC	-	Vertical Ondulante Contínuo Anterior Lado D	-, exceto CL	-, exceto CL	++
EpA ax	CL>CT>CC	+++	Vertical Delicado Simétrico	+	+	+++
OA primária	CL>CC	+	Horizontal Grosseiro Osteófitos em garra e tração	+++ (vâcuo)	+++	+
DDPC	CT>CC>CL	+ (IA)	Variável e mimetizador	+	+	+

DISH: hiperostose esquelética idiopática difusa; EpA ax: espondiloartrite axial; OA: osteoartrite; CL: coluna lombar; CC: coluna cervical; CT: coluna torácica; SI: sacroilíacas; D: direito; InterAPOF: interapofisárias; IA: intra-articular; EP: entesopatia periférica.

ressaltar que essa amostragem tinha 27,6% de pacientes com psoríase e 24% eram HLA-B27 positivos, achados que poderiam ter causado certo viés de seleção para a maior positividade do método de imagem³⁶. Com relação à RM SI, o sinal de edema ósseo pode estar presente, mas em localização diferente da observada em pacientes com EpA axiais, como a região posterior e a porção da cápsula articular, poupando a região inferior e anterior, que é mais sinovial e mais observada em pacientes com EpA axiais (Figura 4).

A RM da coluna vertebral pode apresentar achados mais inespecíficos e, mais recentemente, os autores têm mostrado alterações discais, incluindo lesões tipo Modic I e II, na coluna lombar. No entanto, a discopatia e o envolvimento facetário não são observados na coluna torácica de pacientes com DISH (Figura 4 e Tabela 1)^{5,37}.

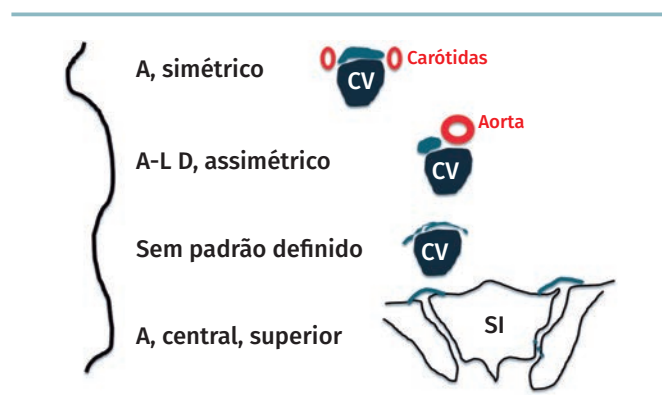


FIGURA 4 Características semiológicas da topografia das lesões da DISH na coluna vertebral e sacroilíacas.

A: anterior; A-L: anterolateral; D: direito; CV: corpo vertebral; SI: sacroilíacas.

Os estudos sobre o papel da ultrassonografia (US) na DISH também são incipientes. A avaliação ultrassonográfica das ênteses periféricas tem mostrado que pode haver algum componente inflamatório, incluindo a presença de *power* Doppler e erosões, antes da calcificação. No entanto, é importante ressaltar que esses achados também podem ser encontrados em pacientes com EpA e com entesopatias relacionadas com causas mecânicas, como em atletas e pacientes obesos³⁸.

CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO

Há, pelo menos, 24 critérios de classificação para a DISH. Na prática clínica diária, não devem ser utilizados para diagnóstico, mas nos auxiliam como guia para alguns achados que aumentam a confiança em nossa hipótese médica e naqueles pacientes com maior probabilidade pré-teste. Os critérios mais conhecidos e usados são os de Resnick e Niwayama, de 1976, que consideram apenas as alterações radiográficas axiais e definem a presença de osteófitos ondulantes grosseiros conectando, pelo menos, quatro corpos vertebrais contíguos, como obrigatório, associada à preservação da altura do disco intervertebral nesses níveis e à ausência de acometimento de articulações interapofisárias e de SI (Figura 5)⁵. Outros critérios mais recentes incluem as entesopatias periféricas e a possibilidade de menos de quatro vértebras, aumentando a sua sensibilidade (Quadro 1). Contudo, todos têm características dicotômicas e não foram capazes de refletir o curso evolutivo da DISH e captar manifestações clínicas e de imagem que pudessem estar associadas a uma fase inicial da doença³⁷.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os principais diagnósticos diferenciais estão relacionados com as alterações relacionadas ao envelhecimento e àquelas obser-

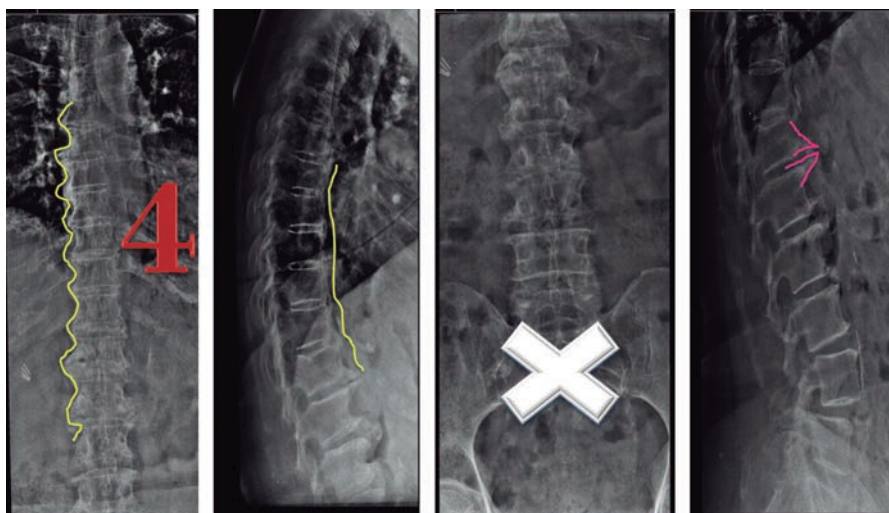


FIGURA 5 Critérios de Classificação da DISH, propostos por Resnick (1976).

Fontes: Kuperus JS, de Gendt EEA, Oner FC, de Jong PA, Buckens SCFM, van der Merwe AE, et al. Classification criteria for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: A lack of consensus. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(7):1123-34. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex056>. Resnick D, Shaul SR, Robins JM. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Forestier's disease with extraspinal manifestations. *Radiology*. 1975 Jun;115(3):513-24. <https://doi.org/10.1148/15.3.513>.

vadas em pacientes com síndrome metabólica, além das EpAs em pacientes com idade abaixo de 50 anos (Quadro 2). Assim, a idade é um importante aspecto a ser considerado na avaliação clínica e por imagem nesses pacientes. Além disso, as características propedêuticas clínicas e de imagem podem auxiliar no correto diagnóstico diferencial com as EpAs axiais (Tabela 1).

Alterações ósseas da coluna vertebral relacionadas ao envelhecimento e à osteoartrite (OA), chamadas como “degenerativas”, não devem ser confundidas com a DISH, uma vez que o envolvimento discal e das articulações interapofisárias da coluna lombar são mais relevantes na OA. Além disso, mesmo os pacientes com o diagnóstico correto de EpA axial também podem apresentar essas alterações com o passar do tempo e tornar o diagnóstico diferencial mais desafiador, como foi observado em uma coorte francesa, em que houve essa sobreposição em 70% dos pacientes³⁹.

Outro grande desafio na prática clínica é diferenciar casos de alterações sugestivas de DISH em pacientes com psoríase e possível envolvimento axial e/ou periférico da APs, uma vez que os critérios ainda não são tão claros (Quadro 2) e pode ha-

ver superposição entre eles. Além disso, diferentemente das EpAs axiais, esses pacientes possuem idade um pouco mais avançada, maior prevalência de SMet e as alterações dos exames de imagem podem ser facilmente confundidas quando essa variável (história pessoal ou familiar de psoríase) é incorporada. Isso ocorre porque a topografia semiótica dos achados de imagem não é tão respeitada como naqueles com EpAs axiais e achados atípicos são mais prevalentes nos pacientes com APs, tornando-a uma condição mimetizadora de diversas outras¹⁰.

As doenças microcristalinas, particularmente a DDP, também devem ser incluídas entre os diagnósticos diferenciais da DISH, embora possa haver superposição entre elas, sobretudo naqueles com envolvimento inflamatório articular e múltiplas entesopatias.

Outros diagnósticos diferenciais menos frequentes incluem a alcaptonúria (ocronose), o hipoparatiroidismo primário e a osteomalácia hipofosfatêmica. A doença ocasionada pelo acúmulo de ácido homogentísico nos tecidos conjuntivos, conferindo-lhes coloração ocre, com calcificação secundária, sobretudo

QUADRO 1 Critérios de classificação da DISH.

	VÉRTEBRAS (NÚMERO E LOCALIZAÇÃO)	ENTESOPATIA PERIFÉRICA	SI
Resnick e Niwayama	4 (T)	Não necessariamente	Ausente
Arlet e Mazieres	3 (T inferior)	Não necessariamente	Ossificação circunvizinha
Utsinger			Não é exclusão
Possível	2 (T-L)	Bilateral, > 2 sítios	
Provável	2 (T-L)	Bilateral	
Definitivo	4 (T-L)	Não necessário	

T: torácica; L: lombar.

Fonte: Mader R, Verlaan JJ, Buskila D. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Clinical features and pathogenic mechanisms. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(12):741-50. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.165>.

QUADRO 2 Principais diagnósticos diferenciais da DISH.

MIMETIZADOR	PREVALÊNCIA	IDADE	SEXO	ANTECEDENTES	COLUNA VERTEBRAL	SACROILÍACAS
DISH	5-45%	> 50	H>M	SMet	T>L>C	Porção superior e anterior, envolvimento isolado da cápsula
EpA axial	0,5-1,5%	< 50	H>M	Achados inflamatórios, HLA-B27, MEA	SI>L>T>C	Porção anterior e inferior predominantemente
APs axial	0,5-1,5%	30-60	H>M	Psoríase, achados inflamatórios	Qualquer topografia	Qualquer topografia
Alcaptonúria (ocronose)	< 1%	< 50	H>M	Urina, esclera e orelhas	Calcificação discal; sem entesófitos	Calcificação; degeneração
Hipoparatiroidismo primário	< 1%	< 50	H>M	Cálcio e PTH ↓	Sindesmófitos	EMO +
Osteomalácia hipofosfatêmica	< 1%	< 50	H>M	Fósforo ↓	DISH-símile	DISH-símile

DISH: hiperostose esquelética idiopática difusa; EpA: espondiloartrites; APs: artrite psoriásica; H: homem; M: mulher; MEA: manifestações extra-articulares; SMet: síndrome metabólica; SI: sacroilíacas; T: torácica; L: lombar; C: cervical; EMO: edema medular ósseo.

da fibrocartilagem, pode ter manifestações axiais (lombalgia crônica) e periféricas (entesopatias e dor e edema de grandes articulações, como ombros, joelhos e quadris) muito semelhantes à DISH e EpAs axiais, mas o achado radiográfico de intenso comprometimento do disco intervertebral, com estreitamento e calcificação, é importante para estabelecer o diagnóstico diferencial (Figuras 6 e 7). O segundo deles tem quadro clínico laboratorial (elevação de reagentes de fase aguda, mas com HLA-B27 negativo) e por imagem (sacroiliíte radiográfica com fusão completa) também bastante semelhante ao da EA. A chave para o diferencial é a hipocalcemia e baixos valores plasmáticos do paratormônio (PTH)⁴⁰. A hipofosfatemia e a elevação da fosfatase alcalina e das fosfatoninas, sobretudo do fator de crescimento fibroblástico (FGF)-23, são os elementos cruciais para o diagnóstico da terceira condição, que se caracteriza por dor crônica (coluna e extremidades), limitação dos movimentos, múltiplas entesopatias e fraturas, bem como neoformação óssea mimetizadora da DISH⁴¹.

TRATAMENTO

O tratamento da DISH é apenas sintomático e inclui abordagem geral (Figura 8) e medidas específicas (Figura 9). No entanto, até o momento, nenhuma medicação foi capaz de intervir direta e especificamente sobre a neoformação óssea característica da doença¹.

À semelhança da osteoartrite e outras condições dolorosas crônicas, podem ser utilizados analgésicos comuns e opioides, além de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) orais, por curtos intervalos de tempo, e tópicos, com duração mais prolongada. A entesopatia periférica pode ser tratada com infiltração local com glicocorticoides, preferencialmente guiada por US¹⁰. O uso sistêmico de glicocorticosteroides deve ser bem avaliado e, quando usado, deve ser muito cauteloso e por menor intervalo de tempo possível, devido à concomitância com SMet e maior risco de fraturas, bem como pela ausência de ensaios clínicos que demonstrem a eficácia desses agentes. Além disso, o uso de moduladores centrais da dor, como antidepressivos tricíclicos e



FIGURA 6 Achados radiográficos vertebrais de paciente com alcaptonúria (ocronose) e intensa calcificação discal.

Fonte: Marcelo Pinheiro. Arquivo pessoal Unifesp/EPM.

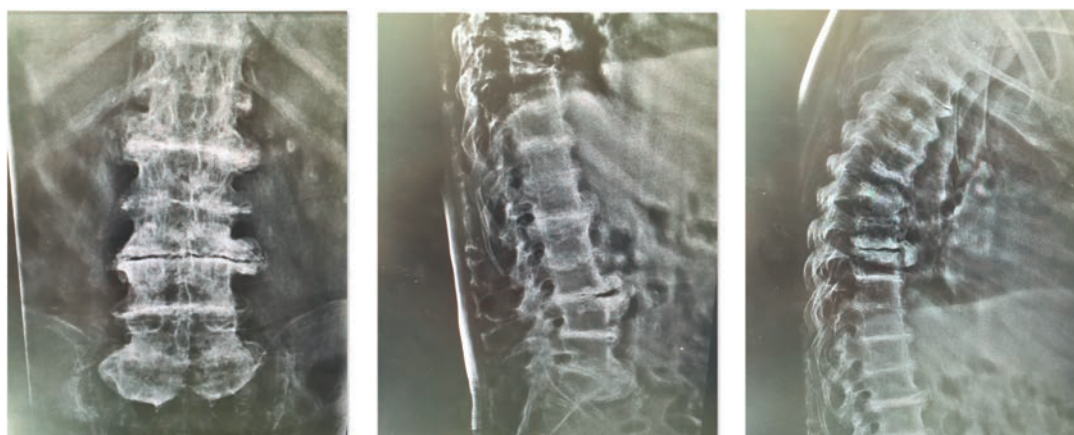


FIGURA 7 Achados radiográficos vertebrais de paciente com alcaptonúria (ocronose) e intensa calcificação discal e osteófitos.

Fonte: Marcelo Pinheiro. Arquivo pessoal Unifesp/EPM.

duais (duloxetina), bem como gabapentinoides, podem ser usados no manejo da dor.

A reabilitação, incluindo cinesioterapia, alongamentos, exercícios resistidos, bem como condicionamento cardiorrespiratório, é um ponto central na abordagem não farmacológica desses pacientes, com o intuito de melhorar a dor, mobilidade, função e qualidade de vida. Desse modo, orientações de proteção articular, conservação de energia, redução da sobrecarga sobre as ênteses periféricas, treinamento da propriocepção e equilíbrio devem ser estimulados no manejo clínico desses pacientes¹³.

Além disso, é de extrema importância o incentivo à perda de peso e melhora da qualidade da dieta, com redução do consumo de carboidratos e de alimentos ricos em gordura saturada, assim como da restrição da frutose, sobretudo em bebidas gaseificadas e sucos, com o objetivo de controlar as comorbidades cardiovasculares associadas, principalmente aquelas relacionadas com hiperinsulinemia, que podem contribuir para a progressão da doença¹⁰. Além disso, recomenda-se evitar tiazídicos e betabloqueadores, pois estão associados com piora da resistência à insulina e progressão da neoformação óssea¹.

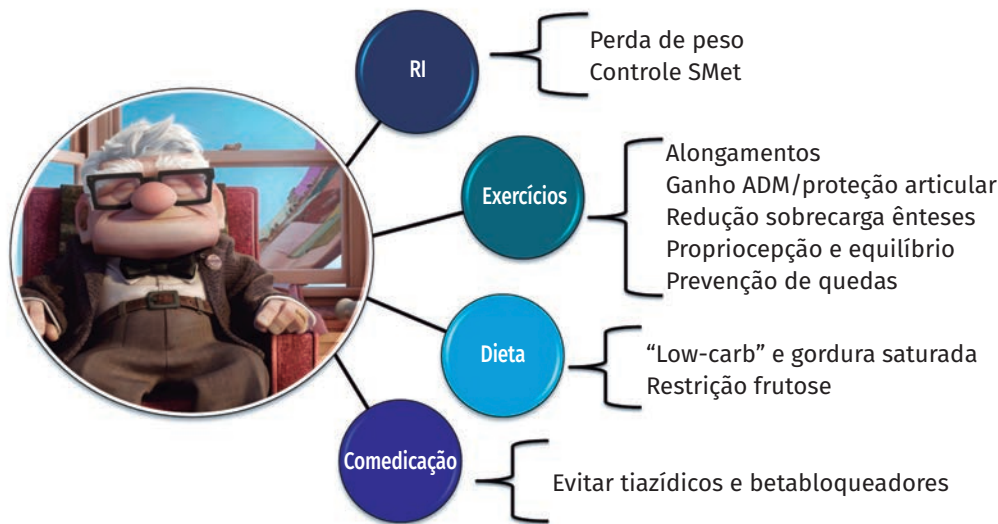


FIGURA 8 Opções terapêuticas gerais na DISH.

RI: resistência à insulina; ADM: amplitude de movimento; SMet: síndrome metabólica. Adaptado de: Mader R, Verlaan JJ, Buskila D. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Clinical features and pathogenic mechanisms. Nat Rev Rheumatol. 2013;9(12):741-50. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.165>.

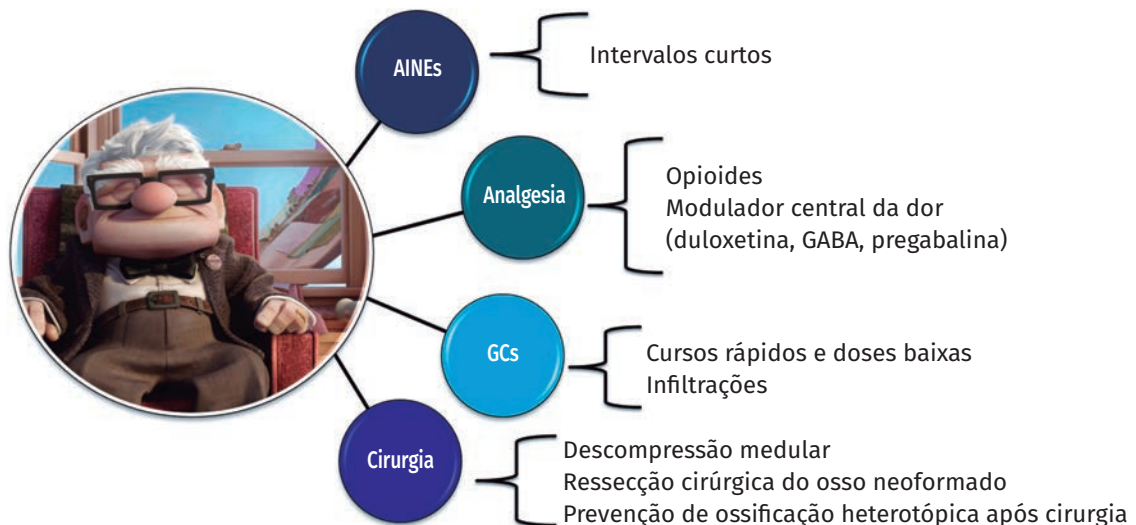


FIGURA 9 Opções terapêuticas específicas na DISH.

Adaptado de: Mader R, Verlaan JJ, Buskila D. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Clinical features and pathogenic mechanisms. Nat Rev Rheumatol. 2013;9(12):741-50. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.165>.

Como o risco de fratura pode estar aumentado em pacientes com DISH, é importante que, particularmente os idosos, sejam avaliados periodicamente quanto ao risco de fratura por meio da densitometria óssea, devendo-se optar pelo estudo do quadril e antebraço quando houver acometimento relevante da coluna lombar, além da prescrição de treinos de fortalecimento muscular global sobretudo do *core* e de membros inferiores (excêntrico), assim como de equilíbrio, com o intuito de manter o olhar ao horizonte, reduzir o risco de quedas e minimizar as modificações posturais e do centro de gravidade individual⁴².

Em raras situações será necessária a abordagem cirúrgica, como em casos de acentuada estenose de canal, bem como naqueles com sintomas de compressão medular ou com a presença de osteófitos gigantes que comprometam a deglutição, fonação ou respiração⁴³. A ressecção cirúrgica do osso neoformado deve ser cautelosa, pois existe o risco de ossificação heterotópica após cirurgia.

Como metodologia em perspectivas futuras, mas ainda sem indicação formal (*off-label*) em pacientes com DISH, destaca-se

a terapia por onda de choque (TOC) em casos de entesopatias periféricas recorrentes e refratárias, à semelhança do que se preconiza em outras condições degenerativas, mecânicas ou pós-traumáticas.

CONCLUSÃO

A DISH é uma condição caracterizada pela neoformação óssea em ênteses, podendo ser sintomática e estar associada à redução da mobilidade e qualidade de vida dos pacientes, particularmente de indivíduos com mais de 50 anos de idade. Representa um grande desafio de diagnóstico diferencial na prática clínica diária, sobretudo em pacientes mais jovens e com psoríase ou alterações biomecânicas ou decorrentes do envelhecimento propriamente dito. Diversos detalhes da propedêutica semiótica da imagem podem auxiliar a estabelecer o diagnóstico mais adequado. No entanto, mais estudos são necessários para o melhor conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e o manejo clínico desses pacientes que possibilitem modificar o curso da doença.

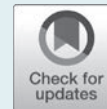
Referências

- Mader R, Verlaan JJ, Buskila D. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Clinical features and pathogenic mechanisms. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(12):741-50. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.165>.
- Forestier J, Rotes-Querol J. Senile ankylosing hyperostosis of the spine. *Ann Rheum Dis*. 1950;9(4):321-30. <https://doi.org/10.1136/ard.9.4.321>.
- Saleem SN, Hawass Z. Ankylosing spondylitis or diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in royal Egyptian mummies of 18th -20th Dynasties? CT and archaeology studies. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Dec;66(12):3311-6. <https://doi.org/10.1002/art.38864>.
- Crubézy E, Trinkaus E, Shanidar 1: A case of hyperostotic disease (DISH) in the middle paleolithic. *Am J Phys Anthropol*. 1992;89(4):411-20. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330890402>.
- Resnick D, Niwayama G. Radiographic and pathologic features of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Radiology*. 1976;119(3):559-68. <https://doi.org/10.1148/119.3.559>.
- Weinfeld RM, Olson PN, Maki DD, Griffiths HJ. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in two large American Midwest metropolitan hospital populations. *Skeletal Radiol*. 1997;26(4):222-5. <https://doi.org/10.1007/s002560050225>.
- Westerveld LA, Quarles Van Ufford HME, Verlaan JJ, Oner FC. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in an outpatient population in the Netherlands. *J Rheumatol*. 2008;35(8):1635-8.
- Pappone N, Ambrosino P, Di Minno MND, Iervolino S. Is diffuse idiopathic skeletal hyperostosis a disease or a syndrome? *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(10):1635-6.
- Hirasawa A, Wakao N, Kamiya M, Takeuchi M, Kawanami K, Murotani K, et al. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Japan - the first report of measurement by CT and review of the literature. *J Orthop Sci [Internet]*. 2016;21(3):287-90. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2016.02.001>.
- Mader R, Verlaan JJ, Eshed I, Jacome BA, Puttini PS, Atzeni F, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Where we are now and where to go next. *RMD Open*. 2017;3(1):1-6. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000472>.
- Tsukahara S, Miyazawa N, Akagawa H, Forejtova S, Pavelka K, Tanaka T, et al. COL6A1, the candidate gene for ossification of the posterior longitudinal ligament, is associated with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Japanese. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(20):2321-4. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000182318.47343.6d>.
- Zincarelli C, Iervolino S, Di Minno MND, Miniero E, Rengo C, Di Gioia L, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis prevalence in subjects with severe atherosclerotic cardiovascular diseases. *Arthritis Care Res*. 2012;64(11):1765-9. <https://doi.org/10.1002/acr.21742>.
- Glick K, Novofastovski I, Schwartz N, Mader R. Cardiovascular disease in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): From theory to reality - A 10-year follow-up study. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):1-6. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02278-w>.
- Mueller MB, Blunk T, Appel B, Maschke A, Goepferich A, Zellner J, et al. Insulin is essential for in vitro chondrogenesis of mesenchymal progenitor cells and influences chondrogenesis in a dose-dependent manner. *Int Orthop*. 2013;37(1):153-8. <https://doi.org/10.1007/s00264-012-1726-z>.
- Niu CC, Lin SS, Yuan LJ, Chen LH, Yang CY, Chung AN, et al. Correlation of blood bone turnover biomarkers and Wnt signaling antagonists with AS, DISH, OPLL, and OYL. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):1-8. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1425-4>.
- Tsukamoto S, Kuratani M, Katagiri T. Functional characterization of a unique mutant of ALK2, p.K400E, that is associated with a skeletal disorder, diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Bone*. 2020;137(March):115410. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115410>.
- Denko CW, Boja B, Malemud CJ. Growth hormone and insulin-like growth factor-I in symptomatic and asymptomatic patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Front Biosci*. 2002;7(10):37-43. <https://doi.org/10.2741/denko>.
- Graf SW, Whittle SL. Isotretinoin-induced skeletal hyperostosis. *Springerplus*. 2014;3(1):3-6. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-698>.
- Oudkerk SF, Mohamed Hoessein FAA, PTHM Mali W, Öner FC, Verlaan JJ, de Jong PA, et al. Subjects with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis have an increased burden of coronary artery disease: An evaluation in the COPDGene cohort. *Atherosclerosis*. 2019;287(May):24-9. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.030>.
- Kuperus JS, Westerveld LA, Rutges JPH, Alblas J, van Rijen MHP, Bley RLAW, et al. Histological characteristics of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *J Orthop Res*. 2017;35(1):140-6. <https://doi.org/10.1002/jor.23267>.
- Terzi R. Extraskeletal symptoms and comorbidities of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *World J Clin Cases*. 2014;2(9):422. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v2.i9.422>.
- Resnick D, Shaul SR, Robins JM. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Forestier's disease with extraspinal manifestations. *Radiology*. 1975;115(3):513-24. <https://doi.org/10.1148/15.3.513>.
- Mader R, Baraliakos X, Eshed I, Novofastovski I, Bieber A, Jorrit-Jan Verlaan JJ, et al. Imaging of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *RMD Open*. 2020;6(1):1-8. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001151>.

24. Hendrix RW, Melany M, Miller F, Rogers LF. Fracture of the spine in patients with ankylosis due to diffuse skeletal hyperostosis: Clinical and imaging findings. *Am J Roentgenol.* 1994;162(4):899-904. <https://doi.org/10.2214/ajr.162.4.8141015>.
25. Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Padula A, Mader R, Khan MA. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Differentiation from ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11(5):321-8. <https://doi.org/10.1007/s11926-009-0046-9>.
26. Bieber A, Masala IF, Mader R, Atzeni F. Differences between diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and spondyloarthritis. *Immunotherapy.* 2020;12(10):749-56. <https://doi.org/10.2217/imt-2020-0045>.
27. Hiyama A, Katoh H, Sakai D, Sato M, Tanaka M, Watanabe M. Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) assessed with whole-spine computed tomography in 1479 subjects. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):1-7. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2108-5>.
28. Kuperus JS, Buckens CF, Šprem J, Cumhuri Oner F, De Jong PA, Verlaan JJ. The natural course of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in the thoracic spine of adult males. *J Rheumatol.* 2018;45(8):1116-23. <https://doi.org/10.3899/jrheum.171091>.
29. Martens HA, Boks SS. Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis-On the Wrong Side? *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(7):1165. <https://doi.org/10.1002/art.40465>.
30. Bakker JT, Kuperus JS, Kuijff HJ, Oner FC, De Jong PA, Verlaan JJ. Morphological characteristics of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in the cervical spine. *PLoS One.* 2017;12(11):1-11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188414>.
31. Sebro R. Confirmation of the Influence of Descending Aorta on Osteophyte Formation in Dish. *J Clin Rheumatol.* 2018;24(6):351-3. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000698>.
32. Baraliakos X, Listing J, Buschmann J, von der Recke A, Braun J. A comparison of new bone formation in patients with ankylosing spondylitis and patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a retrospective cohort study over six years. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1127-33. <https://doi.org/10.1002/art.33447>.
33. Yaniv G, Bader S, Lidar M, Herman A, Shazar N, Aharoni D, et al. The natural course of bridging osteophyte formation in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Retrospective analysis of consecutive CT examinations over 10 years. *Rheumatol (United Kingdom).* 2014;53(11):1951-7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket335>.
34. Leibushor N, Slonimsky E, Aharoni D, Lidar M, Eshed I. CT abnormalities in the sacroiliac joints of patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Am J Roentgenol.* 2017;208(4):834-7. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.16994>.
35. Weiss BG, Bachmann LM, Pfirrmann CWA, Kissling RO, Zubler V. Whole body magnetic resonance imaging features in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in conjunction with clinical variables to whole body mri and clinical variables in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2016;43(2):335-42. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150162>.
36. Arad U, Elkayam O, Eshed I. Magnetic resonance imaging in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: similarities to axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2017;36(7):1545-9. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3617-6>.
37. Kuperus JS, de Gendt EEA, Oner FC, de Jong PA, Buckens SCFM, van der Merwe AE, et al. Classification criteria for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: A lack of consensus. *Rheumatol (United Kingdom).* 2017;56(7):1123-34. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex056>.
38. Mader R, Novofastovski I, Iervolino S, Pavlov A, Chervinsky L, Schwartz N, et al. Ultrasonography of peripheral entheses in the diagnosis and understanding of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Rheumatol Int.* 2015;35(3):493-7. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3190-0>.
39. De Bruin F, Treyvaud MO, Feydy A, De Hooge M, Pialat JB, Dougados M, et al. Prevalence of degenerative changes and overlap with Spondyloarthritis-Associated lesions in the spine of patients from the DESIR cohort. *RMD Open.* 2018;4(1):1-8. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000657>.
40. Korkmaz C, Yaşar Ş, Binboğa A. Hypoparathyroidism simulating ankylosing spondylitis [1]. *Jt Bone Spine.* 2005;72(1):89-91. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2004.08.004>.
41. Slobodin G, Lidar M, Eshed I. Clinical and imaging mimickers of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(3):361-8. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.05.009>.
42. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Aug;69(8):1521-37. <https://doi.org/10.1002/art.40137>.
43. Yoshioka K, Murakami H, Demura S, Kato S, Yonezawa N, Takahashi N, et al. Surgical treatment for cervical diffuse idiopathic skeletal hyperostosis as a cause of dysphagia. *Spine Surg Relat Res.* 2018;2(3):197-201. <https://doi.org/10.22603/ssrr.2017-0045>.

Diagnóstico diferencial das entesopatias

Parte 5 – Entesopatias do atleta



Fernanda Lima¹, Fabio Jennings²

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.55-59>

Resumo As entesopatias são lesões de sobrecarga comuns em atletas recreacionais e profissionais. São causadas por uma combinação de fatores intrínsecos, como anormalidades biomecânicas do atleta, e extrínsecos como erros de treino. Geralmente são localizadas no membro sobrecarregado pela modalidade esportiva praticada pelo atleta. A investigação dos fatores causais é fundamental para o diagnóstico e tratamento bem sucedidos. Na investigação dos fatores intrínsecos, o reumatologista deve estar atento para as doenças sistêmicas inflamatórias, especialmente as espondiloartrites, uma vez que acometem preferencialmente jovens ativos fisicamente. O diagnóstico diferencial entre uma entesopatia de origem mecânica e uma entesite sendo a manifestação de artrite crônica é muitas vezes desafiador. Deve-se ainda levar em consideração a possibilidade de associação das condições.

Unitermos Entesopatia. Exercício físico. Atletas. Lesões de sobrecarga.

INTRODUÇÃO

Recentemente, a êntese tem sido vista como uma estrutura definida por um grupo de tecidos que inclui fibrocartilagem, bursa, bolsas de gordura periarticulares, osso trabecular adjacente, fásia e a própria êntese. Esse conjunto atua de forma coletiva para realizar a tarefa de ancoragem do tendão e resistência ao estresse mecânico¹.

A entesite ou entesopatia resulta de uma sobrecarga mecânica que acontece nas diversas modalidades esportivas. Nesses casos, em geral, o quadro é isolado e unilateral, e na maioria dos casos está associado com o comprometimento do tendão correspondente à êntese² e a terminologia em geral recomendada é de tendinopatia insercional³.

Em atletas e esportistas recreativos, visto que o gatilho inicial para uma entesopatia é a sobrecarga mecânica, a região mais afetada são os membros inferiores, já que essa região responde por uma demanda mecânica muito mais alta que a região de membros superiores, nos diferentes esportes.

COTOVELO

Epicondilite lateral ou “tennis elbow”

Afeta de 1% a 3% da população geral⁴. O típico paciente na área esportiva é o homem entre 30 e 60 anos praticante de algum esporte.

É uma patologia associada a movimentos de repetição que envolve preensão com ou sem extensão do punho, desvio ulnar

1. Reumatologista e médica do esporte, coordenadora do Ambulatório de Medicina Esportiva da Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

2. Reumatologista assistente da Disciplina de Reumatologia e coordenador do Ambulatório de Reabilitação da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Coordenador da Comissão de Coluna Vertebral da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).

Correspondência: Dra. Fernanda Lima, e-mail: fernanda@move.med.br; Dr. Fabio Jennings, e-mail: fabiojennings@uol.com.br.

Como citar este artigo: Lima F, Jennings F. Diagnóstico diferencial das entesopatias. Parte 5 – Entesopatias do atleta. Rev Paul Reumatol. 2020 out-dez;19(4):55-9. DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.55-59>.

Os autores não contaram com apoio financeiro.

Os autores declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

e supinação de antebraço. Há uma sobrecarga na origem do tendão do músculo extensor radial curto do carpo⁵.

A dor lateral do cotovelo pode ser localizada no epicôndilo ou irradiar para o antebraço. No entanto, dificilmente a dor irradia para mãos e dedos. A intensidade da dor é variável, podendo ser grande e levar a uma incapacidade funcional importante.

O início da dor pode ser insidioso ou agudo. Em geral, no esporte, há relato de aumento no volume de treino, mudança no equipamento utilizado, erros de técnica e participação em competições. No tênis, é comum o relato da mudança recente da tensão das cordas da raquete, ou do diâmetro da empunhadura. Embora a epicondilite lateral seja comumente associada à prática do tênis, essa entesopatia pode ser vista no *badminton*, *squash*, ciclismo e remo. A dor também pode ser provocada por atividades esportivas que impliquem preensão de altas cargas em movimento, como na musculação e treinos funcionais. A entesopatia acomete também os chamados “atletas industriais”, que são indivíduos que exercem funções laborais com movimento de repetição, como carpinteiros, mecânicos e executivos que usam muito a digitação em computadores.

A intensidade da dor pode variar de leve a praticamente incapacitante, mantendo o paciente acordado à noite. A dor é agravada por atividades leves do dia a dia, como girar a maçaneta de uma porta.

Esse quadro também pode evoluir com uma dor referida, que é provocada por posturas prolongadas por longo período, como, por exemplo, ao dirigir. Sintomas sensoriais associados, como formigamentos ou agulhadas, também sugerem um componente neural por envolvimento local do nervo interósseo⁶.

O exame físico é marcado por dor localizada na região do epicôndilo lateral do cotovelo, bem localizada à palpação. A dor é reproduzida pela extensão resistida do punho, especialmente com o cotovelo estendido e antebraço pronado. É sempre recomendável examinar também a coluna cervical e o ombro, no sentido de se afastar o comprometimento de raiz ou patologia em ombro que esteja gerando dor referida no cotovelo.

Epicondilite medial ou “Golfer’s elbow”

A dor no cotovelo medial está associada à atividade excessiva dos flexores do punho. É o equivalente medial da entesopatia lateral do cotovelo, com um processo patológico semelhante na êntese/tendão do pronador redondo e no grupo dos flexores do carpo. O sítio patológico mais frequente é a região de origem do músculo pronador redondo e do flexor radial do carpo. É uma patologia menos frequente que a epicondilite lateral, tanto na população geral quanto em atletas. A dor é localizada na região do epicôndilo medial com piora ao se fazer a flexão e pronação resistida do punho do membro afetado. Pode haver sintomas parestésicos concomitantes, se houver o comprometimento do nervo ulnar, o que acontece em até 20% dos casos⁷.

No esporte, é vista em jogadores de golfe e em tenistas que usam com frequência um movimento técnico conhecida como “topspin”, executado com a raquete, de baixo para cima, para fazer a bola girar, subir e cair subitamente no campo do adversário. Também acomete praticantes de musculação e de boliche, natação e atletas do arco e flexa⁶.

Vale ressaltar que, em esportistas, há um diagnóstico diferencial de dor em epicôndilo medial a ser levado em conta. Trata-se do chamado “cotovelo do arremessador”. Nesse caso, o quadro se desenvolve em atletas que fazem arremesso de bola acima da linha do ombro. Diferentemente do comprometimento isolado de êntese e tendões dos flexores, nesse caso trata-se de uma lesão no ligamento colateral medial do cotovelo, em função de um estresse em valgo de repetição durante os lançamentos⁷.

No exame físico, geralmente há sensibilidade localizada no epicôndilo medial ou abaixo dele. A flexão do punho resistida e a pronação do antebraço resistida exacerbam a dor. Aqui também é importante a avaliação da coluna cervical em busca de quadros compressivos radiculares, em particular C6 e C7.

Entesopatia de tríceps

A entesopatia/tendinopatia do tríceps é uma causa menos frequente de dor posterior do cotovelo. Em geral decorre de um movimento de extensão repetitiva vigorosa ou rápida, como o que acontece na musculação. O paciente se queixa de dor na região olecraniana, que é acentuada pela palpação local e pela extensão do cotovelo contra resistência⁸.

QUADRIL

Entesopatia do isquiotibial

O tendão do músculo isquiotibial é composto pela junção dos tendões do bíceps femoral, semitendíneo e semimembranoso e se insere na tuberosidade isquiática. Por ser um complexo muscular biarticular, ele sofre imensa tensão excêntrica na flexão do quadril e na extensão do joelho e compressão na região da tuberosidade isquiática quando há flexão de quadril de repetição.

A entesopatia/tendinopatia proximal de isquiotibiais é vista em atletas em uma ampla variedade de esportes, principalmente corredores de média e longa distância. Inicialmente, a dor é leve durante o esporte ou atividade, mas, se não tratada precocemente, pode impedir a continuidade do treino. Na próxima etapa, a dor pode então progredir para atividades do dia a dia como caminhar, subir escada e, após período prolongado, sentado. Em geral, há uma história de aumento no volume do treino ou execuções de flexão de quadril de forma repetida, como corridas em aclave e alguns movimentos de agachamento na musculação.

O exame físico é sugestivo quando o paciente sente dor ao fazer a flexão lombar com o joelho em extensão ou ainda no alongamento passivo do músculo isquiotibial feito com o quadril em flexão. A região da tuberosidade isquiática é dolorosa

à palpação e ao se executar uma extensão de coxa contra a resistência.

Como em todas as patologias de origem mecânica no complexo êntese/tendão, os métodos diagnósticos de escolha são a ultrassonografia e a ressonância magnética⁹.

Entesopatia dos adutores

Lesões na virilha são comuns no esporte, particularmente aquelas envolvendo rápida aceleração, desaceleração e mudança de direção. O complexo êntese/tendão dos músculos adutores do quadril pode ser lesionada durante atividades intensas e repetitivas de sustentação de peso envolvendo movimentos laterais (por exemplo, patinação) ou rotação externa do quadril em atividades de repetição, como no futebol. Essa história, combinada com achados de exame sugestivos, incluindo dor focal nas regiões da pube e inguinal, principalmente com adução resistida do quadril, geralmente são suficientes para fazer o diagnóstico. Um dado importante é que essa lesão esportiva tende a ser unilateral e em geral no membro dominante. É importante observar, no exame físico, além da palpação dolorosa da região e a dor desencadeada para adução resistida do membro inferior, se o paciente apresenta discrepância de membros inferiores. Uma possível discrepância pode ser um gerador de estresse assimétrico em adutores, levando aos sintomas¹⁰. Um outro dado é a largura da passada durante a corrida. Passadas muito largas aumentam a predisposição para o surgimento de sintomas.

Da mesma forma, a entesopatia dos adutores relacionada com o esporte tipicamente se inicia após uma mudança no treino ou de técnica de corrida, por exemplo. A dor se manifesta durante o treinamento e cessa com a parada dos exercícios. Quadros crônicos podem evoluir para dor também em repouso, se fazendo importante o diagnóstico diferencial com espondiloartropatias.

Entesopatia trocantérica

A dor trocantérica associada à entesopatia/tendinopatia glútea é provocada por tarefas em que os tendões glúteos estão sob tensão e/ou carga compressiva, como ficar em uma perna para se vestir, caminhar ou correr (particularmente as corridas de longa distância ou alta velocidade). Essa situação também acontece no ciclismo, quando é necessária uma força grande para empurrar o pedal e pedalar em pé na bicicleta e ainda posições onde se fica deitado em cima da região do trocanter, havendo compressão direta sobre o tendão, como em algumas modalidades de luta. Além da palpação direta, elemento fundamental do diagnóstico clínico, os testes de provocação da dor que se mostraram mais úteis na predição da presença de patologia do tendão glúteo envolveram uma contração ativa e/ou alongamento passivo do mecanismo abdutor^{11,12}.

Antes se atribuía a dor nessa região exclusivamente ao comprometimento da bursa trocantérica. Hoje sabe-se que o processo ocorre predominantemente dos tendões do glúteo médio, glúteo mínimo, que se inserem no grande trocanter do fêmur

e suas respectivas ênteses. O trato iliotibial também contribui para o desajuste mecânico ao promover compressão sobre as ênteses do glúteo médio e mínimo, que gera a sintomatologia típica de dor lateral do quadril.

Entesopatia da crista ilíaca

A ancoragem dos tendões de origem da fásia lata, banda iliotibial e da fásia aponeurótica glútea que cobre o glúteo médio pode ser foco de dor lateral do quadril em vários esportes.

Em situações de exposição à adução do quadril durante posturas estáticas e dinâmicas, essas estruturas sofrem tensão importante na crista ilíaca, levando a uma lesão local¹¹. É particularmente vista em corredores. O reumatologista deve estar atento para detectar os mesmos mecanismos desencadeantes envolvidos na dor trocantérica. O quadro é insidioso e se desenvolve ao longo de meses de treinamento, podendo levar a uma dor lateral em repouso, muitas vezes noturna, se fazendo necessário o diagnóstico diferencial com a entesopatia das espondiloartropatias.

JOELHO

Tendinopatia patelar

A tendinopatia patelar é caracterizada por dor localizada no polo inferior da patela e associada com sobrecarga e piora com aumento da demanda do aparelho extensor do joelho. Pode ser incapacitante e resultar em ausência prolongada das participações esportivas. A dor da tendinopatia patelar ocorre instantaneamente com o esforço e geralmente cessa quando a carga é removida e raramente aparece em repouso. Piora com o sentar prolongado, agachamentos e ao subir escadas¹³.

É uma condição de atletas jovens (15-30 anos), especialmente homens que praticam basquete, vôlei, saltos, tênis e futebol. A força necessária pra saltar, aterrissar e girar requer que o tendão patelar repetidamente armazene e libere energia¹⁴.

O diagnóstico é clínico e é necessário o exame de todo o membro inferior para identificar déficits em quadris, joelhos, tornozelos e pés. Deve-se aplicar testes clínicos direcionados para avaliar atrofia em músculos antigravitacionais (glúteos, quadríceps e panturrilhas), que são frequentes nos casos de tendinopatia patelar. Também é importante avaliar os gestos esportivos dos atletas, especialmente os saltos e aterrissagem, para identificar inadequações e fazer as correções necessárias. A ultrassonografia e a ressonância magnética podem auxiliar quando há suspeição de outra causa de dor na região anterior do joelho¹³.

Apesar de a tendinopatia patelar não ser comum nos pacientes com espondiloartrites, o reumatologista deve estar atento às possíveis causas de dor na região anterior do joelho.

Bursopatia anserina

A bursopatia anserina é uma das principais causas de dor na região medial do joelho. Contudo, a dor localiza-se distalmente à linha articular e deve ser diferenciada de lesões do menisco

medial. Ocorre por atrito dos tendões sobre a bursa, principalmente no valgo excessivo ou estresse rotatório do joelho ou ainda por contusão direta. Os atletas mais afetados são os de meia-idade, mulheres e corredores de longa distância¹⁵.

Síndrome do atrito da banda iliotibial

A síndrome da banda iliotibial causa dor na região lateral do joelho por atrito da banda contra o côndilo femoral lateral quando o joelho é flexionado 20 a 30 graus. A dor é localizada aproximadamente 2 cm proximal à linha articular lateral, piora com a corrida, e pode ocorrer a sensação de estalido. A dor ocorre inicialmente no final da corrida, mas progressivamente começa precocemente ou até mesmo em repouso. A prevalência da síndrome em corredores é em torno de 10% de um a dois anos de acompanhamento. O diagnóstico é clínico por meio da história e exame físico. O teste de compressão de Noble pode ser realizado colocando-se pressão ao longo da banda iliotibial 2 cm proximal ao epicôndilo femoral lateral e flexionado o joelho passivamente de zero a 60 graus. No teste positivo o paciente refere dor típica no joelho com 30 graus de flexão¹⁶.

TORNOZELO E PÉ

Tendinopatia de Aquiles (calcâneo)

A tendinopatia de calcâneo é uma das mais frequentes lesões de sobrecarga no pé e tornozelo. Pode afetar 9% dos corredores recreacionais e 5% dos atletas profissionais. Apresenta-se como dor em queimação na região posterior do calcânhar. A maioria dos casos em atletas apresenta a condição na porção média do tendão com dor e edema de 2 a 6 cm acima da inserção do tendão no calcâneo. Contudo, a entesopatia (tendinopatia insercional) ocorre em 25% dos casos¹⁶.

Nos fatores etiológicos podem ser identificados fatores intrínsecos ou extrínsecos. Dentre os fatores intrínsecos citam-se as anormalidades biomecânicas de membros inferiores (como dismetria de pernas, deformação em varo do antepé, pé cavo, etc.), condições sistêmicas (diabetes *mellitus*, obesidade, gota, uso de quinolonas e inibidores de aromatase) e idade. Nos fatores extrínsecos estão as sobrecargas mecânicas e os erros de treino como as mudanças bruscas de progra-

ma, os treinos em superfícies inclinadas e aumento de quilometragem. O diagnóstico geralmente é feito clinicamente, entretanto a ultrassonografia e a ressonância podem auxiliar ao demonstrar as alterações patológicas do tendão e roturas tendíneas ocultas¹⁷.

Uma revisão da literatura acerca de lesões de sobrecarga em tornozelo e pé apontou que a tendinopatia de calcâneo é a mais investigada e a maioria são atletas de corrida e jogadores de futebol¹⁸.

Deve-se estar muito atento a indivíduos jovens com dor no retrocalcâneo, pois a maioria é diagnosticada como relacionada aos esportes; contudo, com frequência é uma manifestação de espondiloartrite. Uma avaliação clínica completa, além da biomecânica, é fundamental no direcionamento do diagnóstico.

FASCIÍTE PLANTAR

A fâscia plantar (FP) fornece a estabilidade estática e mecânica do arco longitudinal do pé. A dor da fasciíte plantar é tipicamente localizada no tubérculo calcâneo medial, é pior pela manhã e melhora com a atividade, sendo muito semelhante à apresentação nos casos de entesite das espondiloartrites. No exame físico, pode-se aplicar o teste do molinete em que os dedos são passivamente estendidos provocando dor pelo alongamento da fâscia¹⁶.

A FP afeta ambos os sexos e tanto atletas recreacionais como os profissionais, sendo ligeiramente mais frequente em mulheres. Ocorre em diferentes esportes, contudo é mais frequente no basquete e na corrida¹⁸. A FP é a terceira lesão musculoesquelética mais frequente em corredores após a síndrome do estresse tibial medial e a tendinopatia de calcâneo¹⁹.

A alta incidência da FP em corredores não é uma surpresa, levando-se em conta a biomecânica da corrida. Durante a corrida, a força de reação vertical do solo é de 2 a 3 vezes o peso corporal do atleta, sendo a fâscia plantar e o arco longitudinal medial implicados no mecanismo de absorção²⁰.

Vale a pena ressaltar que o estresse mecânico na fâscia plantar é um fator predisponente na piora do processo inflamatório e de neoformação óssea das espondiloartrites. Por esse motivo, além do diagnóstico diferencial é importante a orientação de atletas com a doença inflamatória já diagnosticada.

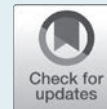
REFERÊNCIAS

1. Watad A, Cuthbert RJ, Amital H, McGonagle D. Enthesitis: Much More Than Focal Insertion Point Inflammation. *Current Rheumatology Reports*. 2018 Jun 15;20(7):1-8. <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0751-3>.
2. Schett G, Lories RJ, D'Agostino M-A, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(12):731-41. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.188>.
3. Aicale R, Tarantino D, Maffulli N. Overuse injuries in sport: a comprehensive overview. *J Orthop Surg Res*. 2018 Dec 4;13(1):1-11. <https://doi.org/10.1186/s13018-018-1017-5>.
4. Keijsers R, Vos R-J de, Kuijter PPF, Bekerom MP van den, Woude H-J van der, Eygendaal D. Tennis elbow. *Shoulder Elb*. 2018;11(5):384-92. <https://doi.org/10.1177/1758573218797973>.
5. Lai WC, Erickson BJ, Mlynarek RA, Wang D. Chronic lateral epicondylitis: challenges and solutions. *Open Access J Sports Medicine*. 2018;9:243-51. <https://doi.org/10.2147/OAJSM.S160974>.
6. Vicenzino B, Scott A, Bell S, Popovic N, Brukner P, Clarsen B, et al. Elbow and arm pain. In: KK, editor. Sydney, Australia: McGraw-Hill Education; 2017. (Brukner & Khan's Clinical Sports Medicine: Injuries, Volume 1, 5e; vol. 1). Available from: csm.mhmedical.com/content.aspx?aid=1171235160.
7. Barco R, Antuña SA. Medial elbow pain. *Efort Open Rev*. 2017;2(8):362-71. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.2.160006>.
8. Kheterpal AB, Bredella MA. Overuse Injuries of the Elbow. *Radiol Clin N Am*. 2019;57(5):931-42. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2019.03.005>.
9. Brukner P. Hamstring injuries: prevention and treatment-an update. *Brit J Sport Med*. 2015;49(19):1241. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-094427>.

10. Serner A, Tol JL, Jomaah N, Weir A, Whiteley R, Thorborg K, et al. Diagnosis of Acute Groin Injuries. *Am J Sports Medicine*. 2015;43(8):1857-64. <https://doi.org/10.1177/0363546515585123>.
11. Kemp J, Grimaldi A, Heerey J, Jones D, Scholes M, Lawrenson P, et al. Current trends in sport and exercise hip conditions: Intra-articular and extra-articular hip pain, with detailed focus on femoroacetabular impingement (FAI) syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatology*. 2019;33(1):66-87. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.02.006>.
12. Fearon AM, Scarvell JM, Neeman T, Cook JL, Cormick W, Smith PN. Greater trochanteric pain syndrome: defining the clinical syndrome. *Br J Sports Med*. 2012;46(12):888-92. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2011-090744>.
13. Malliaras P, Cook J, Purdam C, Rio E. Patellar Tendinopathy: Clinical Diagnosis, Load Management, and Advice for Challenging Case Presentation. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2015;45(11):887-98. <https://doi.org/10.2519/jospt.2015.5987>.
14. Lian ØB, Engebretsen L, Bahr R. Prevalence of jumper's knee among elite athletes from different sports: a cross-sectional study. *Am J Sports Med*. 2005;33:561-7. <https://doi.org/10.1177/0363546504270454>.
15. Hubbard MJ, Hildebrand BA, Battafarano MM, Battafarano DF. Common Soft Tissue Musculoskeletal Pain Disorders. *Prim Care*. 2018;45:289-303. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.02.006>.
16. Arnold MJ, Moody AL. Common Running Injuries: Evaluation and Management. *Am Fam Phys*. 2018;97(8):510-6.
17. Li HY, Hua YH. Achilles Tendinopathy: Current Concepts about the Basic Science and Clinical Treatments. *Biomed Res Int*. 2016; 2016:6492597. <https://doi.org/10.1155/2016/6492597>.
18. Sobhani S, Dekker R, Postema K, Dijkstra PU. Epidemiology of ankle and foot overuse injuries in sports: A systematic review. *Scand J Med Sci Sports*. 2013;23(6):669-86. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2012.01509.x>.
19. Taunton JE, Ryan MB, Clement DB, McKenzie DC, LloydSmith DR, Zumbo BD. A retrospective case-control analysis of 2002 running injuries. *Br J Sports Med*. 2002;36(2):95-101. <https://doi.org/10.1136/bjism.36.2.95>.
20. F, Ramazzina I, Costantino C. Plantar fasciitis in athletes: diagnostic and treatment strategies. A systematic review. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2017 May 10;7(1):107-18. <https://doi.org/10.11138/mltj/2017.7.1.107>.

Exames complementares das entesopatias

Parte 1 – Biomarcadores



Sônia Maria A. Anti Loduca Lima¹, Michel Alexandre Yazbek²

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.60-64>

Resumo Biomarcadores são indicadores de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas biológicas a determinada exposição ou intervenção, incluindo intervenções terapêuticas. Na reumatologia, e em especial nas espondiloartrites, numerosas pesquisas e publicações avaliam a contribuição dos biomarcadores na identificação de quadros precoces ou como marcadores de prognóstico e de progressão radiográfica e/ou mesmo na avaliação mais objetiva da resposta clínica a fármacos. Apesar disso, os resultados de muitos estudos ainda são conflitantes, são realizados em pequeno número de pacientes, e não apontam, até o momento, para a aplicabilidade da maioria destes biomarcadores em nossa prática clínica. Talvez isso não somente indique os múltiplos mecanismos etiopatogênicos implicados no desencadeamento deste grupo de doenças, mas também a diversidade de apresentações clínicas e de possíveis desfechos ao tratamento.

Unitermos Biomarcadores. Biomarcadores séricos. Espondiloartrites. Espondilite anquilosante. Artrite psoriásica.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas o conhecimento médico tem sido confrontado com um número gigantesco de publicações decorrentes das rápidas e crescentes descobertas científicas. Diante desse cenário, em 2015 as agências federais americanas Food and Drug Administration (FDA) e National Institutes of Health (NIH) propuseram uma definição para biomarcadores, importantes ferramentas utilizadas na avaliação clínica de pacientes, nos desfechos de ensaios clínicos e desenvolvimento de novos medicamentos.

Assim, o biomarcador foi definido como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas biológicas a determinada exposição ou intervenção, incluindo

de intervenções terapêuticas¹, e podem, de maneira didática, ser divididos em categorias: biomarcadores de risco, de diagnóstico, de monitoramento, de prognóstico, farmacodinâmicos/de resposta, preditivo e de segurança¹.

Podemos citar como exemplos simples de biomarcadores utilizados rotineiramente na prática médica, a avaliação da glicemia (biomarcador de características moleculares) e a aferição da pressão arterial (biomarcador fisiológico)¹.

IMPORTÂNCIA DOS BIOMARCADORES NAS ESPONDILOARTRITES

Existe grande interesse no estudo de biomarcadores nas espondiloartrites (EpA), pois sua utilização poderia reduzir o tempo

1. Médica assistente da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André-SP. Preceptora chefe do Ambulatório de Espondiloartrites do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE), SP.

2. Médico assistente. Doutor da Disciplina de Reumatologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), SP. Doutorado pela Unicamp.

Correspondência: Dra. Sônia Maria A. Anti Loduca Lima, e-mail: sonia@loduca.com.br.

Como citar este artigo: Lima SMAAL, Yazbek MA. Exames complementares das entesopatias. Parte 1 – Biomarcadores. Rev Paul Reumatol. 2020 out-dez;19(4):60-4. DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.60-64>.

Os autores não contaram com apoio financeiro.

Os autores declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

de atraso no diagnóstico de pacientes com formas iniciais de espondiloartrites axiais (EpA ax), além de serem úteis como instrumentos objetivos na avaliação da atividade de doença, no prognóstico e monitorização da resposta terapêutica a diferentes fármacos.

Sem qualquer pretensão de esgotar um assunto tão extenso e ainda novo nas EpA, neste artigo serão abordados alguns dos biomarcadores séricos de atividade de doença e de resposta terapêutica nas EpA axiais (EpA ax) e artrite psoriásica (APs). Exames de imagem como ultrassonografia e ressonância magnética também são considerados biomarcadores, e serão abordados nos artigos “Exames complementares das entesopatias” (Partes 3 e 4) desta revista.

ESPONDILARTRITES AXIAIS

Apesar de fazerem parte de importantes índices compostos de atividade de doença como o ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR), que são amplamente utilizadas para a avaliação de processos inflamatórios sistêmicos, nas EpA apresentam baixa especificidade e sensibilidade².

A PCR tem seus valores dentro da faixa de normalidade em parte dos pacientes com EpA ax; mesmo assim, é considerada um marcador confiável para EpA ax ativa, apresentando valores mais elevados nos pacientes com a EpA ax radiográfica quando comparado àqueles com EpA ax não radiográfica³. Existe moderada correlação entre valores de PCR e achados inflamatórios na ressonância magnética (RM)³⁻⁶.

Vários estudos têm demonstrado que a PCR pode ser utilizada como um bom biomarcador na avaliação da resposta à terapêutica e progressão radiográfica^{3,7}, sendo considerada forte preditor positivo de progressão radiográfica de sacroilíacas⁴ e fator independente associado à progressão radiográfica da doença vertebral⁷.

Alguns estudos demonstram que a elevação da VHS associada à elevação da PCR é associada à progressão de dano estrutural em pacientes com EpA axial nr⁸.

Outro biomarcador de interesse nas EpA ax é a calprotectina, que tem demonstrado sensibilidade e especificidade na avaliação do processo inflamatório local no intestino e sinóvia, sendo expressa por macrófagos e neutrófilos no tecido sinovial, no cólon de pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) e na pele lesada de pacientes com psoríase⁹.

Alguns estudos encontraram correlação entre valores elevados da calprotectina sérica e VHS, PCR e índices de atividade de doença como o ASDAS e BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) e índice clínico de entesite como SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)^{10,11}.

Os níveis séricos basais de calprotectina são aumentados de uma forma significativa em pacientes com escores mais elevados de mSASSS (*Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Scores*)¹², tendo, assim, potencial papel como biomarcador prognóstico.

Outro achado relatado por alguns pesquisadores foi que a calprotectina sérica diminui após o tratamento com agentes anti-TNF α ^{13,14} e após fisioterapia intensa¹⁵, e que suas subunida-

des S100A8 e S100A9 têm seus valores reduzidos após seis semanas de tratamento com inibidor de interleucina 17 (IL-17)¹⁶, sendo, portanto, virtualmente útil na monitorização da resposta terapêutica a este fármaco.

A calprotectina fecal é associada à atividade de doença na espondilite anquilosante (EA) e atividade inflamatória intestinal¹⁷⁻¹⁹.

A proteína amiloide A sérica (SAA) é um potencial biomarcador nas EpA. Quando são comparados pacientes com EpA (?) e controles saudáveis, não encontramos valores mais elevados de SAA nos pacientes com EpA^{20,21}, e assim como a PCR, níveis elevados de SAA são associados a melhor resposta ao tratamento com anti-TNF α ²¹.

Como as citocinas sabidamente são implicadas na etiopatogênese de diferentes doenças reumáticas, sua avaliação como biomarcador merece atenção e melhor investigação.

Elevados níveis séricos da IL-6 são encontrados em pacientes com EpA quando comparados a controles^{22,23}, mas a associação a índices de atividade de doença ou outros marcadores inflamatórios ainda é motivo de controvérsia^{5,22,24}. Valor basal baixo da IL-6 tem sido associado a menores escores inflamatórios na RM (?) de pacientes tratados com anti-TNF α ^{5,25}.

Também desperta interesse a avaliação de citocinas relacionadas com o eixo IL-23 – IL-17. Diversos estudos demonstram elevação dos níveis séricos de IL-17 e IL-23 em pacientes com AS (?), mas a associação com variáveis clínicas não tem se mostrado consistente²⁶⁻³⁰. O mesmo acontece com o TNF α ⁹.

Em uma coorte com 443 pacientes com EpA de início recente e 79 controles saudáveis, onde foram avaliadas: IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-31, IL-33, interferon γ , ligante solúvel do CD40 (sCD40L) e TNF α , somente a IL-31 e sCD40L tiveram valores mais altos quando comparado com os controles, sendo que a IL-31 estava aumentada em 61% dos pacientes *versus* 18% dos controles e foi associada de uma forma significativa a menor dano estrutural³¹.

Citocinas que participam da reabsorção e da neoformação óssea também são alvo de estudo, já que estes são processos que acontecem de forma exagerada nas EpA. A avaliação do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa beta (RANKL) apresenta discordância nos resultados dos estudos nas EpA axiais, alguns demonstram níveis aumentados e outros, níveis reduzidos quando comparados com a população saudável³²⁻³⁵.

Resultados discordantes também são encontrados quando é feita a análise dos estudos com a esclerostina, antagonista da via *wingless* (Wnt)/ β -catetina, responsável pela osteoblastogênese. A maioria dos estudos encontrou valores menores de esclerostina em pacientes com EA em comparação com os controles³⁶⁻³⁸.

A maior parte dos ensaios que mensuraram as proteínas Dickkopf (Dkk-1), que também participam da inibição da via Wnt, na EpA, encontraram concentração maior em pacientes com EpA em comparação com placebo³⁹⁻⁴⁰. Uma possível explicação para este achado seria que os níveis séricos poderiam ser mais altos devido à molécula de Dkk-1 patologicamente disfuncional, que não seria capaz de inibir a osteoproliferação⁴¹.

A osteoprotegerina, que apresenta efeito antirreabsortivo, encontra-se mais elevada em pacientes com EpA do que em

controles^{34,42,43}, mas este resultado não foi observado em outros estudos, onde foram encontrados resultados opostos^{33,37}.

Metaloproteínas de matriz (MMPs) são enzimas que participam da degradação das proteínas da matriz extracelular e também da proliferação celular, migração, diferenciação, angiogênese, apoptose e defesa. A MMP-3 encontra-se elevada em pacientes com EA em comparação com controles saudáveis^{44,45} e, em alguns estudos, correlaciona-se com valores de BASDAI, VHS e PCR⁴⁶. É descrita redução do MMP-3 após 36 a 52 semanas de tratamento com diferentes agentes anti-TNF, correlacionando-se com os valores de PCR⁴⁷, mas sem demonstrar correlação com progressão radiográfica²⁵.

ARTRITE PSORIÁSICA

Biomarcadores tradicionais como VHS e PCR encontram-se elevados em cerca de 50% dos pacientes com APs^{48,49}, sendo que níveis basais elevados de PCR tendem a ser associados a boa resposta terapêutica a anti-TNF⁵⁰.

Em estudo com 274 pacientes com APs e 30 voluntários saudáveis, foi observado que pacientes com atividade moderada a alta de doença apresentavam valores significativamente altos de PCR, IL-6, IL16, calprotectina sérica e molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) quando comparado com pacientes em remissão ou baixa atividade de doença. Quando estes pacientes foram estratificados de acordo com a presença de doença axial associada ou não a doença articular periférica, níveis mais elevados de IL-6 e IL-16 e proteína inflamatória de macrófagos (MIP-1/β) foram encontrados nos pacientes com doença axial versus doença periférica. A comparação entre pacientes com doença axial isolada e pacientes com doença periférica isolada ou doença com envolvimento combinado axial e periférico, não mostrou diferença significativa⁵¹.

A calprotectina sérica e a PCR ultrasensível (PCRhs) foram avaliadas em grupo de 65 pacientes com APs, 32 deles com doença mono/oligoarticular e 33 com doença poliarticular e controles. Os níveis séricos da calprotectina e da PCRhs foram maiores em pacientes com APs e a calprotectina mostrou valores mais elevados no grupo com doença poliarticular⁵².

A MMP-3 e a proteína da matriz extracelular oligomérica da cartilagem (COMP) foram avaliadas no início do tratamento

com diferentes agentes anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe) e após, em média, 11 meses de tratamento, em um grupo de 40 pacientes com APs ativa. Foi observado que a redução nos níveis séricos de MMP-3 com a terapia aumenta a chance de resposta clínica. A elevação da COMP também apresentou o mesmo efeito⁵³.

Adipocitocinas foram investigadas em grupo de pacientes com APs e controles saudáveis. Embora os níveis séricos de adiponectina, resistina e visfatina estivessem elevados nos pacientes com APs, não houve correlação com atividade de doença avaliada pelo DAPSA (*Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis*)⁵⁴. Um subestudo do ensaio clínico GO-REVEAL demonstrou que a adiponectina pode ser considerada um marcador de boa resposta para atingir ACR20 e DAS28 em pacientes com APs e uso de golimumabe⁵⁵.

Em estudo transversal realizado com 50 pacientes com APs e 30 controles, foi demonstrado aumento de níveis séricos de IL-31, IL-17A, IL-17F, IL-17E, e IL-21 nos pacientes com APs quando comparados aos controles, mas este aumento não foi observado com a IL-23. No entanto, ao estratificar níveis séricos de IL-23 em pacientes com APs de acordo com o DAS28, foi observada tendência à redução da IL-23 nos pacientes em remissão ou baixa atividade da doença, sem haver, no entanto, diferença significativa. Houve correlação positiva entre IL-31 e citocinas relacionadas ao Th17⁵⁶.

CONCLUSÃO

Os biomarcadores podem ser importantes instrumentos de avaliação clínica, auxiliando o diagnóstico precoce, monitorização terapêutica, avaliação de atividade de doença e prognóstico, porém ainda são necessários estudos prospectivos, que envolvam grande número de pacientes com características fenotípicas semelhantes, para melhores conclusões do real significado de cada “novo” biomarcador estudado.

Apesar de pouco sensível e específica, a PCR continua a ser o principal biomarcador utilizado de rotina, tanto para avaliação de atividade de doença, quanto resposta terapêutica. Neste momento, um dos biomarcadores mais promissores estudado é a calprotectina sérica, mostrando importante correlação com atividade de doença e resposta ao tratamento na EpA ax e na APs.

REFERÊNCIAS

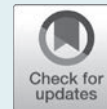
1. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, Endpoints, and other Tools) Resource. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2016-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791>.
2. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol*. 1999;26:966-70.
3. Lorenzin M, Ortolan A, Frallonardo P, Oliviero F, Punzi L, Ramonda R. Predictors of response and drug survival in ankylosing spondylitis patients treated with infliximab. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:166. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0620-4>.
4. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, D Baker, Gathany T, Han J, et al. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:511-7. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.071605>.
5. Pedersen SJ, Sørensen IJ, Garnero P, Johansen JS, Madsen OR, Tvede N, et al. ASDAS, BASDAI and different treatment responses and their relation to biomarkers of inflammation, cartilage and bone turnover in patients with axial spondyloarthritis treated with TNFα inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1375-81. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138883>.
6. Pedersen SJ, Sørensen IJ, Lambert RGW, Hermann KG, Garnero P, Johansen JS, et al. Radiographic progression is associated with resolution of systemic inflammation in patients with axial spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor α inhibitors: a study of radiographic progression, inflammation, angiogenesis, and cartilage and bone turnover. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3789-800. <https://doi.org/10.1002/art.30627>.
7. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1388-98. <https://doi.org/10.1002/art.33465>.

8. Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Listing J, Braun J, Sieper J. Comparison of a high sensitivity and standard C-reactive protein measurement in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1338-41. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.120139>.
9. Lorenzini M, Ometto F, Ortolan A, Felicetti M, Favero M, Doria A, et al. An update on serum biomarkers to assess axial spondyloarthritis and to guide treatment decision. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2020;12:1-19. <https://doi.org/10.1177/1759720X20934277>.
10. Huang J, Yin Z, Song G, Cui S, Jiang J, Zhang L. Discriminating value of calprotectin in disease activity and progression of nonradiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *Dis Markers.* 2017;2017:7574147. <https://doi.org/10.1155/2017/7574147>.
11. Oktayoglu P, Bozkurt M, Mete N, Caglayan M, Em S, Nas K. Elevated serum levels of calprotectin (myeloid-related protein 8/14) in patients with ankylosing spondylitis and its association with disease activity and quality of life. *J Investig Med.* 2014;62:880-4. <https://doi.org/10.1097/JIM.000000000000095>.
12. Turina MC, Sieper J, Yeremenko N, Conrad K, Haibel H, Rudwaleit M, et al. Calprotectin serum level is an independent marker for radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1746-8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205506>.
13. Turina MC, Yeremenko N, Paramarta JE, De Rycke L, Baeten D. Calprotectin (S100A8/9) as serum biomarker for clinical response in proof-of-concept trials in axial and peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:413. <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0413-4>.
14. Turina MC, Yeremenko N, van Gaalen F, van Oosterhout M, Berg IJ, Ramonda R, et al. Serum inflammatory biomarkers fail to identify early axial spondyloarthritis: results from the spondyloarthritis caught early (SPACE) cohort. *RMD Open.* 2017;3:e000319. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000319>.
15. Levitova A, Hulejova H, Spiritovic M, Pavelka K, Senolt L, Husakova M. Clinical improvement and reduction in serum calprotectin levels after an intensive exercise programme for patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):275. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1180-1>.
16. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Emery P, van der Heijde D, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet.* 2013;382:1705-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61134-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61134-4).
17. Duran A, Kobak S, Sen N, Aktakka S, Atabay T, Orman M. Fecal calprotectin is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Bosn J Basic Med Sci.* 2016;16:71-4. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2016.752>.
18. van Rheenen PF, van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3369. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3369>.
19. Klingberg E, Carlsten H, Hilde E, Hedberg M, Forsblad-d'Elia H. Calprotectin in ankylosing spondylitis-frequently elevated in feces, but normal in serum. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:435-44. <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.648953>.
20. Lange U, Boss B, Teichmann J, Klör HU, Neeck G. Serum amyloid A-an indicator of inflammation in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2000;19:119-22. <https://doi.org/10.1007/s002960050114>.
21. de Vries MK, van Eijk IC, van der HorstBruinsma IE, Peters MJ, Nurmohamed MT, Dijkmans BA, et al. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid A protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1484-90. <https://doi.org/10.1002/art.24838>.
22. Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, Eksioglu E, Yorgancio R. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNFalpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2007;26:211-5. <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0283-5>.
23. Liu W, Wu YH, Zhang L, Liu XY, Xue B, Wang Y, et al. Elevated serum levels of IL-6 and IL-17 may associate with the development of ankylosing spondylitis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:17362-76.
24. Sveaas SH, Berg IJ, Provan SA, Semb AG, Olsen IC, Ueland T, et al. Circulating levels of inflammatory cytokines and cytokine receptors in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional comparative study. *Scand J Rheumatol.* 2015;44:118-24. <https://doi.org/10.3109/03009742.2014.956142>.
25. Inman RD, Baraliakos X, Hermann KGA, Braun J, Deodhar A, van der Heijde D, et al. Serum biomarkers and changes in clinical/ MRI evidence of golimumab-treated patients with ankylosing spondylitis: results of the randomized, placebo-controlled GO-RAISE study. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:304. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1200-1>.
26. Appel H, Maier R, Bleil J, Hempfing A, Loddenkemper C, Schlichting U, et al. In situ analysis of interleukin-23- and interleukin-12-positive cells in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1522-9. <https://doi.org/10.1002/art.37937>.
27. Chen WS, Chang YS, Lin KC, Lai CC, Wang SH, Hsiao KH, et al. Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *J Chin Med Assoc.* 2012;75:303-8. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2012.05.006>.
28. Wang X, Lin Z, Wei Q, Jiang Y, Gu J. Expression of IL-23 and IL-17 and effect of IL-23 on IL-17 production in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2009;29:1343-7. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-0883-x>.
29. Jansen DTS, Hameetman M, van Bergen J, Huizinga TW. IL-17-producing CD4+ T cells are increased in early, active axial spondyloarthritis including patients without imaging abnormalities. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:728-35. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu382>.
30. Poddubnyy D, Hermann KGA, Callhoff J, Listing J, Sieper J. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:817-23. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204248>.
31. Rosine N, Etcheto A, Hendel-Chavez H, Seror R, Briot K, Molto A, et al. Increase in IL-31 serum levels is associated with reduced structural damage in early axial spondyloarthritis. *Sci Rep.* 2018;8:7731. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25722-z>.
32. Kim HR, Lee SH, Kim HY. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors-kappa B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1197-200. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keo72>.
33. Taylan A, Sari I, Akinci B, Bilge S, Kozaci D, Akar S, et al. Biomarkers and cytokines of bone turnover: extensive evaluation in a cohort of patients with ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskel Disord.* 2012;13:191. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-191>.
34. Chen CH, Chen HA, Liao HT, Liu CH, Tsai CY, Chou CT. Soluble receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin in ankylosing spondylitis: OPG is associated with poor physical mobility and reflects systemic inflammation. *Clin Rheumatol.* 2010;29(10):1155-61. <https://doi.org/10.1007/s10067-010-1543-y>.
35. Perpétuo IP, Caetano-Lopes J, Vieira-Sousa E, Campanilho-Marques R, Ponte C, Canhão H, et al. Ankylosing spondylitis patients have impaired osteoclast gene expression in circulating osteoclast precursors. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:5. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00005>.
36. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, Zwerina J, Herrmann M, Mueller R, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3257-62. <https://doi.org/10.1002/art.24888>.
37. Franck H, Meurer T, Hofbauer LC. Evaluation of bone mineral density, hormones, biochemical markers of bone metabolism, and osteoprotegerin serum levels in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2004;31:2236-41.
38. de Andrade KR, de Castro GRW, Vicente G, da Rosa JS, Nader M, Pereira IA, et al. Evaluation of circulating levels of inflammatory and bone formation markers in axial spondyloarthritis. *Int Immunopharmacol.* 2014;21:481-6. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.05.031>.
39. Kwon SR, Lim MJ, Suh CH, Park SG, Hong YS, Yoon BY, et al. Dickkopf-1 level is lower in patients with ankylosing spondylitis than in healthy people and is not influenced by anti-tumor necrosis factor therapy. *Rheumatol Int.* 2012;32:2523-7. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-1981-0>.
40. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med.* 2007;13:156-63. <https://doi.org/10.1038/nm1538>.
41. Daoussis D, Lioussis SNC, Solomou EE, Tsanaktis A, Bounia K, Karampetsou M, et al. Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:150-8. <https://doi.org/10.1002/art.27231>.

42. Genre F, López-Mejías R, Miranda-Filloo JA, Ubilla B, Carnero-López B, Palmou-Fontana N, et al. Osteoprotegerin correlates with disease activity and endothelial activation in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF- α antagonist therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:640-6. <https://doi.org/10.1155/2014/798060>.
43. Klingberg E, Nurkkala M, Carlsten H, Forsblad-d'Elia H. Biomarkers of bone metabolism in ankylosing spondylitis in relation to osteoproliferation and osteoporosis. *J Rheumatol*. 2014;41:1349-56. <https://doi.org/10.3899/jrheum.131199>.
44. Chen CH, Lin KC, Yu DTY, Yang C, Huang F, Chen HA, et al. Serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in ankylosing spondylitis: MMP-3 is a reproducibly sensitive and specific biomarker of disease activity. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:414-20. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei208>.
45. Yang C, Gu J, Rihl M, Baeten D, Huang F, Zhao M, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase 3 and macrophage colony-stimulating factor 1 correlate with disease activity in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2004;51:691-9. <https://doi.org/10.1002/art.20696>.
46. Lorenzin M, Ortolan A, Felicetti M, Favero M, Vio S, Zaninotto M, et al. Serological biomarkers in early axial spondyloarthritis during 24-months follow up (Italian arm of space study). *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:177. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00177>.
47. Appel H, Janssen L, Listing J, Heydrich R, Rudwaleit M, Sieper J. Serum levels of biomarkers of bone and cartilage destruction and new bone formation in different cohorts of patients with axial spondyloarthritis with and without tumor necrosis factor- α blocker treatment. *Arthritis Res. Ther*. 2008;10:R125. <https://doi.org/10.1186/ar2537>.
48. Coates LC, Helliwell OS. Psoriatic arthritis: State of the art review. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(1):65-70. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-1-65>.
49. Mease PJ. Inflammatory musculoskeletal disease: Identification and assessment. *J Rheumatol*. 2011;38:557-61. <https://doi.org/10.3899/jrheum.101121>.
50. Wu Y, Potempa LA, El Kebir D, Filep JG. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function. *Biol Chem*. 2015;396(11):1181-97. <https://doi.org/10.1515/hsz-2015-0149>.
51. Juneblad K, Rantapää-Dahlqvist S, Gerd-Marie A. Biomarkers in Relation to Disease Manifestations in Psoriatic Arthritis. *Int J Immunol Immunother*. 2018;5:033. <https://doi.org/10.23937/2378-3672/1410033>.
52. Hansson C, Eriksson C, Alenius GM. S-calprotectin (S100A8/S100A9): a potential marker of inflammation in patients with psoriatic arthritis. *J Immunol Res*. 2014;2014:696415. <https://doi.org/10.1155/2014/696415>.
53. Chandran V, Shen H, Pollock RA, Pellett FJ, Carty A, Cook RJ, et al. Soluble biomarkers associated with response to treatment with tumor necrosis factor inhibitors in Psoriatic arthritis, *J Rheumatol*. 2013;40(6):866-71. <https://doi.org/10.3899/jrheum.121162>.
54. Dikbas O, Tosun M, Bes C, Tonuk SB, Aksehirli OY, Soy M. Serum levels of visfatin, resistin and adiponectin in patients with psoriatic arthritis and associations with disease severity. *Int J Rheum Dis*. 2016;19:672-7. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12444>.
55. Wagner CL, Visvanathan S, Elashoff M, McInnes IB, Mease PJ, Krueger GG, et al. Markers of inflammation and bone remodelling associated with improvement in clinical response measures in psoriatic arthritis patients treated with golimumab. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):83-8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201697>.
56. Bautista-Herrera L, de la Cruz-Mosso U, Román-Fernández I, Parras-Rojas J, Sonanez-Organis JG, Hernández-Bello J, et al. A potential inflammatory role of IL-31 in psoriatic arthritis: A correlation with Th17 cytokine profile. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2020;34. <https://doi.org/10.1177/2058738420907186>.

Exames complementares das entesopatias

Parte 2 – Imagem: radiografia convencional



Rodrigo Luppino Assad¹, Célio Roberto Gonçalves², Marcello Henrique Nogueira-Barbosa³

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.65-69>

Resumo A radiografia convencional é o método de imagem mais acessível, seja pelo menor custo, seja pela maior disponibilidade. Não apresenta alta sensibilidade ou especificidade, de forma geral é útil no contexto clínico para avaliação das artropatias e do dano estrutural das entesopatias, em particular na avaliação do processo de neoformação óssea pós-inflamatória das ênteses. A ossificação das ênteses ocorre como processo de reparo em reação a uma inflamação prévia que ocorreu de maneira geral alguns meses antes do aparecimento do achado radiográfico, conforme descrito nos artigos “Êntese – Uma R(E)volução” e “Fisiopatologia das entesopatias: aspectos mecânicos e inflamatórios (axial e periférico)” desta revista. Portanto, os achados da radiografia convencional não demonstram o processo inflamatório atual, mas sim a sequela e reparo de um processo pregresso. Os locais mais comumente afetados podem ser avaliados pela radiografia, sendo por óbvio os locais onde temos ênteses mais submetidas a estresse mecânico e inflamatório. Quando as articulações periféricas são acometidas, radiografias das mãos e dos pés são úteis para este tipo de avaliação. Os sítios mais comumente pesquisados são calcâneos, ombros, joelhos e bacia. A avaliação das ênteses na região das articulações da coluna vertebral pode corroborar no diagnóstico destas enfermidades. Os padrões de calcificação ou neoformação óssea podem ser úteis na diferenciação das entesopatias. Calcificações com padrão de “tração”, delgadas e lineares, sem perda do contorno anatômico, ou depósitos difusos e calcificações tendíneas, ou com formações “em escamas” e associados a erosões, respectivamente sugestivos de processo mecânico-degenerativo, doenças por depósito e inflamação propriamente dita. Outro ponto a ser considerado na avaliação destes pacientes são possíveis variações anatômicas que acarretam alterações biomecânicas e por consequência podem afetar o padrão e a frequência de aparecimento das alterações radiográficas nas ênteses, como por exemplo, pé cavo, pé plano, escolioses, dismetria dos membros, entre outras. Adicionalmente, com o envelhecimento, ocorre naturalmente degeneração nas ênteses dos tendões, ligamentos e fâscias que se apresentam como proliferação óssea frequentemente identificadas nas radiografias, sem relação obrigatória com manifestação clínica. Em resumo, as radiografias convencionais são úteis no raciocínio diagnóstico das entesopatias, com atenção às características clínicas, anatômicas e funcionais dos indivíduos.

Unitermos Entesopatia. Entesite. Radiografia convencional. Calcificações.

1. Assistente da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP). Responsável pelo Ambulatório de Espondiloartrites e Artrite Psoriásica HCFMRP-USP). Mestre em Espondiloartrites pela Universidade Europeia de Madrid. Membro do Comitê de Artrite Psoriática da Sociedade Brasileira de Reumatologia.
2. Professor doutor, assistente colaborador na Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), Unidade de Espondiloartrites-Reumatologia.
3. Professor-associado da Radiologia do Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Livre-docente pela Universidade de São Paulo.

Correspondência: Dr. Rodrigo Luppino Assad, e-mail: rodluppinoassad@gmail.com; Dr. Marcello Henrique Nogueira-Barbosa, e-mail: marcello@fmrp.usp.br; Dr. Célio Roberto Gonçalves, e-mail: goncalves.reuma@uol.com.br.

Como citar este artigo: Assad RL, Gonçalves CR, Nogueira-Barbosa MH. Exames complementares das entesopatias. Parte 2 – Imagem: radiografia convencional. Rev Paul Reumatol. 2020 out-dez;19(4):65-9. DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.65-69>.

Os autores não contaram com apoio financeiro.

Os autores declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

RADIOGRAFIA CONVENCIONAL

Apesar de ser o método de diagnóstico por imagem mais antigo, e potencialmente com menor sensibilidade, especialmente no diagnóstico precoce das entesopatias, as radiografias simples são o método mais barato e disponível.

A radiografia apresenta-se muito útil na avaliação do tecido ósseo, e no caso das entesopatias, permite a identificação de calcificação e neoformação óssea¹.

As ênteses são referidas como ponto de fixação do tendão ou fâscias ao osso, e a entesopatia é um processo de doença que ocorre nesses locais. Pode ser de natureza inflamatória, degenerativa, endócrina, metabólica ou traumática. Os locais comuns de envolvimento incluem a pelve, trocânter femoral, tuberosidade umeral, patela, olécrano e calcâneo, bem como porções da coluna vertebral. Características radiográficas específicas, incluindo erosão óssea, hiperostose, fragmentação e deposição de cristais, podem sugerir colaborar nos diagnósticos diferenciais das entesopatias².

ENTESITES INFLAMATÓRIAS

As entesites inflamatórias caracterizam-se radiograficamente por erosões e osteoesclerose reativa, produzindo uma superfície óssea mal definida e irregular. Geralmente ocorrem alterações no periosteio, com irregularidade de contornos. No processo de reparo ósseo, e com o passar do tempo, pode ocorrer remodelação dos contornos ósseos. Os ligamentos interósseos podem ser acometidos, por exemplo os ligamentos e sindesmoses tibiofibulares distais ou radiolunares, especialmente nas espondiloartrites².

O calcâneo pode apresentar alterações diversas, sendo possivelmente as ênteses mais estudadas nas espondiloartrites. Em 1977, Resnick *et al.* avaliaram 282 pacientes, sendo 125 com artrite reumatoide, 90 com espondilite anquilosante (EA), 42 com artrite psoriásica (APs) e 25 com artrite reativa. Avaliaram cinco diferentes regiões do calcâneo: superfície superior, superfície posterior acima da inserção do tendão de Aquiles, superfície posterior na inserção do tendão de Aquiles, superfície plantar no local de fixação da aponeurose plantar e superfície plantar anterior à aponeurose, e encontraram mais erosões, neoformações ósseas e irregularidades ósseas nos pacientes com espondiloartrites³.

Essa mesma observação foi encontrada em avaliação de pacientes com APs em 1991 por Torre-Alonso *et al.*, mostrando ser a radiografia convencional útil para a avaliação de erosões ou neoformação óssea no esqueleto periférico e também para os quadros axiais, em especial na avaliação da coluna vertebral e das articulações sacroilíacas⁴.

O estudo CASPAR⁵ avaliou radiografias de 588 pacientes com APs definida pelo médico (dos quais 53% tinham entesite clínica) e 525 controles, a maioria dos quais com artrite reumatoide. Quando comparados com indivíduos com artrite reumatoide, os pacientes com APs tiveram uma razão de chance três vezes maior para a prevalência de formação de osso novo no ligamento inguinal, sartório e fixação do músculo reto femoral ao ílio. Contudo, os autores concluem que a avaliação radiográfica sim-

ples foi útil para evidenciar entesopatia, mas não confiável para distinguir APs de artrite reumatoide^{5,6}.

As entesopatias podem apresentar alterações ósseas, variando de intensidade, localização anatômica e histológica. Nos casos de espondiloartrites, em especial da APs, periostite a osteólise e neoformação óssea são frequentes. Contudo, a avaliação radiográfica não permite uma ligação direta entre esses achados e entesites⁷.

O ponto ósseo de fixação e a rede trabecular óssea adjacente formam uma parte integrante da êntese, e a ressonância magnética mostrou que o edema ósseo perientésico é uma característica integral da entesite. No entanto, é importante ressaltar que a inflamação dos componentes do tecido mole de grandes inserções está associada a alterações ósseas em menos de 50% dos casos. A relação estreita e interdependente entre a inserção e o osso adjacente é a base para a osteíte “perientésica”, característica dos EPAs (?) e APs, que parece se estender a diversos locais, incluindo articulações sacroilíacas, a coluna vertebral e a articulação esternoclavicular, por exemplo na síndrome SAPHO⁷.

Wink *et al.* avaliaram as radiografias de pacientes com EA, especialmente na bacia e quadril, e encontraram 51% dos pacientes com alguma entesopatia. As lesões mais prevalentes foram irregularidades/erosões (n = 220; 71%), seguidas de entesofitos (n = 71; 23%) e calcificações (n = 16; 5%). A maioria das lesões foi encontrada no ísquio (n = 168; 54%), seguida pelo tubérculo maior (n = 42; 14%), crista ilíaca (n = 40; 13%), tubérculo menor (n = 30; 10%) e sínfise púbica (n = 29; 9%)⁸.

LOCAIS COMUNS DE ENTESITE EM PACIENTES COM ESPONDILOARTRITES⁷

- Inserção do tendão de Aquiles no calcâneo;
- Inserção da fâscia plantar no calcâneo;
- Inserção do tendão patelar no tubérculo tibial;
- Bordas superiores e inferiores da patela;
- Cabeças de metatarso;
- Base do quinto metatarso;
- Inserções do ligamento espinhal nos corpos vertebrais.

ENTESOPATIAS DEGENERATIVAS

O processo de envelhecimento leva a um processo natural de degeneração das ênteses, e podem contribuir lesões por movimentos repetitivos, traumas e microtraumas, além de fatores genéticos e anatômicos.

Alterações das fibras tendíneas e formação hiperostótica fazem parte do processo.

LOCAIS MAIS COMUNS DE ENTESOPATIAS DEGENERATIVAS⁹

- Calcâneos em face posterior e plantar;
- Olecranos;
- Borda superior patelar;
- Tuberosidade de ísquios;
- Cristas ilíacas;
- Trocanteres femorais.

Os esporões ou entesófitos de natureza degenerativa ocorrem em cerca de 25% da população geral, e esta incidência aumenta em pacientes obesos, diabéticos e com síndrome metabólica. Apresentam contornos mais bem definidos, e frequentemente são chamados de “entesófitos de tração”⁹.

No acometimento por entesófitos degenerativos na patela¹⁰, o aspecto radiológico pode apresentar irregularidades de contornos comparáveis a borda de escova. Devido a este aspecto foram relacionados aos termos “tooth sign” ou “patelar whisker” na literatura de língua inglesa¹¹.

DOENÇAS POR DEPÓSITO DE CRISTAL

As doenças por depósito de cristal provavelmente estão entre as causas mais frequentes de entesites¹². Atualmente no estudo das entesites utiliza-se um modelo de entesite induzido por cristal, em especial por deposição do monourato de sódio¹³.

Dentre as doenças, as mais características são condrocalcinose (pifosfato de cálcio – CCPD), depósito de hidroxapatita (DHA), alcaptonúria e gota, e sempre necessária a correlação clínica, eventualmente ultrassonográfica, e preferencialmente a análise anatomopatológica ou sinovial^{1,3}.

Nos casos de CCPD e DHA além do quadro de calcificação da êntese, é importante buscar a presença de calcificação de outros sítios, em especial cartilagem intra-articular e bursas³.

Estas doenças podem coexistir com as espondiloartrites e artrites inflamatórias de modo geral, sendo, portanto, essencial a correlação com histórico de artrite.

Os ombros e os joelhos são mais comumente acometidos, sendo frequente a associação com instabilidade e perda de integridade do tendão³.



FIGURA 1 Entesófitos (esporões) indicados pelas setas brancas na inserção do tendão calcâneo e adjacente à inserção da fâscia plantar (seta preta). Observe que esses entesófitos degenerativos apresentam contornos nítidos e regulares e os componentes cortical e trabecular dos entesófitos são facilmente distinguíveis.

Podem ocorrer depósitos de cristais em variadas regiões do esqueleto, por exemplo, na região atlantoaxial, cotovelos, metatarsos e metacarpos, eventualmente em qualquer tendão e cartilagens^{3,14,15}.

Nos quadros de calcificações tendíneas por depósito de cristais, observamos linhas radiopacas alongadas, no trajeto do tendão, e nos estágios mais tardios, calcificação dos tendões periarticulares, especialmente na articulação glenoumeral e no quadril. A calcificação de bursas pode também ajudar na suspeição da doença^{14,15}.

DIFERENÇAS ENTRE ENTESOPATIA E ENTESITE

Apresentamos a seguir alguns exemplos de imagens de entesopatias.

O calcâneo é a localização onde encontramos grande frequência de entesopatias.

A diferenciação entre o processo degenerativo, depósito de cristais e entesite inflamatória pode ser útil no diagnóstico diferencial, abordados nos artigos sobre “Diagnóstico diferencial das entesopatias” (Partes 1 a 5) desta revista.

A seguir, alguns exemplos (Figuras 1 a 6).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante compreender que os exames de imagem trazem informações complementares ao quadro clínico, e na avaliação das ênteses, em especial com o uso da radiografia convencional, a correlação com os sintomas dos pacientes, histórico e doenças associadas é essencial para sucesso diagnóstico^{1,3}.

Alterações radiográficas em pacientes “assintomáticos” em geral não devem sugerir processo inflamatório. As entesites inflamatórias cursam normalmente com sinais clássicos de inflamação, em especial de dor¹⁶.

Benjamin *et al.* enfatizam a relevância endócrina e parácrina do tecido adiposo associado, entre outros, as ênteses. Isso



FIGURA 2 Múltiplos entesófitos (esporões) degenerativos na região plantar do calcâneo.



FIGURA 3 Neste caso chama a atenção que, além da presença de neoformação óssea e entesófitos (setas brancas) discretamente irregulares, é possível identificar áreas de erosão óssea. Estes achados podem despertar a suspeita de doença inflamatória.

é relevante, uma vez que os adipócitos secretam fatores de crescimento e citocinas pró-inflamatórias para a cavidade articular. Devido à rica vascularização e inervação, o tecido adiposo é suscetível à inflamação, que pode se desenvolver secundariamente ao dano da êntese. Isso se manifesta por dor, que, por sua vez, leva os reumatologistas a diagnosticar a aentese¹⁶.

Por outro lado, como já citado previamente, as radiografias apresentam neoformação óssea secundária aos processos inflamatórios progressos, que, portanto, podem não estar em atividade no momento da avaliação, sendo mandatório o questionamento de eventuais dores “antigas” no local investigado.

Em síntese, a radiologia convencional é o método de menor custo e maior acessibilidade para avaliação das entesopatias na prática diária^{1,2,3}.

Podem fornecer informações importantes a respeito do “histórico” da êntese, e contribuir no raciocínio clínico e diagnóstico. Tipicamente os achados radiográficos das entesopatias inflamatórias são a presença de erosões ósseas ou ainda a presença de neoformação óssea exuberante ou de contornos indefinidos e irregulares. A presença de calcificações esparsas ou difusas ao longo de tendões e ligamentos deve despertar a suspeita de doenças de depósito de cristais, em especial, quando combinadas com condrocalcinose^{3,14}.

No entanto, a avaliação radiográfica frequentemente não permite a caracterização definitiva da natureza das entesopatias, seja por não permitir a identificação direta da inflamação ativa, seja pela grande superposição com achados do envelhecimento natural do esqueleto, com doenças metabólicas, sobre uso por estresse repetitivo, e doenças degenerativas^{2,3,5,13}.

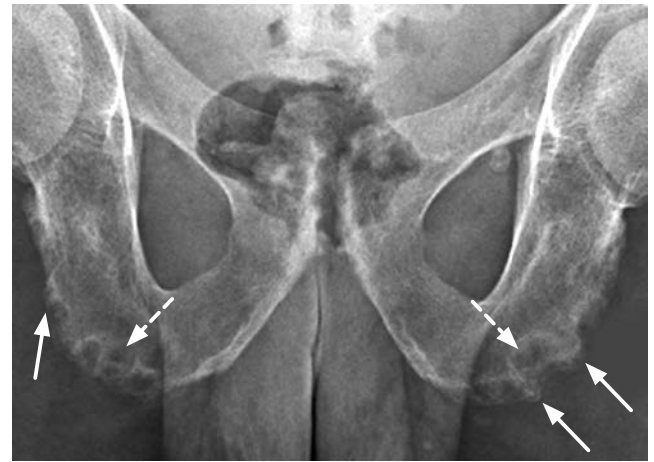


FIGURA 4 A presença de neoformação óssea (setas) e erosões ósseas (setas pontilhadas) em sítios de êntese são características suspeitas para dano pós-estrutural secundário à entesopatia inflamatória.



FIGURA 5 Achados sugestivos de artrite psoriásica, com neoformação óssea em múltiplos sítios de êntese periarticulares e periostite. Os entesófitos nesse caso, em sítios de inserção tendínea e capsular, apresentam contornos irregulares e indistintos, às vezes referidos como contornos algodonosos ou felpudos.



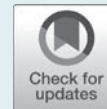
FIGURA 6 A presença de neoformação óssea (setas) em sítios de êntese, que podem corresponder a quadros degenerativos, porém, neste caso, paciente de 47 anos, com diagnóstico de psoríase. Observam-se nas imagens ampliadas (A, B, C) características suspeitas para dano pós-estrutural secundário à entesopatia inflamatória, em especial na imagem B, com calcificações e neoformações ósseas.

REFERÊNCIAS

- Brown AK. How to interpret plain radiographs in clinical practice. *Best Prac Res Clin Rheumatol.* 2013;27:249-69. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2013.03.004>.
- Resnick D, Niwayama G. Entheses and enthesopathy. Anatomical, pathological, and radiological correlation. *Radiology.* 1983 Jan;146(1):1-9. PMID: 6849029. <https://doi.org/10.1148/radiology.146.1.6849029>.
- Resnick D, Feingold ML, Curd J, Niwayama G, Goergen TG. Calcaneal abnormalities in articular disorders. Rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and Reiter syndrome. *Radiology.* 1977 Nov;125(2):355-66. <https://doi.org/10.1148/125.2.355>.
- Torre Alonso JC, Rodrigues Perez A, Arribas Castrillo JM, Ballina Garcia J, Riestra Noriega JL, Lopez LC. Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunologic and radiological study. *Br J Rheumatol.* 1991;30:245-50. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/30.4.245>.
- Helliwell PS, Porter G; CASPAR Study Group. Sensitivity and specificity of plain radiographic features of peripheral enthesopathy at major sites in psoriatic arthritis. *Skeletal Radiol.* 2007;36:1061-6. <https://doi.org/10.1007/s00256-007-0376-5>.
- Kaeley GS. Enthesitis in psoriatic arthritis (Part 2): imaging. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Mar 1;59(Suppl 1):i15-i20. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa040>.
- McGonagle D. Imaging the joint and entheses: insights into pathogenesis of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar;64(Suppl 2):ii58-60. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.034264>.
- Wink F, Diemel T, Arends S, et al. Prevalence of radiographic enthesal lesions at the hip and pelvic region in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1259. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.7965>.
- Bassiouni M. Incidence of calcaneal spurs in osteo-arthritis and rheumatoid arthritis, and in control patients. *Ann Rheum Dis.* 1965 Sep;24(5):490-3. <https://doi.org/10.1136/ard.24.5.490>.
- Greenspan A, Norman A, Tchang FK. "Tooth" sign in patellar degenerative disease. *J Bone Joint Surg Am.* 1977 Jun;59(4):483-5. PMID: 405395. <https://doi.org/10.2106/00004623-197759040-00009>.
- Resnick D. Patellar "whiskering". *Arthritis Rheum.* 1978 Apr;21(3):394-5. PMID: 646840. <https://doi.org/10.1002/art.1780210319>.
- Slobodin G, Rozenbaum M, Boulman N, Rosner I. Varied presentations of enthesopathy. *Semin Arthritis Rheum.* 2007 Oct;37(2):119-26. Epub 2007 Mar 13. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.01.004>.
- Czegley C, Gillmann C, Schauer C, Seyler L, Reinwald C, Hahn M, et al. A model of chronic enthesitis and new bone formation characterized by multimodal imaging. *Dis Model Mech.* 2018 Aug 30;11(9):dmm034041. <https://doi.org/10.1242/dmm.034041>.
- Slobodin G, Rosner I. Enthesis as a target organ in rheumatic diseases: an expanding frontier. *Clin Rheumatol.* 2017 Oct;36(10):2163-5. Epub 2017 Jul 17. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3749-8>.
- Louwerens JK, Siersevelt IN, van Hove RP, van den Bekerom MP, van Noort A. Prevalence of calcific deposits within the rotator cuff tendons in adults with and without subacromial pain syndrome: clinical and radiologic analysis of 1219 patients. *J Shoulder Elb Surg.* 2015;24:1588-93. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2015.02.024>.
- Benjamin M, McGonagle D. Histopathologic changes at "synovio-enthesal complexes" suggesting a novel mechanism for synovitis in osteoarthritis and spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Nov;56(11):3601-9. <https://doi.org/10.1002/art.23078>.

Exames complementares das entesopatias

Parte 3 – Imagem: ultrassonografia



Karine Rodrigues da Luz¹, Karina Rossi Bonfiglioli²

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.70-76>

Resumo A entesite é uma frequente manifestação de doenças musculoesqueléticas, particularmente no grupo das espondiloartrites, que compartilham essa estrutura como alvo do processo inflamatório². O uso de técnicas de imagem se tornou útil para a detecção e monitoramento das entesites em pacientes com espondiloartrites⁵. O ultrassom (US) apresenta excelente caracterização dessa estrutura, e é bastante sensível na discriminação entre processos inflamatórios e mecânicos. Este artigo se propõe a apresentar a êntese sob o aspecto ultrassonográfico.

Unitermos Ultrassom. Ultrassonografia. Reumatologia. Power Doppler. Peritendinite. Entesite. Artropatias inflamatórias. Espondilite anquilosante. Artrite psoriásica. Entesófito. Calcificação. Erosão. Calcâneo. Aquileu. Fáschia plantar. Epicôndilo. Trocânter.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o melhor conhecimento sobre a função, anatomia e fisiopatogênese da êntese proporcionou uma caracterização mais acurada de doenças como a espondilite anquilosante (EA) e artrite psoriásica (APs), que compartilham dessa estrutura como alvo do processo inflamatório^{1,2}.

A prevalência de entesite na APs é de até 35%, podendo inclusive ser a manifestação clínica inicial da doença. Nas espondiloartrites em geral, as ênteses mais frequentemente acometidas são as dos calcâneos e as aponeuroses plantares, entre outras sumarizadas na [Figura 1](#)^{3,4,5}.

Habitualmente, a detecção da entesite é verificada pelo exame clínico como uma sensibilidade dolorosa na inserção dos tendões. Porém, esse achado nem sempre traduz processo inflamatório ativo e, por outro lado, sua ausência não exclui entesite². Nesse contexto, o ultrassom (US) tornou-se um instrumento pertinente para a detecção e monitoramento das entesites em pacientes com AP e EA.

ENTESITE E ULTRASSOM

O US apresenta algumas vantagens em relação a outras técnicas de imagem: ausência de contraste e radiação, boa visibilidade, baixo custo, capacidade de formar imagens em diferentes planos e quantificação de anormalidades dos tecidos moles. Além disso, é um exame de rápida execução, bem tolerado, sem contraindicações, fornece informações em tempo real e pode ser repetido com frequência⁶.

Os primeiros relatos do US na avaliação da entesite foram descritos por Lethnen *et al.* em 1994, que demonstraram a presença de edema em tendões de membros inferiores em pacientes com espondiloartrites^{7,8}.

Em 2002, Ballint *et al.* compararam a ultrassonografia e o exame clínico dos membros inferiores em pacientes com espondiloartrites. Utilizando-se o modo B (escala de cinza), foram examinados os seguintes sítios: patela superior (inserção tendão quadríceps); patela inferior (inserção ligamento patelar); tuberosidade tibial; tendão calcâneo e aponeurose plantar. Anorma-

1. Doutorado pela Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Docente de Medicina no Centro Universitário São Camilo, São Paulo-SP. Coordenadora da Comissão de Ultrassonografia da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).

2. Assistente-doutora da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Membro da Comissão de Ultrassonografia da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR). Membro da Comissão de Educação Médica da Sociedade Paulista de Reumatologia (SPR). Coordenadora da Comissão de Artrite Reumatoide da SBR.

Correspondência: Dra. Karine Rodrigues da Luz, e-mail: karinerl@uol.com.br; Dra. Karina Rossi Bonfiglioli, e-mail: kbonfiglioli@gmail.com.

Como citar este artigo: Luz KR, Bonfiglioli KR. Exames complementares das entesopatias. Parte 3 – Imagem: ultrassonografia. Rev Paul Reumatol. 2020 out-dez;19(4):70-6. DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.70-76>.

As autoras não contaram com apoio financeiro.

As autoras declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

lidades no exame clínico foram identificadas em 22% (75/348), enquanto o US identificou 56% (195/348)⁹.

Em 2002 e 2003, D'Agostino *et al.* descreveram a aplicabilidade do Doppler no cenário das entesites. Além das alterações observadas no modo B, foi possível identificar a inflamação ativa nas ênteses através da presença de *power Doppler* (PD), que traduz uma vascularização patológica na inserção óssea. Demonstrou-se, também, a capacidade discriminativa do PD no diagnóstico diferencial e no monitoramento da resposta ao tratamento^{10,11}. Um estudo prospectivo identificou que a presença de vascularização na êntese foi preditora para o diagnóstico de espondiloartrites (EA e AP) em pacientes com seguimento de dois anos (sensibilidade 76,5%; especificidade 81,3%; OR 14,1; $P < 0,0001$)¹². Desde então, vários estudos descreveram a associação do modo B ao Doppler (em particular, o PD) para avaliar a entesite no diagnóstico e seguimento da EA e AP¹⁰⁻¹³ (Figura 2).

VALIDAÇÃO DE SISTEMAS DE ESCORES PARA ENTESITE

Nos últimos anos, vários sistemas de pontuação de entesite foram publicados, incorporando diferentes lesões elementares visualizadas ao US, com validade diagnóstica heterogênea^{9,13,14}.

O *Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System* (GUESS) avaliou alterações perienteseais na escala de cinza: espessura, erosão óssea, entesófito e bursite. O critério também estabeleceu um valor de *cut-off* para o espessamento da êntese em pacientes com espondiloartrites quando comparados com indivíduos saudáveis, conforme ilustrado na Tabela 1.

Posteriormente, De Miguel *et al.* publicaram o escore de *Madrid Sonographic Enthesitis Index* (MASEI), que envolve todas as

ênteses e parâmetros do escore de GUESS, adicionando as ênteses dos tendões tricipitais. Além disso, o escore MASEI também avalia a vascularização na inserção dos tendões através do sinal de PD. O MASEI foi baseado em um modelo de regressão logística no escore de três lesões elementares: calcificação (0-3), Doppler (0 ou 3) e erosão (0 ou 3), enquanto a estrutura, a espessura do tendão e a bursa foram pontuadas como 0 ou 1 (Figura 3).

Após a regressão logística, as curvas ROC estabeleceram um escore de ultrassom ≥ 18 como o melhor ponto de corte para diferenciação entre pacientes com espondiloartrites e indivíduos saudáveis. A sensibilidade e especificidade foram de 83,3% e 82,8%, respectivamente; com boa reprodutibilidade intra e inte-

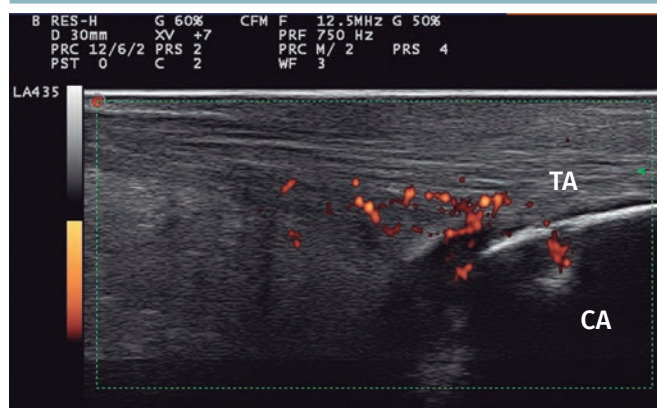


FIGURA 2 Entesite do tendão Aquileu, aspecto longitudinal, com captação do sinal de *power Doppler*.

Legendas: CA: calcâneo; TA: tendão Aquileu.
Imagem: Karine R. Luz.

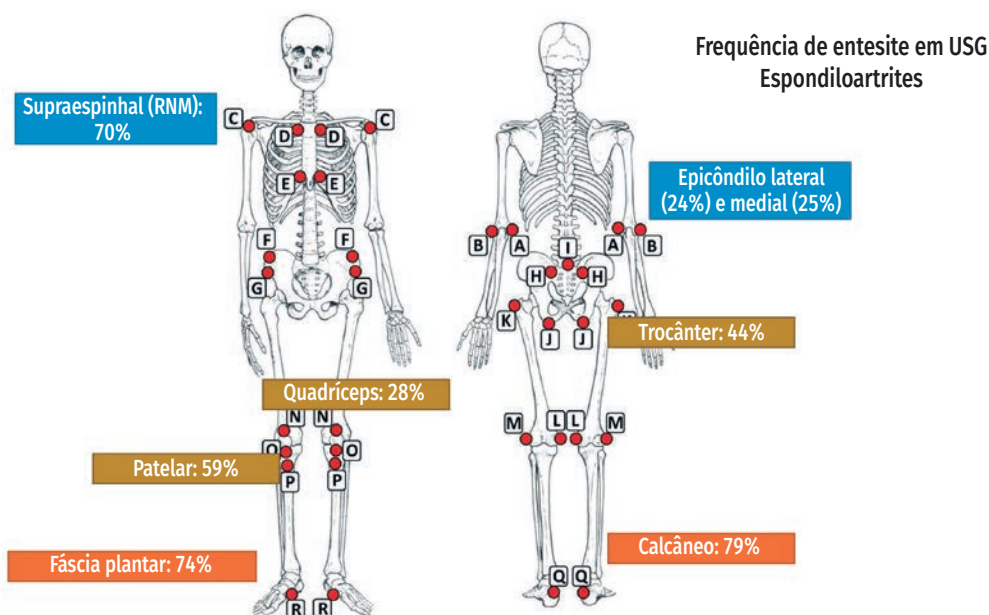


FIGURA 1 Sítios anatômicos com maior frequência de entesite em pacientes com espondiloartrites.

Fontes: D'Agostino M-A, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur J-L, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum.* 2003 Feb;48(2):523-33. <https://doi.org/10.1002/art.10812>.

Lambert RGW, Dhillon SS, Jhangri GS, Sacks J, Sacks H, Wong B. High prevalence of symptomatic enthesopathy of the shoulder in ankylosing spondylitis: deltoid origin involvement constitutes a hallmark of disease. *Arthritis Rheum.* 2004 Oct 15;51(5):681-90. <https://doi.org/10.1002/art.20681>.

TABELA 1 Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System (GUESS)⁹.

ÊNTESE DO TENDÃO QUADRÍCEPS
<ul style="list-style-type: none"> • Espessamento do tendão quadríceps $\geq 6,1$ mm • Bursite suprapatelar • Erosão na patela superior • Entesófito na patela superior
ÊNTESE DO LIGAMENTO PATELAR PROXIMAL
<ul style="list-style-type: none"> • Espessamento do ligamento patelar ≥ 4 mm • Erosão no polo inferior da patela • Entesófito no polo inferior da patela
ÊNTESE DO LIGAMENTO PATELAR DISTAL
<ul style="list-style-type: none"> • Espessamento do ligamento patelar ≥ 4mm • Bursite infrapatelar • Erosão na tuberosidade da tíbia • Entesófito na tuberosidade da tíbia
ÊNTESE DO TENDÃO AQUILEU
<ul style="list-style-type: none"> • Espessamento do tendão Aquileu $\geq 5,29$ mm • Bursite retrocalcânea • Erosão no polo posterior do calcâneo • Entesófito no polo posterior do calcâneo
ÊNTESE DA APONEUROSE PLANTAR
<ul style="list-style-type: none"> • Espessamento do ligamento patelar ≥ 4 mm • Erosão no polo inferior da patela • Entesófito no polo inferior da patela

Cada item do escore corresponde a um ponto, sendo o máximo do escore 36 pontos.

robador (0,60 e 0,86, respectivamente). Os achados sugerem que o escore de êntese por ultrassom seja uma ferramenta válida no diagnóstico das espondiloartrites¹³.

No entanto, esses sistemas de escores apresentam alterações ultrassonográficas diversas e, assim, uma pontuação heterogênea. Essa variabilidade dificulta uma análise adequada do US como instrumento de avaliação das entesites em estudos multicêntricos. A Figura 4 exibe um comparativo entre os referidos escores. Dessa forma, o grupo de estudos do *Outcome Measures in Rheumatology* (OMERACT) realizou uma força tarefa para avaliar a confiabilidade das definições dos elementos da entesite. Essa análise identificou quais parâmetros da escala de cinza e do PD tiveram uma melhor contribuição na definição e pontuação da entesite.

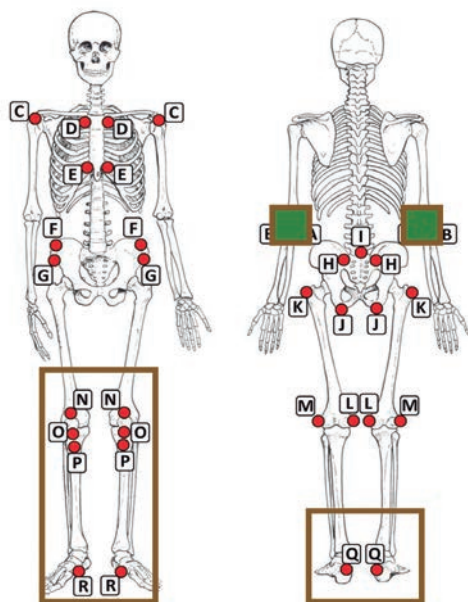
Definiu-se entesite, segundo o OMERACT, da seguinte forma: inserção hipoeoica e/ou espessamento do tendão (perinsercional, até 2 mm da cortical óssea) que exibe sinal de Doppler se ativo e que pode apresentar erosões e entesófitos/calcificações como sinal de dano estrutural¹⁴ (Figuras 5, 6, 7 e 8).

Nesse sistema de classificação, os componentes inflamatórios no modo B ou Doppler têm o mesmo peso. Esse escore obteve uma definição confiável e unanimemente definida de entesite por US, garantindo um maior grau de homogeneidade e facilitando a comparabilidade dos resultados em estudos¹⁴.

O US E O LEITO UNGUEAL

De 53% a 86% dos pacientes com APs podem apresentar envolvimento ungueal como manifestação. Acredita-se que a inflamação se inicie na unha e envolva o complexo sinóvio-entésico e, eventualmente, a articulação, por contiguidade¹⁵.

O US é capaz de identificar uma variedade de anormalidades características da doença psoriásica^{15,16}. Com o advento dos



MASEI (Madrid Sonography Enthesitis Index)

1. T. calcâneo (Aquiles)
2. Fásia plantar
3. T. patelar proximal
4. T. patelar distal
5. T. quadriceps
6. T. tricipital

FIGURA 3 Escore MASEI sumariado.

Fonte: de Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, Naredo E, Usón J, Acebes JC, et al. Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):169-74. Epub 2008 Apr 7. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.084251>.

transdutores de alta resolução, a unidade ungueal pode ser representada com precisão anatômica detalhada, incluindo as placas ungueais, o leito ungueal (cuja espessura normal é de 2,5 a 3 mm) e a matriz ungueal. O tendão extensor digital é um importante elemento a ser identificado durante o exame¹⁷ (Figura 9).

Nos estágios iniciais da onicopatía psoriásica, a placa ventral pode apresentar perda de sua definição hiperecoica aguda, com irregularidades focais. No estágio tardio, a fusão das placas ventral e dorsal pode ser vista como uma camada hiperecoica única, espessada e ondulada, com um contorno não homogêneo e perda do espaço anecoico virtual entre elas. Além disso, o leito ungueal geralmente está espessado, com ou sem a captação do PD¹⁷ (Figura 10).

Alguns estudos evidenciaram associação entre envolvimento subclínico da unha e entesite no nível da articulação interfalângica distal (IFD), na psoríase^{18,19}. O US na avaliação ungueal, portanto, é particularmente válido na triagem inicial de pacientes com psoríase que possam desenvolver AP.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A identificação dos principais elementos-chave no diagnóstico e seguimento, bem como a elaboração de escores de fácil aplicabilidade clínica, fazem do US uma ferramenta importante no manejo das entesites.

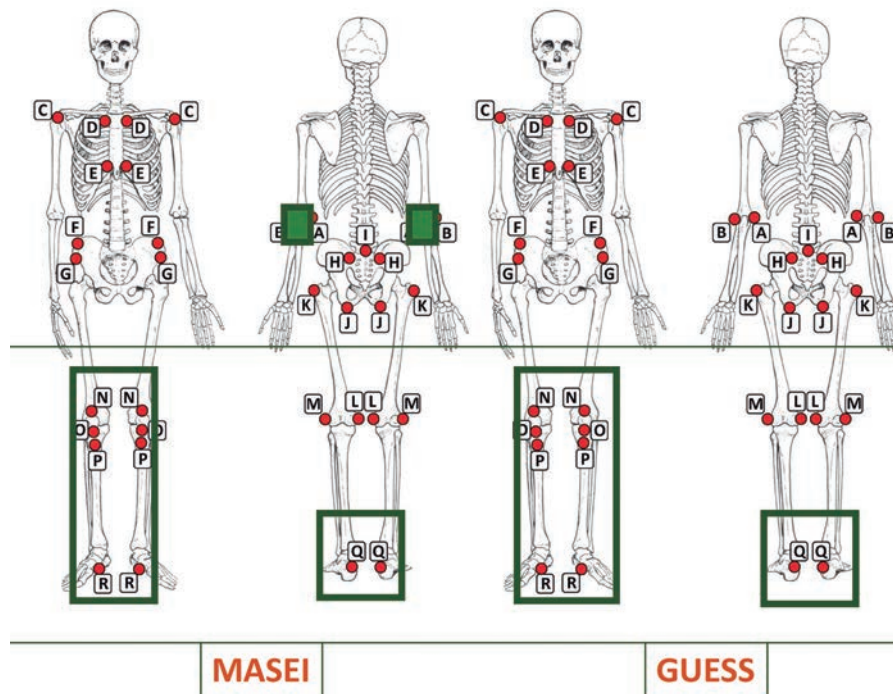


FIGURA 4 Imagem ilustrando os sítios anatômicos avaliados em dois diferentes escores de entesite. Ambos incluem as mesmas ênteses em membros inferiores. Entretanto, o MASEI soma também as ênteses tricpitais. Além disso, a pontuação entre ambos difere quanto ao peso atribuído a cada tipo de alteração, impedindo uma comparação direta de resultados.

COMPONENTES INFLAMATÓRIOS	COMPONENTES ESTRUTURAIS
Sinal de PD positivo	Calcificação/entesófito na êntese
Alteração da ecogenicidade	Erosão
Espessamento	

FIGURA 5 Componentes inflamatórios e estruturais para a definição de entesite segundo OMERACT.

Imagens: Karina Bonfiglioli.

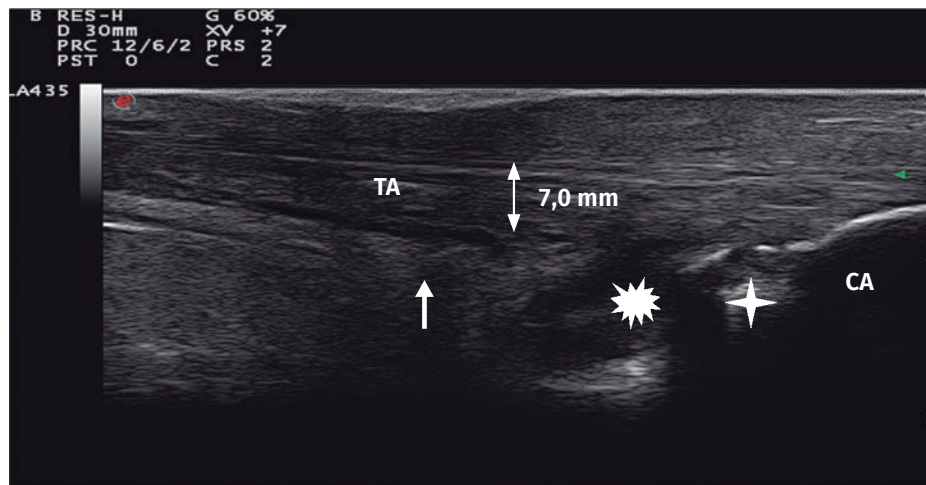


FIGURA 6 Êntese do tendão calcâneo em aspecto longitudinal, com sinais de alterações da ecogenidade, aumento da espessura, bursite retrocalcânea e erosão óssea.

Legendas: CA: calcâneo; TA: tendão Aquileu; + erosão; * bursite retrocalcânea).
Imagem: Karine R. Luz.



FIGURA 7 Aspectos longitudinal (imagem à esquerda) e transversal (imagem à direita) da inserção da fâscia plantar, apresentando espessamento perinsercional (alteração aguda) e erosão (alteração crônica).

Imagens: Karina Bonfiglioli.

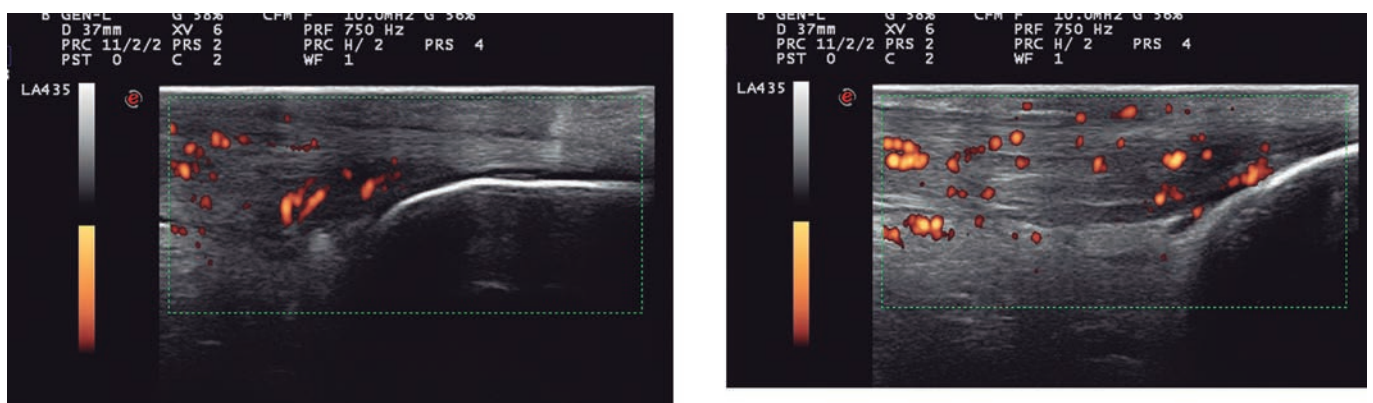


FIGURA 8 Aspecto longitudinal do tendão calcâneo, evidenciando alterações ecotexturais, espessamento e atividade inflamatória com presença de power Doppler.

Imagens: Karina Bonfiglioli.

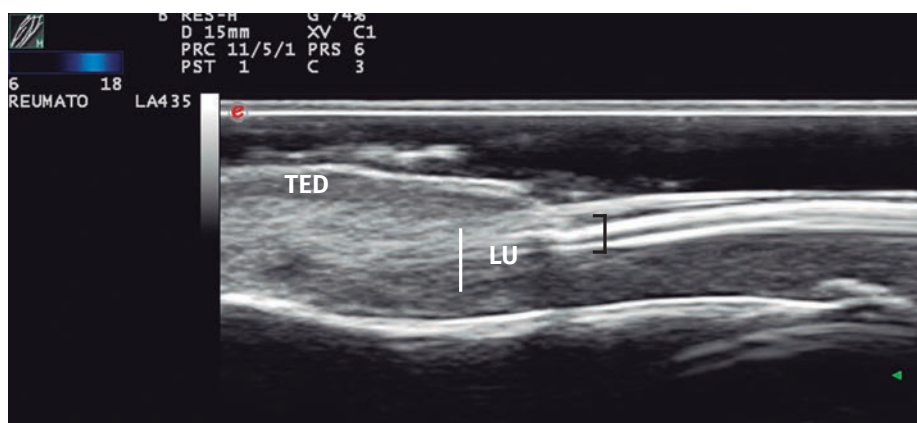


FIGURA 9 US normal do leito ungueal (aspecto longitudinal).

Legenda: TED: tendão extensor digital; LU: leito ungueal;]: aspecto trilaminar da placa ungueal.
Imagem: Karine R. Luz

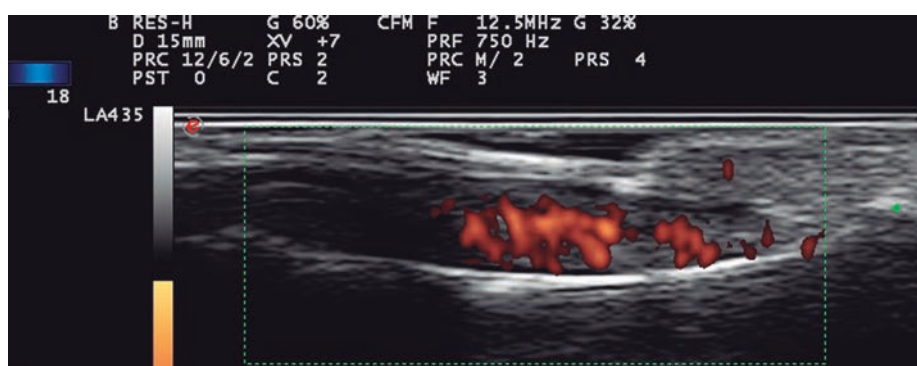


FIGURA 10 Exame de ultrassom da onicopatia em um paciente com artrite psoriásica (aspecto longitudinal).

Imagem: Karine R. Luz

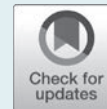
REFERÊNCIAS

- Mander M, Simpson JM, McLellan A, Walker D, Goodacre JA, Dick WC. Studies with an entheses index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1987 Mar;46(3):197-202. <https://doi.org/10.1136/ard.46.3.197>.
- Schett G, Lories RJ, D'Agostino M-A, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Nov 21;13(12):731-41. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.188>.
- Polachek A, Li S, Chandran V, Gladman DD. Clinical Enthesitis in a Prospective Longitudinal Psoriatic Arthritis Cohort: Incidence, Prevalence, Characteristics, and Outcome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Nov;69(11):1685-91. Epub 2017 Sep 21. <https://doi.org/10.1002/acr.23174>.
- Scarpa R, Cuocolo A, Peluso R, Atteno M, Gisondi P, Iervolino S, et al. Early psoriatic arthritis: the clinical spectrum. *J Rheumatol*. 2008 Jan;35(1):137-41. Epub 2007 Nov 15.
- Godfrin B, Zabraniecki L, Lamboley V, Bertrand-Latour F, Sans N, Fournié B. Spondyloarthropathy with enthesal pain. A prospective study in 33 patients. *Joint Bone Spine*. 2004 Nov;71(6):557-62. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2003.10.010>.
- Grassi W, Cervini C. Ultrasonography in rheumatology: an evolving technique. *Ann Rheum Dis*. 1998 May;57(5):268-71. <https://doi.org/10.1136/ard.57.5.268>.
- Lehtinen A, Taavitsainen M, Leirisalo-Repo M. Sonographic analysis of enthesopathy in the lower extremities of patients with spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol*. Mar-Apr 1994;12(2):143-8.
- Lehtinen A, Leirisalo-Repo M, Taavitsainen M. Persistence of enthesopathic changes in patients with spondylarthropathy during a 6-month follow-up. *Clin Exp Rheumatol*. Nov-Dec 1995;13(6):733-6.
- Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondylarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2002 Oct;61(10):905-10. <https://doi.org/10.1136/ard.61.10.905>.
- D'Agostino M-A, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur J-L, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum*. 2003 Feb;48(2):523-33. <https://doi.org/10.1002/art.10812>.
- D'Agostino M-A, Aegerter P, Bechara K, Salliot C, Judet O, Chimentì MS. How to diagnose spondylarthritides early? Accuracy of peripheral enthesitis detection by power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug;70(8):1433-40. Epub 2011 May 17. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138701>.
- Kiris A, Kaya A, Ozgocmen S, Kocakoc E. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis by power Doppler ultrasonography. *Skeletal Radiol*. 2006 Jul;35(7):522-8. Epub 2006 Feb 10. <https://doi.org/10.1007/s00256-005-0071-3>.
- de Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, Naredo E, Usón J, Acebes JC, et al. Validity of entheses ultrasound assessment in spondylarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):169-74. Epub 2008 Apr 7. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.084251>.

14. Balint PV, Terslev L, Aegerter P, Bruyn GAW, Chary-Valckenaere I, Gandjbakhch F, et al.; OMERACT Ultrasound Task Force members. Reliability of a consensus-based ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondyloarthritis and psoriatic arthritis: an OMERACT US initiative. *Ann Rheum Dis*. 2018 Dec;77(12):1730-5. Epub 2018 Aug 3. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213609>.
15. Gutierrez M, Kaeley GS, Bertolazzi C, Pineda C. State of the art of ultrasound in the assessment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 May;13(5):439-47. Epub 2016 Dec 2. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1262765>.
16. Wortsman X, Gutierrez M, Saavedra T, Honeyman J. The role of ultrasound in rheumatic skin and nail lesions: a multi-specialist approach. *Clin Rheumatol*. 2011 Jun;30(6):739-48. Epub 2010 Nov 26. <https://doi.org/10.1007/s10067-010-1623-z>.
17. Gutierrez M, Wortsman X, Filippucci E, De Angelis R, Filosa G, Grassi W. High-frequency sonography in the evaluation of psoriasis: nail and skin involvement. *J Ultrasound Med*. 2009 Nov;28(11):1569-74. <https://doi.org/10.7863/jum.2009.28.11.1569>.
18. Acquitter M, Misery L, Saraux A, Bressollette L, Jousse-Joulin S. Detection of subclinical ultrasound enthesopathy and nail disease in patients at risk of psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2017 Dec;84(6):703-7. Epub 2016 Dec 5. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.10.005>.
19. Acosta-Felquer ML, Ruta S, Rosa J, Marin J, Ferreyra-Garrot L, Laura Galimberti ML, et al. Ultrasound enthesal abnormalities at the distal interphalangeal joints and clinical nail involvement in patients with psoriasis and psoriatic arthritis, supporting the nail-enthesitis theory. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Dec;47(3):338-42. Epub 2017 May 11. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.05.002>.

Exames complementares das entesopatias

Parte 4 – Imagem: ressonância magnética



Bruno Cerretti Carneiro¹, Marcello Henrique Nogueira-Barbosa²

Marcelo Astolfi Caetano Nico³, Flavio Duarte Silva⁴

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.77-83>

Resumo As entesopatias têm causas variadas, dentre as quais destacam-se a degenerativa (mecânica), por sua alta frequência, e as entesites, por sua importância no diagnóstico das espondiloartrites. A diferenciação desses dois grupos pode ser desafiadora clinicamente e demandará complementação por imagem. A ressonância magnética com a técnica adequada, conhecimento dos dados clínicos, a busca por sinais inflamatórios da êntese e estruturas perientesiaais (complexo sinóvia-êntese), presença de erosões, produção óssea “felpuda” e a análise do conjunto da obra (número e localização das ênteses envolvidas) são passos primordiais para o diagnóstico adequado.

Unitermos Entesopatia. Espondiloartrite. Imagem diagnóstica. Ressonância magnética.

INTRODUÇÃO

Êntese é a estrutura que ancora tendões, ligamentos, fásia e cápsula ao osso¹, composta e organizada de maneira a transmitir e amortecer as forças através desses tecidos, cujas propriedades físicas (dureza e elasticidade) são tão distintos. Entesopatia é um termo genérico que engloba as doenças que acometem as ênteses. As causas são variadas, incluindo degenerativa, traumática, inflamatória, metabólica e endocrinológica^{2,3}.

Existem dois tipos de ênteses: as fibrosas, nas quais o tecido conectivo estende-se diretamente do tendão ao osso; e as fibrocartilaginosa, que são constituídas por quatro zonas: fibrosa (fibroblastos frouxamente e longitudinalmente arranjados com tecido conectivo denso), fibrocartilaginosa não calcificada (prevalecem os condrócitos e a matriz extracelular com proteoglicanos, pobreza vascular e de terminações nervosas), fibro-

cartilaginosa calcificada e osso. A presença de fibrocartilagem na êntese aumenta a sua dureza e ajuda a criar uma transição gradual das propriedades físicas de um tecido mole para o osso. Acredita-se que a camada fibrocartilaginosa seja uma forma de adaptação das ênteses submetidas a forças de compressão, além da tração habitual. Como essa camada é rica em condrócitos e pobre em vasos, a nutrição ocorre estrategicamente por embebição em líquido sinovial, portanto necessitando de um bursa sinovial vizinha para exercer essa função⁴. O arquétipo dessa organização tecidual mais complexa é a inserção do tendão calcâneo. Há fibrocartilagem (FC) na face profunda do segmento insercional do tendão calcâneo e na face posterior da tuberosidade posterior do calcâneo, denominadas FC sesamoide e FC periosteal, que não são vascularizadas e entre as quais se encontra a bursa retrocalcaneana preenchida por líquido sinovial,

1. Médico radiologista do Grupo Fleury e da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo-SP.

2. Professor-associado da Radiologia do Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Livre-docente pela Universidade de São Paulo.

3. Coordenador médico do Centro Avançado de Diagnóstico por Imagem Osteomuscular do Grupo Fleury. Médico radiologista do grupo Fleury e Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo-SP.

4. Médico radiologista do grupo Fleury e da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Correspondência: Dr. Flavio Duarte Silva, e-mail: sflavioduarte@gmail.com.

Como citar este artigo: Carneiro BC, Nogueira-Barbosa MH, Nico MAC, Silva FD. Exames complementares das entesopatias. Parte 4 – Imagem: ressonância magnética. Rev Paul Reumatol. 2020 out-dez;19(4):77-83. DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.77-83>.

Os autores não contaram com apoio financeiro.

Os autores declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

além de tecido adiposo. Durante o movimento de flexão dorsal do tornozelo, ocorre a compressão do tendão sobre o osso, momento em que o líquido sinovial facilita o deslizamento e mantém a nutrição tecidual. Benjamin e McGonagle nomearam esse conjunto de estruturas como complexo sinóvia-ênese ou órgão-ênese⁵ (Figura 1).

O tecido adiposo do complexo sinóvia-ênese tem distribuição variada (epitendão, endotendão, entre o tendão e o osso ou ao lado da bursa) e exerce funções endócrina e parácrina, pois libera fatores de crescimento e citocinas pró-inflamatórias. Como é inervado e vascularizado, pode ser fonte de dor e, juntamente com a medular óssea vizinha, possibilita a neovascularização que invade a ênese nos cenários inflamatórios ou de reparo pós-injúria.

Tendões, cápsula e ligamentos podem sofrer forças de compressão em sítios distantes da inserção, como, por exemplo, a

deflexão retromaleolar do tibial posterior. Nestes locais, à semelhança do descrito para o tendão calcâneo, as superfícies apostas do tendão ou cápsula e do osso são cobertas por fibrocartilagem e envoltas por sinóvia e líquido sinovial, constituindo assim uma ênese funcional (articular ou extra-articular). Um exemplo de ênese funcional extra-articular é a deflexão do tendão tibial posterior (Figura 2).

Exercendo sua função de amortecer o estresse mecânico, as ênteses (anatômica ou funcional) são sítio susceptível à lesão microtraumática, que resulta em inflamação reparativa. Ao mesmo tempo, segundo o ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society), as ênteses são a sede primária do processo inflamatório das espondiloartrites (EpA), preferencialmente acometendo as fibrocartilagosas e as que suportam maior carga (membros inferiores). O objetivo deste artigo é descrever o papel da RM no diagnóstico diferencial das entesopatias.

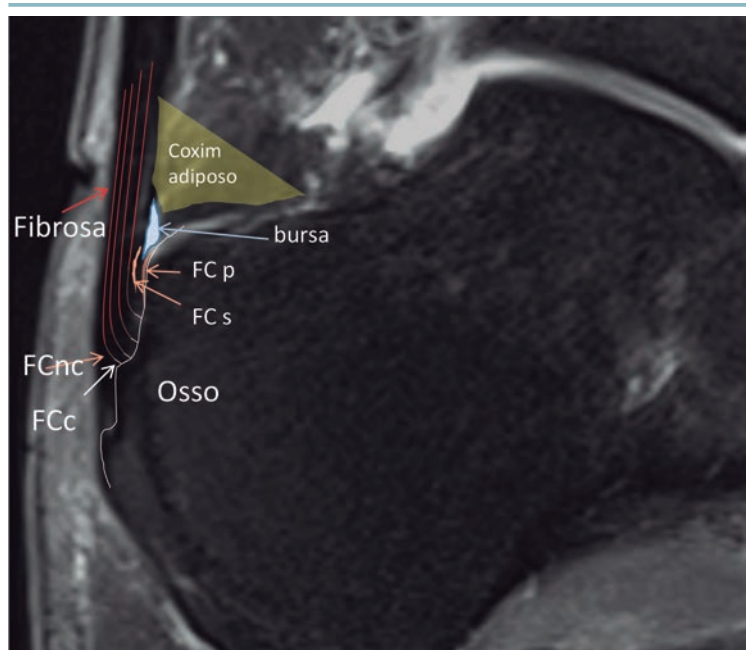


FIGURA 1

Imagem esquemática sagital T2 com saturação de gordura (FS) do tendão calcâneo representando as quatro zonas da ênese fibrocartilaginosa (na sequência de proximal para distal: fibrosa, fibrocartilaginosa não calcificada [FCnc], fibrocartilaginosa calcificada [FCc] e osso) e as demais estruturas que compõem o órgão sinóvia-ênese: fibrocartilagens periosteal e sesamoide nas zonas de compressão entre o tendão e o osso, a bursa nutridora e o coxim adiposo.

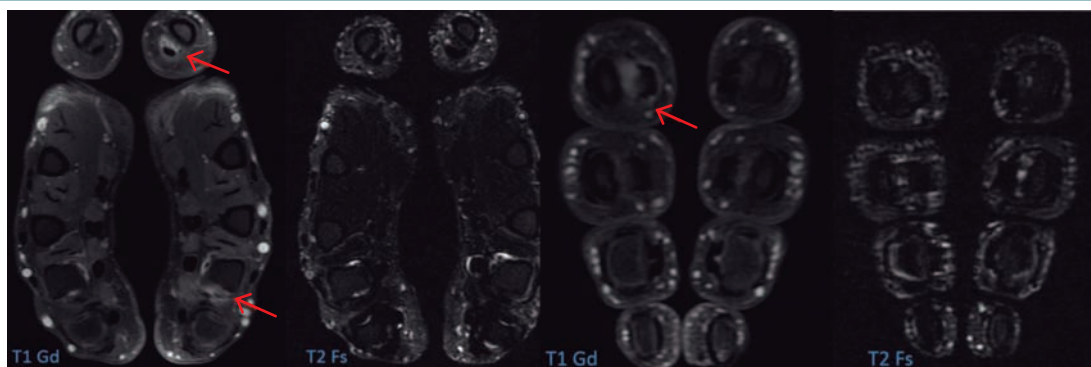


FIGURA 2 Imagens T2 Fs e T1 após injeção endovenosa de gadolínio adquiridas de ambas as mãos simultaneamente. Tenossinovite flexora do polegar e do segundo quirodáctilo e sinovite da quarta metacarpofalângicas (setas) em paciente com psoríase cutânea. Note que as imagens T2 Fs isoladamente não fariam o diagnóstico, exemplificando a ideia atual de necessidade de contraste na avaliação das articulações periféricas em pacientes reumatológicos.

IMAGEM DAS ENTESOPATIAS

Na prática clínica e radiológica, a maior dificuldade consiste na diferenciação entre as entesopatias mecânicas (traumática e degenerativa) e inflamatória (entesite), geralmente relacionada com as espondiloartrites⁶. Embora os exames de imagem não sejam específicos², alguns achados são característicos, especialmente em um contexto clínico adequado.

A radiografia simples é o exame de imagem mais utilizado e recomendado para avaliação inicial e serve de base de comparação para avaliação da evolução da doença articular e nas ênteses. Em um estágio inicial, os achados são inespecíficos e por vezes de difícil interpretação, mesmo por examinadores experientes, como o aumento das partes moles e redução da densidade óssea perienteseal. As alterações mais específicas, no entanto, só estão presentes em fases tardias da doença e são relacionadas com a destruição óssea, ou seja, erosões já bem estabelecidas, ou então, com a reparação óssea, isto é, entesófitos e neoformação óssea. A tomografia computadorizada revela os mesmos achados da radiografia simples, porém, devido a sua maior resolução, é o melhor método para detecção de pequenas erosões, que são muito características de patologias inflamatórias e podem, por vezes, serem decisivas no diagnóstico. A ultrassonografia (US) com *power Doppler* e a ressonância magnética (RM) são os métodos de escolha na detecção da inflamação ativa nas ênteses, são mais sensíveis e específicos que o exame físico⁷⁻¹¹, tem valor prognóstico e podem ser utilizados para avaliação da resposta ao tratamento^{3,12,13}. Contudo, a RM é o único método capaz de avaliar o osso subcortical^{3,7}, além de ser o método padrão-ouro na avaliação das manifestações axiais nas espondiloartrites, praticamente inacessíveis ao ultrassom¹⁴.

TÉCNICA DA RM DAS ÊNTESSES PERIFÉRICAS

A análise das imagens se baseia em três achados principais: edema perienteseal (ósseo e de partes moles), sinovite/tenossinovite e erosões, o que exige um rigor técnico em busca de alta resolução espacial, eficiente saturação da gordura e intervalo preciso entre a injeção do contraste e a aquisição da imagem. Assim sendo, recomenda-se RM de alto campo ($\geq 1,0$ T) com bobina dedicada, sequências *spin-echo* T1 para avaliar erosões, *fast spin-echo* T2 com saturação de gordura ou STIR para o edema e T1 com saturação de gordura após a injeção do meio de contraste paramagnético (gadolínio) para sinovite e tenossinovite. Devido a sua robusta capacidade de saturação de gordura mesmo em campos não homogêneos e por reduzir artefatos de susceptibilidade magnética, a sequência Dixon tem sido utilizada de forma crescente em exames de ressonância do sistema musculoesquelético¹⁵ e mostrou-se capaz de obter imagens de melhor qualidade subjetiva e com maior reprodutibilidade na detecção de edema medular ósseo e sinovite em mãos e punhos de pacientes com artrite reumatoide quando comparada com sequência convencional de saturação química da gordura¹⁶. Além disso, a sequência Dixon também pode ser utilizada para obter imagens sensíveis a líquido (*water only*) e imagens pós-contraste.

Uma desvantagem da RM é a difusão do gadolínio intra-articular após alguns minutos da injeção endovenosa, o que pode

dar o falso diagnóstico de sinovite. Assim sendo, é imprescindível que as aquisições ocorram aproximadamente entre 5 e 10 minutos após a injeção do gadolínio¹⁷. Isso, de fato, torna-se um problema em pacientes que farão exame em mais de um segmento anatômico, já que a segunda articulação, invariavelmente, terá uma aquisição pós-contraste tardia e o diagnóstico de sinovite será prejudicado. Diante disso, alguns protocolos de RM foram criados a fim de suplantar este problema, como, por exemplo, a aquisição simultânea e bilateral das imagens das mãos e dos punhos em um campo de visão único, que tem como benefício adicional um tempo de exame mais curto (Figura 2)^{18,19}. Diferente do exame simultâneo das mãos e punhos dos pacientes com AR, nos pacientes com suspeita de EpA, é recomendado incluir as articulações interfalângicas distais no campo de visão devido a seu envolvimento frequente.

RM DAS ESPONDILOARTRITES

As espondiloartrites de apresentação predominantemente periférica correspondem a cerca de 22,8% a 28,5% do total de casos de espondiloartrite²⁰⁻²². O diagnóstico pode ser desafiador, principalmente nas formas indiferenciadas, quando as manifestações extra-articulares (uveíte, psoríase, doença inflamatória intestinal e infecção precedente) estiverem ausentes²³ e, nesse contexto, os exames de imagem podem ganhar ainda mais importância. Os achados clínicos e de imagem clássicos são mono ou oligoartrites de grandes articulações dos membros inferiores, entesites no calcâneo, artrites das pequenas articulações das mãos, punhos e pés com ou sem dactilite associada, sendo esta última a marca característica da artrite psoriásica, embora possa ocorrer nas demais espondiloartrites^{14,23}. As artrites são as manifestações mais frequentes (96-98%), seguidas das entesites (41-48%) e dactilites (40-49%)⁶. Além disso, é importante destacar que há significativa sobreposição das manifestações axiais e periféricas nestes indivíduos, seja na apresentação inicial, seja ao longo do curso da doença²³, dificultando uma classificação em axial ou periférica.

Teoricamente, qualquer êntese do corpo pode ser acometida nas espondiloartrites, no entanto, as fibrocartilaginosas são as mais frequentemente envolvidas, como, por exemplo, a inserção do tendão calcâneo e dos ligamentos colaterais digitais⁶, além da articulação sacroilíaca, que por ter grande componente fibrocartilaginoso (sínfise), também pode ser interpretada como uma grande êntese²⁴. As ênteses dos membros inferiores são as mais acometidas, principalmente no calcâneo na inserção do tendão homônimo e na origem da aponeurose plantar, seguida da patela e tuberosidade da tibia, nas inserções do quadríceps e ligamento patelar, respectivamente. Já no médio e antepé alguns locais típicos são o tibial posterior, seja na inserção principal no navicular ou mesmo em sua flexão no maléolo medial (êntese funcional) (Figuras 3 e 4), além da inserção da banda lateral da aponeurose plantar na base do quinto metatarso. No membro superior, embora menos frequente, merecem nota a origem do tendão comum dos extensores no epicôndilo lateral do úmero e a origem das fibras posteriores e médias do deltoide na espinha da escápula e acrômio, destacando-se que, neste último sítio, embora a entesite seja relativamente incomum, o acometimento é altamente específico de espondilite

anquilosante, sendo ainda mais raro o envolvimento por doenças mecânicas³. Já nos demais sítios descritos, é comum o envolvimento por tendinopatia degenerativa insercional. Quanto maior o número de ênteses envolvidas, maior a probabilidade de a etiologia ser inflamatória e não mecânica. Além disso, a diferenciação entre patologias mecânicas e inflamatórias nas ênteses do membro inferior pode ser mais difícil ou mesmo impossível em pacientes obesos ou praticantes de atividade física com o uso da US⁷.

Os achados clássicos de entesite na RM são o aumento da espessura e alteração de sinal da inserção tendínea e, principalmente, o inequívoco edema perienteseal, envolvendo a medular óssea subcortical, a bainha tendínea ou paratendão, te-

cido adiposo e bursas adjacentes²⁵. As alterações inflamatórias tendíneas e peritendíneas devem ser evidentes e desproporcionais à degeneração do tendão, diferentemente do que ocorre na tendinopatia degenerativa, na qual a degeneração do tendão é o achado principal, podendo estar ou não associada ao edema na medular óssea subcortical, geralmente mais discreto⁷, embora, não raramente, esta diferenciação só possa ser feita com a evolução da doença. Erosões ósseas são achados altamente específicos de acometimento por doença inflamatória, principalmente em pacientes jovens, e pequenas erosões devem ser buscadas ativamente nos exames de imagem, já que podem estar presentes mesmo em casos iniciais, principalmente nos métodos seccionais (TC e RM) e sua presença pode ser essen-

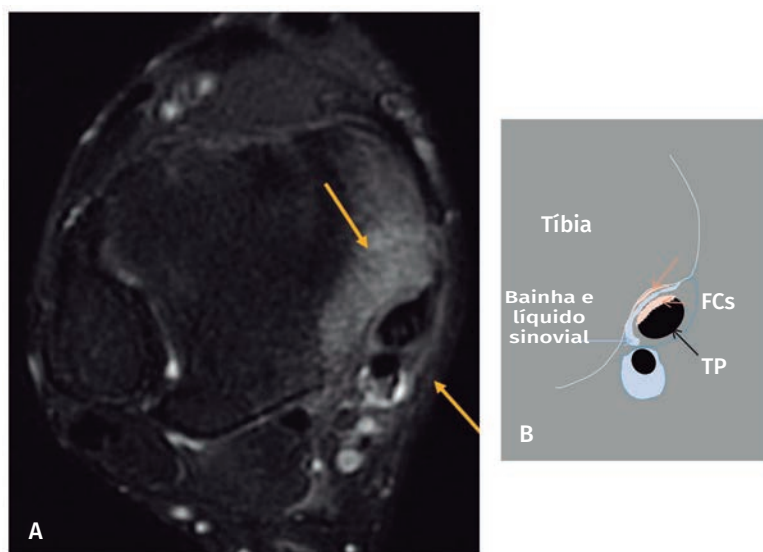


FIGURA 3 (A) Axial T2 Fs do tornozelo de paciente com espondiloartrite e entesite do tibial posterior, caracterizada por edema da medular óssea e leve espessamento da bainha sinovial (setas amarelas). (B) Representação esquemática da êntese funcional do tibial posterior com FC periostela no sulco retromaleolar, FC sesamóidea nas fibras profundas do tendão e bainha sinovial.

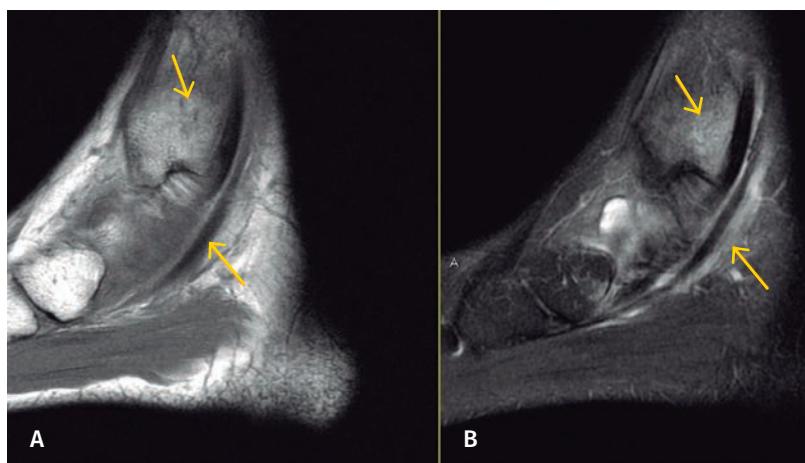


FIGURA 4 Sagitais T1 (A) e T2 (B). As setas sinalizam região de osteíte na face posterior do maléolo lateral e espessamento sinovial da bainha do tibial posterior e flexor longo dos dedos (tenosinovite) em paciente com diagnóstico de artrite reacional.

cial para alcançar o diagnóstico correto²⁶ (Figura 5). Entesófitos irregulares ou neoformação óssea de aspecto “felpudo” associada a erosões também são achados característicos de doença inflamatória⁷, portanto, sempre que possível, a análise da RM deverá ser feita ao lado da radiografia ou eventualmente tomografia. A presença de erosão da cortical óssea em sítio de êntese pode ocorrer menos frequentemente na tendinopatia insercional secundária à doença de depósito de cristais^{27,28}, abordada mais adiante neste artigo.

O envolvimento das pequenas articulações e bainhas sinoviais dos pés e das mãos são achados clássicos das espondiloartrites, principalmente da artrite psoriásica. As mãos são os sítios mais envolvidos na artrite psoriásica em cerca de 40% dos pacientes²⁹. Diferentemente da artrite reumatoide, no entanto, a sinovite é secundária à entesite, relacionada, por exemplo, ao complexo sinóvia-êntese dos ligamentos colaterais dos dedos⁶. Tipicamente, as primeiras articulações envolvidas são as interfalângicas distais, seguidas das interfalângicas proximais e, posteriormente, as demais articulações da mão e punho⁸. Os achados de imagem são: derrame articular, sinovite, edema periarticular e nas inserções capsulares, além de erosões com ou sem neoformação óssea irregular, classicamente com aspecto em “orelhas de camundongo” nas interfalângicas distais. A acrosteólise e a falange em marfim são outros achados possíveis. O envolvimento da interfalângica distal frequentemente está associado à doença ungueal. O tendão extensor terminal, que se insere na base dorsal da falange distal, tem uma pequena extensão conhecida como lâmina superficial, que se insere na raiz da unha, formando uma êntese, que pode estar associada à inflamação da unha e da articulação interfalângica distal⁸.

O envolvimento de todo um raio, com edema difuso clínico e radiologicamente, conhecido como “dedo em salsicha” ou dactilite (Figura 6), é achado altamente específico para artrite psoriásica, sendo que, mais de um dedo pode ser acometido (polidactilite)^{8,29}. Na RM, os achados do dedo em salsicha são: 1) entesites nas inserções dos ligamentos colaterais, placas

palmares, aparelho extensor e polias digitais; 2) artrites com derrame articular e sinovite; 3) tenossinovites com distensão líquida e realce da bainha tendínea dos flexores e peritendinite dos extensores; 4) edema e realce difuso do subcutâneo e; 5) periostite que pode ou não estar presente (Figura 6). No pé os achados de imagem também são semelhantes, apresentando, da mesma forma, sinóvio-entesite de interfalângicas, alterações ungueais e dedo em salsicha.

Já em casos mais avançados, fragmentações e deformidades (p. ex.: “lápiz na xícara”), desvios articulares e anquiloses podem estar presentes²⁹.

PRINCIPAIS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Artrite reumatoide

Embora a lesão elementar seja diferente nas espondiloartrites e na artrite reumatoide, essa diferenciação nos métodos de imagem nem sempre é fácil, especialmente no envolvimento das mãos. Todavia, alguns achados podem favorecer um diagnóstico, em detrimento do outro.

Na artrite reumatoide, as erosões ocorrem nas áreas nuas e existe uma predileção pelo envolvimento das faces radiais nas mãos, diferentemente da AP, na qual não existe tal predileção e as erosões são nas ênteses capsuloligamentares e tendíneas; dessa forma, o edema ósseo pode ter uma extensão longitudinal maior do que na artrite reumatoide, eventualmente se estendendo à diáfise ou por todo o osso. Além disso, erosões com neoformação óssea associada, periostite e dactilite são características da AP e não são encontradas na artrite reumatoide^{8,29}.

A articulação radioulnar distal, articulação radiocarpal, articulações mediocarpais e articulações metacarpofalângicas são mais comumente afetadas na artrite reumatoide do que em AP, enquanto as articulações interfalângicas proximais e as distais são mais frequentemente acometidas na AP^{8,29}.

Tenossinovites, peritendinites e bursites podem ocorrer nas duas doenças. O envolvimento dos flexores do 2º dedo e extensor

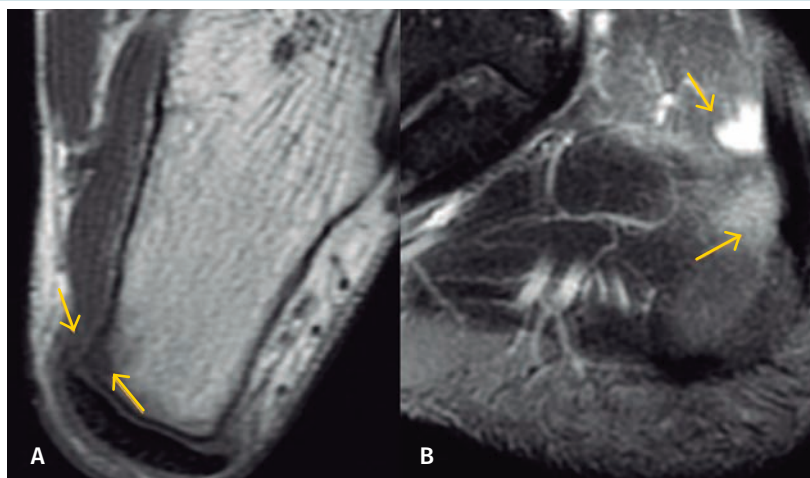


FIGURA 5 (A) Axial T1 com foco de baixo sinal (setas) que causa indefinição da cortical na parte medial da êntese do tendão calcâneo compatível com erosão. (B) Na região da erosão, há osteíte (hipersinal em T2) e bursite retrocalcaneana (setas).

ulnar do carpo foram associados à progressão das artrites indiferenciadas em artrite reumatoide na maioria dos casos^{31,32}; já a peritendinite dos extensores dos dedos é muito mais frequente na AP, sendo que em um estudo essa alteração não foi encontrada em pacientes com artrite reumatoide³³. As bursites na artrite reumatoide estão relacionadas com a inflamação primária da sinóvia, portanto podem ser achados isolados com ou sem edema reacional das estruturas peribursais adjacentes; já nas espondiloartrites o complexo sinóvia-ênese é primariamente envolvido, então as ênteses estarão acometidas também. Dessa forma, não é esperada bursite isolada.

A avaliação global do paciente é essencial e facilita o diagnóstico diferencial. O envolvimento da articulação sacroilíaca é muito raro e entesites periféricas não são encontradas na artrite reumatoide; nesse sentido, a RM de corpo total pode ajudar na detecção de articulações e ênteses envolvidas por todo o corpo, seja em sítios subclínicos, seja em sintomáticos, ajudando a estreitar o diagnóstico diferencial em casos complexos.

Osteoartrite

Na osteoartrite, a redução do espaço articular é não uniforme; já nas patologias inflamatórias, uniforme. Idade mais avançada, características da dor e locais de acometimento favorecem esse diagnóstico. São classicamente envolvidas grandes articulações de carga, carpometacárpicas do polegar, metatarsofalângica do hálux e articulações interfalângicas, e são preservadas as demais carpometacárpicas e metacarpofalângicas²².

Embora edema subcondral e sinovite sejam frequentemente associados a patologias inflamatórias, esses achados são, de fato, inespecíficos na RM e, diariamente, encontrados na osteoartrite. O ponto-chave para a suspeita de patologia inflamatória na RM são alterações inflamatórias desproporcionais aos demais achados mecânicos. Por exemplo, muita sinovite e edema subcondral em pacientes sem fratura, lesão de fibrocartilagem (menisco, fibrocartilagem triangular, etc.), com pouca lesão de cartilagem ou sem corpo livre intra-articular.

Artropatia microcristalina

As artropatias microcristalinas também são causa de sinovite e edema ósseo expressivo, em pacientes sem outros achados de imagem que justifiquem tais alterações. Na doença por depósito de pirofosfato de cálcio, os sítios mais envolvidos são as articulações patelofemorais, atlantoaxial, escafotrapeziotrapezoide e carpometacárpicas, além de condrocalcinoses envolvendo cartilagens hialinas e fibrocartilagens em pacientes mais idosos. Já na gota as articulações dos membros inferiores são as mais envolvidas, especialmente a metatarsofalângica do hálux, outras articulações do pé e tornozelo, embora outras articulações possam ser afetadas, como o joelho e punho, além de depósitos em bursas, ligamentos e tendões.

Na RM, são encontrados: derrame articular, sinovite, erosões ósseas e podem estar presentes focos de baixo sinal ou sinal intermediário em todas as sequências, relacionados com depósitos propriamente ditos, que são achados mais específicos. A TC, especialmente tomógrafos de dupla energia, pode facilitar o diagnóstico da composição do cristal, embora existam falsos positivos, especialmente na pele, matriz ungueal e tendões flexores dos pés, no caso da gota, por exemplo.

CONCLUSÃO

Os achados de ressonância magnética das entesopatias mecânicas e inflamatórias (entesites periféricas das espondiloartrites) por vezes se sobrepõem e, portanto, demandam atenção especial do radiologista, que deve: 1) realizar estudo dedicado, de alta resolução espacial, eficiente saturação da gordura (sequência DIXON, por exemplo) e com injeção de contraste; 2) dialogar com o reumatologista em busca dos possíveis diferenciadores clínicos (uveíte, doença inflamatória intestinal, psoríase, intensidade da atividade física); 3) buscar ativamente osteíte, sinovite, tenossinovite, bursite, erosões e neoformação óssea “felpuda”, lançando mão, quando necessário, de um estudo tomográfico ou radiográfico em paralelo à RM.



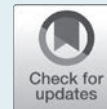
FIGURA 6 (A) Paciente com psoríase cutânea e dactilite clínica do 2º quirodáctilo. Radiografia inicial com aumento de partes moles do 2º quirodáctilo. (B) Sagital T2 Fs e (C, D e E) axiais T1, T2 Fs e T1 com contraste mostram distensão líquida e espessamento sinovial (realce) da bainha dos flexores do 2º dedo difusamente. As ênteses da polia A2 são bem demonstradas (setas) nas imagens axiais. (F) Radiografia do dedo após 6 semanas evidencia erosões das interfalângicas.

REFERÊNCIAS

- Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1971 May;30(3):213-23. <https://doi.org/10.1136/ard.30.3.213>.
- Eshed I, Bollow M, McGonagle DG, Tan AL, Althoff CE, Asbach P, et al. MRI of enthesitis of the appendicular skeleton in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007 Dec;66(12):1553-9. Epub 2007 May 25. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.070243>.
- Mathew AJ, Østergaard M. Magnetic Resonance Imaging of Enthesitis in Spondyloarthritis, Including Psoriatic Arthritis-Status and Recent Advances. *Front Med (Lausanne).* 2020 Jun 30;7:296. eCollection 2020. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00296>.
- Benjamin M, Moriggl B, Brenner E, Emery P, McGonagle D, Redman S. The "entheses organ" concept: why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum.* 2004 Oct;50(10):3306-13. <https://doi.org/10.1002/art.20566>.
- McGonagle D, Lories RJU, Tan AL, Benjamin M. The concept of a "synovio-enthesal complex" and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug;56(8):2482-91. <https://doi.org/10.1002/art.22758>.
- Watad A, Eshed I, McGonagle D. Lessons Learned from Imaging on Enthesitis in Psoriatic Arthritis. *Isr Med Assoc J.* 2017 Nov;19(11):708-11.
- Kaeley GS. Enthesitis in psoriatic arthritis (Part 2): imaging. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Mar 1;59(Suppl 1):i15-i20. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa040>.
- Shiraishi M, Fukuda T, Igarashi T, Tokashiki T, Kayama R, Ojiri H. Differentiating Rheumatoid and Psoriatic Arthritis of the Hand: Multimodality Imaging Characteristics. *Radiographics.* Sep-Oct 2020;40(5):1339-1354. Epub 2020 Jul 31. <https://doi.org/10.1148/rg.2020200029>.
- Poggenborg RP, Eshed I, Ostergaard M, Sorensen JJ, Moller JM, Madsen OR, et al. Enthesitis in patients with psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis and healthy subjects assessed by 'head-to-toe' whole-body MRI and clinical examination. *Ann Rheum Dis.* 2015 May;74(5):823-9. Epub 2014 Jan 3. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204239>.
- D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum.* 2003 Feb;48(2):523-33. <https://doi.org/10.1002/art.10812>.
- D'Agostino MA, Aegerter P, Bechara K, Salliot C, Judet O, Chimenti MS, et al. How to diagnose spondyloarthritis early? Accuracy of peripheral enthesitis detection by power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis.* 2011 Aug;70(8):1433-40. Epub 2011 May 17. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138701>.
- Naredo E, Battle-Gualda E, Garcia-Vivar ML, Garcia-Aparicio AM, Fernandez-Sueiro JL, Fernandez-Prada M, et al.; Ultrasound Group of the Spanish Society of Rheumatology. Power Doppler ultrasonography assessment of entheses in spondylarthropathies: response to therapy of enthesal abnormalities. *J Rheumatol.* 2010 Oct;37(10):2110-7. Epub 2010 Sep 1. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100136>.
- D'Agostino MA, Breban M, Said-Nahal R, Dougados M. Refractory inflammatory heel pain in spondylarthropathy: a significant response to infliximab documented by ultrasound. *Arthritis Rheum.* 2002 Mar;46(3):840-1, author reply 841-3. <https://doi.org/10.1002/art.513>.
- Carron P, De Craemer A-S, den Bosch FV. Peripheral spondyloarthritis: a neglected entity-state of the art. *RMD Open.* 2020 May;6(1):e001136. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001136>.
- Guerini H, Omoumi P, Guichoux F, Vuillemin V, Morvan G, Zins M, et al. Fat Suppression with Dixon Techniques in Musculoskeletal Magnetic Resonance Imaging: A Pictorial Review. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2015 Sep;19(4):335-47. Epub 2015 Nov 19. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1565913>.
- Aoki T, Yamashita Y, Oki H, Takahashi H, Hayashida Y, Saito K, et al. Iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation (IDEAL) of the wrist and finger at 3T: comparison with chemical shift selective fat suppression images. *J Magn Reson Imaging.* 2013 Mar;37(3):733-8. Epub 2012 Aug 21. <https://doi.org/10.1002/jmri.23795>.
- Shiraishi M, Fukuda T, Igarashi T, Tokashiki T, Kayama R, Ojiri H. Differentiating Rheumatoid and Psoriatic Arthritis of the Hand: Multimodality Imaging Characteristics. *Radiographics.* Sep-Oct 2020;40(5):1339-1354. Epub 2020 Jul 31. <https://doi.org/10.1148/rg.2020200029>.
- Mo YQ, Yang ZH, He HN, Ma JD, Liang JJ, Zeng WK, et al. Magnetic resonance imaging of bilateral hands is more optimal than MRI of unilateral hands for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2018;45:895-904. <https://doi.org/10.3899/jrheum.171044>.
- Mo Y-Q, Yang Z-H, Wang J-W, Q-H 1, Du X-Y, Huizinga TW, et al. The value of MRI examination on bilateral hands including proximal interphalangeal joints for disease assessment in patients with early rheumatoid arthritis: a cross-sectional cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2019 Dec 11;21(1):279. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-2061-1>.
- Varkas G, Cypers H, Van Praet L, et al. OP0263 first results from "begiant": baseline characteristics of an early Spondyloarthritis Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:161. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-eular.4951>.
- de Winter JJ, Paramarta JE, de Jong HM, van de Sande MG, Baeten DL. Peripheral disease contributes significantly to the level of disease activity in axial spondyloarthritis. *RMD Open.* 2019 Jan 11;5(1):e000802. eCollection 2019. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000802>.
- del Río-Martínez P, Navarro-Compán V, Díaz-Miguel C, Almodóvar R, Mulero J, De Miguel E, et al. Similarities and differences between patients fulfilling axial and peripheral ASAS criteria for spondyloarthritis: Results from the Esperanza Cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4):400-3. Epub 2015 Sep 16. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.09.001>.
- Anna Molto, Joachim Sieper. Peripheral spondyloarthritis: Concept, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018 Jun;32(3):357-68. Epub 2019 Mar 2. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.02.010>.
- Puhakka KB, Melsen F, Jurik AG, Boel LW, Vesterby A, Egund N. MR imaging of the normal sacroiliac joint with correlation to histology. *Skeletal Radiol.* 2004 Jan;33(1):15-28. Epub 2003 Nov 12. <https://doi.org/10.1007/s00256-003-0691-4>.
- Shah A, Parameswaran K, Rennie WJ. Peripheral Seronegative Spondyloarthritis - Updates on Critical Criteria. *IJMSR.* Volume 1 Issue 2 July-December 2019. https://doi.org/10.25259/IJMSR_36_2019.
- Kröber G, Weber U. MRI in spondyloarthritis: when and how? *Curr Opin Rheumatol.* 2018 Jul;30(4):324-333. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000512>.
- Fernandes EA, Sandim GB, Mitraud SAV, Kubota ES, Ferrari AJL, Fernandes ARC. Sonographic description and classification of tendinous involvement in relation to tophi in chronic tophaceous gout. *Insights Imaging.* 2010 Jul;1(3):143-8. Epub 2010 Jul 4. <https://doi.org/10.1007/s13244-010-0031-x>.
- Nogueira-Barbosa M, Herrero CFPS, Pasqualini W, Defino HLA. Calcific discitis in an adult patient with intravertebral migration and spontaneous remission. *Skeletal Radiol.* 2013 Aug;42(8):1161-4. Epub 2013 Mar 27. <https://doi.org/10.1007/s00256-013-1602-y>.
- Spira D, Kötter I, Henes J, Kümmerle-Deschner J, Schulze M, Boss A, et al. MRI findings in psoriatic arthritis of the hands. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Nov;195(5):1187-93. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.4281>.
- Jacobson JA, Girish G, Jiang Y, Resnick D. Radiographic evaluation of arthritis: inflammatory conditions. *Radiology.* 2008 Aug;248(2):378-89. <https://doi.org/10.1148/radiol.2482062110>.
- Eshed I, Feist E, Althoff CE, Hamm B, Konen E, Burmester G-R, et al. Tenosynovitis of the flexor tendons of the hand detected by MRI: an early indicator of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Aug;48(8):887-91. Epub 2009 May 27. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep136>.
- Navalho M, Resende C, Rodrigues AM, Ramos F, Gaspar A, Silva JAP, et al. Bilateral MR imaging of the hand and wrist in early and very early inflammatory arthritis: tenosynovitis is associated with progression to rheumatoid arthritis. *Radiology.* 2012 Sep;264(3):823-33. Epub 2012 Jun 21. <https://doi.org/10.1148/radiol.12112513>.
- Gutierrez M, Filippucci E, Salaffi F, Di Geso L, Grassi W. Differential diagnosis between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: the value of ultrasound findings at metacarpophalangeal joints level. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun;70(6):1111-4. Epub 2011 Mar 15. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.147272>.
- Gamala M, Jacobs JWG, van Laar JM. The diagnostic performance of dual energy CT for diagnosing gout: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Dec 1;58(12):2117-21. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez180>.

Tratamento das entesopatias

Parte 1 – Abordagem não farmacológica e reabilitação



Fabio Jennings¹

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.84-86>

Resumo O tratamento das entesopatias envolve uma diversidade de intervenções medicamentosas e não medicamentosas. Dentre as intervenções não medicamentosas mais frequentemente utilizadas estão as correções dos fatores predisponentes, a mudança do estilo de vida, os exercícios físicos, as infiltrações com corticosteroides, a terapia de onda de choque extracorpórea, as órteses e as palmilhas. As intervenções com mais evidências científicas dos seus benefícios nas entesopatias são os exercícios físicos terapêuticos. O correto diagnóstico biomecânico e sistêmico direcionará o reumatologista a escolher a melhor abordagem diante de um paciente com entesopatia.

Unitermos Reabilitação. Exercícios físicos. Infiltração. Terapia de ondas de choque extracorpórea.

CORREÇÃO DOS FATORES PREDISPOENTES

Para o tratamento não farmacológico das entesopatias em geral é imprescindível a avaliação clínica e biomecânica detalhadas para a identificação dos fatores predisponentes, extrínsecos ou intrínsecos. Dentre os fatores extrínsecos, os mais comuns são os erros de treino, aumento brusco na intensidade dos exercícios e uso de calçados inadequados¹. O médico reumatologista deve estar preparado para apontar as inadequações e, juntamente com o educador físico e/ou fisioterapeuta, indicar as correções necessárias.

Em relação aos fatores intrínsecos, citam-se as discrepâncias de membros e as alterações biomecânicas dos membros inferiores (como pé cavo e hiperpronação), para os quais podem ser indicadas palmilhas e calçados adequados. Nesse grupo de fatores estão as condições sistêmicas, como as doenças metabólicas e inflamatórias que devem ser investigadas². Especificamente

nas entesopatias, faz-se sempre necessária a suspeição de espondiloartrites, especialmente a artrite psoriásica. A associação de tratamento medicamentoso adequado vai garantir o sucesso da abordagem não farmacológica.

MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA

O controle do peso corporal e a cessação do tabagismo são importantes mudanças que devem ser estimuladas nos pacientes com entesopatias, especialmente naqueles com doença inflamatória associada. Inclusive, esses hábitos são recomendados por *guidelines* internacionais no tratamento geral das espondiloartrites³.

EXERCÍCIOS FÍSICOS

Os exercícios físicos são fundamentais no manejo das entesopatias, tanto nas de origem puramente biomecânica como nas

1. Reumatologista assistente da Disciplina de Reumatologia e coordenador do Ambulatório de Reabilitação da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Coordenador da Comissão de Coluna Vertebral da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).

Correspondência: Dr. Fabio Jennings, e-mail: fabiojennings@uol.com.br.

Como citar este artigo: Jennings F. Tratamento das entesopatias. Parte 1 – Abordagem não farmacológica e reabilitação. Rev Paul Reumatol. 2020 out-dez;19(4):84-6. DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.84-86>.

O autor não contou com apoio financeiro.

O autor declara não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

inflamatórias. A prescrição do programa de exercícios deve ser individualizada baseando-se nas características biomecânicas e sistêmicas identificadas durante a história clínica e exame físico do paciente.

Os exercícios terapêuticos variam de acordo com a região afetada, mas no geral seguem as recomendações para adultos saudáveis do Colégio Americano de Medicina Esportiva. A prescrição deve levar em conta os princípios básicos do treinamento e os principais elementos do condicionamento físico: flexibilidade, força muscular, aptidão cardiorrespiratória e habilidades neuromotoras⁴.

No caso das epicondilites, o foco da cinesioterapia é o fortalecimento do punho, inicialmente em posição neutra, e dos músculos lumbricais das mãos. Recentes estudos têm demonstrado a eficácia dos exercícios resistidos excêntricos na melhora da dor, da capacidade funcional e na força de preensão de pacientes com epicondilite lateral⁶.

Das entesopatias de quadril, especialmente na síndrome dolorosa do grande trocânter, o foco é no fortalecimento dos glúteos médio e mínimo e o controle da cintura pélvica. Com a melhora da dor os exercícios progridem para o fortalecimento dinâmico dos abdutores de quadril. É importante também o fortalecimento dos músculos estabilizadores de tronco para o controle de tronco⁷.

Os exercícios recomendados para o tratamento das entesopatias de joelho baseiam-se na melhora da flexibilidade dos membros inferiores e no fortalecimento muscular do quadríceps, glúteos e estabilizadores de tronco. Particularmente na tendinopatia patelar, deve-se enfatizar os exercícios excêntricos como os agachamentos em uma superfície inclinada. Assim como no quadril, o fortalecimento dos músculos estabilizadores de tronco auxiliam no tratamento das lesões tendíneas do joelho¹.

Na tendinopatia de calcâneo em geral, indicam-se os alongamentos dos músculos do tornozelo e do tríceps sural para melhorar a mobilidade e a rigidez e o fortalecimento excêntrico de panturrilhas. Há várias evidências de que os exercícios excêntricos melhoram a dor e ajudam os indivíduos voltarem às atividades esportivas. Contudo, na entesopatia de calcâneo, ou tendinopatia insercional, há uma tendência a limitar a amplitude de movimento do tornozelo para evitar a compressão dos tecidos moles na inserção do tendão e com isso prevenir a piora da dor durante os exercícios. Por isso, a realização dos movimentos deve ser supervisionada por um educador físico ou fisioterapeuta para assegurar a correta execução biomecânica e a progressão gradual da carga no tendão⁸.

Da mesma forma, para os casos de fasciíte plantar, os exercícios de alongamento de fásia plantar e fortalecimento muscular de panturrilha e da musculatura intrínseca dos pés promovem a melhora da dor e da capacidade funcional. Há evidências desses benefícios com vários estudos controlados e randomizados⁹.

O mecanismo pelo qual os exercícios excêntricos agem no tratamento das tendinopatias e entesopatias ainda não é bem esclarecido. Teoricamente, as razões pelas quais os exercícios reduzem a dor e melhoram o processo de recuperação incluem o fortalecimento mais rápido da panturrilha, o alongamento da unidade miotendínea e a redução da neovascularização do

tendão. A força tensional gerada durante o exercício temporariamente bloqueia o fluxo sanguíneo dentro dos neovasos e, com a repetição do processo, são obliterados assim como os receptores nociceptivos associados².

Nas entesopatias inflamatórias, as recomendações gerais para os exercícios são similares às não inflamatórias, sendo que devem ser evitados exercícios com alto impacto como saltos e corrida. Há evidências indiretas de que os estímulos mecânicos em excesso podem piorar o processo inflamatório e a neoformação óssea nas entesites¹⁰.

INFILTRAÇÕES LOCAIS COM CORTICOSTEROIDES

As infiltrações locais com corticosteroides são amplamente utilizadas nas entesopatias para reduzir a dor e o edema e parecem melhorar o aspecto do tendão ao ultrassom. O mecanismo por trás dos efeitos benéficos não são tão esclarecidos. Acredita-se que os efeitos sejam devidos a outras ações além das anti-inflamatórias dos corticosteroides, como a lise das aderências do tendão e peritendão ou alteração da função dos nociceptores geradores de dor na região².

Estudos têm demonstrado efetividade a curto e médio prazos das infiltrações com corticosteroides nas entesopatias mais frequentes, com as epicondilites, a síndrome dolorosa do grande trocânter, as entesopatias de calcâneo e fasciíte plantar. Os procedimentos devem ser realizados por profissionais treinados e vale a pena ressaltar a atenção para os efeitos adversos. São reportadas atrofia tendíneas, roturas e redução da resistência do tendão¹¹.

TERAPIA DE ONDAS DE CHOQUE EXTRACORPÓREA (TOCE)

A terapia de onda de choque extracorpórea vem sendo usada frequentemente para tratar entesopatias de origem mecânica. O mecanismo de ação proposto é que a TOCE promove efeitos pró-inflamatório e catabólico associados com a remoção de constituintes da matrix. O processo de reparo tem sido atribuído à proliferação de tenócitos e síntese de colágeno. Também tem sido especulado que a TOCE reativa o processo de cicatrização por meio da microrruptura de tecidos avasculares ou minimamente vascularizados resultando na neovascularização, no aumento do fluxo sanguíneo e na regeneração tecidual¹².

As modalidades de aplicação mais frequentes utilizadas são as ondas de choque focadas e as radiais. O volume de tecido afetado varia em cada modalidade e as lesões tratadas pelas ondas de choque focadas devem ser acuradamente identificadas com ultrassom antes do tratamento. Nas ondas de choque radiais a energia é dissipada numa área mais ampla¹³.

As entesopatias em que a TOCE é mais frequentemente utilizada são as de calcâneo e a fasciíte plantar. Os efeitos benéficos não são imediatos e apresentam-se em curto e médio prazos. Em uma recente revisão sobre TOCE na tendinopatia de Aquiles, demonstraram-se vários estudos com resultados positivos, contudo, a maioria dos estudos tinha metodologia fraca. Os autores sugerem que mais estudos de boa qualidade sejam realizados aplicando a intervenção¹³.

Nas entesopatias inflamatórias a aplicação de TOCE não é recomendada pelos *guidelines* internacionais. Pelos mecanismos de ação pró-inflamatórios da intervenção e pelo estímulo mecânico das ondas de choque, acreditamos serem necessários estudos bem delineados para avaliar os efeitos nas entesites. Recentemente, apenas um estudo controlado com poucos pacientes (n=40) usou TOCE em pacientes com espondiloartrite. Após um mês, os pacientes que receberam TOCE tiveram resultados na dor e capacidade funcional semelhantes àqueles que receberam terapia com *laser*¹⁴.

ÓRTESES E PALMILHAS

As órteses de membros superiores podem ser prescritas como intervenções para o tratamento de entesopatias. Nas epicon-

dilites podem ser utilizadas bandas elásticas distalmente ao cotovelo com o intuito de dissipar as forças decorrentes da contração dos músculos extensores de punhos. São indicadas também as órteses para imobilizar o punho com objetivo de repouso dos flexores de punho e assim melhorar a dor e a capacidade funcional¹⁵.

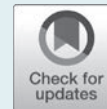
Para os membros inferiores, as palmilhas são frequentemente prescritas para entesopatia de calcâneo e fasciíte plantar. As palmilhas têm o objetivo de distribuir a carga mais adequadamente nos pés e aliviar a tensão nas ênteses (calcâneo e fás-cia plantar). Geralmente as palmilhas promovem uma elevação do calcanhar e um alívio da carga no calcanhar. Há evidências científicas que suportam o uso de palmilhas customizadas para o alívio da dor e melhora da capacidade funcional de pacientes com fasciíte plantar¹⁶.

REFERÊNCIAS

- Arnold MJ, Moody AL. Common Running Injuries: Evaluation and Management. *Am Fam Phys*. 2018;97(8):510-6.
- Li HY, Hua YH. Achilles Tendinopathy: Current Concepts about the Basic Science and Clinical Treatments. *Biomed Res Int*. 2016; 2016:6492597. <https://doi.org/10.1155/2016/6492597>.
- Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jan;71(1):5-32. Epub 2018 Nov 30. <https://doi.org/10.1002/art.40726>.
- Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011 Jul;43(7):1334-59. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318213f6fb>.
- Rausch Osthoff AK, Niedermann K, Braun J, Adams J, Brodin N, Dagfinrud H, et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77(9):1251-60. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213585>.
- Cullinane FL, Boockock MG, Trevelyan FC. Is eccentric exercise effective treatment for lateral epicondylitis? A systematic review. *Clin Rehabil*. 2014;28(1):3-19. <https://doi.org/10.1177/0269215513491974>.
- Speers CJB, Bhogal GS. Greater trochanteric pain syndrome a review of diagnosis and management in general practice. *Br J Gen Pract*. 2017;67(663):479-80. <https://doi.org/10.3399/bjgp17X693041>.
- Dilger CP, Chimenti RL. Nonsurgical treatment options for insertional Achilles tendinopathy. *Foot Ankle Clin*. 2019;24(3):505-13. <https://doi.org/10.1016/j.fcl.2019.04.004>.
- Huffer D, Hing W, Newton R, Clair M. Strength training for plantar fasciitis and the intrinsic foot musculature: A systematic review. *Phys Ther Sport*. 2017;24:44-52. <https://doi.org/10.1016/j.ptsp.2016.08.008>.
- Jaques P, Lambrecht S, Verheugen E, Van Hove C, Pauwels E, Lories RJ, et al. Biomechanical Stress As a Trigger for Enthesites And New Bone Formation In Spondylarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:604.
- Hart L. Corticosteroid and other injections in the management of tendinopathies: a review. *Clin J Sport Med*. 2011 Nov;21(6):540-1. <https://doi.org/10.1097/01.jsm.0000407929.35973.b9>.
- Gerdesmeyer L, Mittermayr R, Fuerst M, Muderis MA, Thiele R, Saxena A, et al. Current evidence of extracorporeal shock wave therapy in chronic Achilles tendinopathy. *Int J Surg*. 2015 Dec;24(Pt B):154-9. Epub 2015 Aug 29. <https://doi.org/10.1016/j.ijvsu.2015.07.718>.
- Stania M, Juras G, Chmielewska D, Polak A, Kucio C, Król P. Extracorporeal Shock Wave Therapy for Achilles Tendinopathy. *Biomed Res Int*. 2019;3086910. eCollection 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3086910>.
- Alpturker KA, Cerrahoglu ABL, Orguc IS. Evaluation Effects of Laser Therapy and Extracorporeal Shock Wave Therapy with Clinical Parameters and Magnetic Resonance Imaging for Treatment of Plantar Fasciitis in Patients with Spondyloarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Int J Rheumatol*. 2020 Aug 27;2020:4386361. eCollection 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/4386361>.
- Johnson G, Cadwallader K, Scheffel SB, Epperly TD. Treatment of lateral epicondylitis. *Am Fam Physician*. 2007 Sep 15;76(6):843-8.
- Oliveira HAV, Natour J, Vassalli M, Rosenfeld A, Jennings F, Jones A. Effectiveness of customized insoles in patients with Morton's neuroma: a randomized, controlled, double-blind clinical trial. *Clin Rehabil*. 2019 Dec;33(12):1898-1907. Epub 2019 Sep 11. <https://doi.org/10.1177/0269215519873949>.

Tratamento das entesopatias

Parte 2 – Tratamento medicamentoso



**Marcelo de Medeiros Pinheiro¹, Cristiano Barbosa Campanholo²,
Rodrigo Luppino Assad³, Percival Degraça Sampaio-Barros⁴, Carla Gonçalves Schahin Saad⁵**

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.87-93>

Resumo O tratamento das entesopatias é baseado no controle da dor e inflamação, mas também na restauração da função e mobilidade, redução de recidivas e melhora da qualidade de vida dos pacientes. De modo geral, a identificação da possível etiologia do quadro entesopático (mecânico vs. inflamatório vs. superposição entre eles, por exemplo) é crucial para a tomada de decisão e os princípios biomecânicos individuais e o conhecimento fisiopatogênico do funcionamento e reparo da êtense irão nortear as estratégias terapêuticas. Além disso, é preciso avaliar os principais diagnósticos diferenciais, a fim de direcioná-lo para o controle da doença de base, sobretudo em doenças sistêmicas, como as espondiloartrites, doença por depósito de pirofosfato de cálcio, doença renal crônica, DISH ou síndrome metabólica/obesidade, bem como para causas infecciosas ou genéticas. Outra importante classificação é determinar se o quadro é agudo, crônico ou recorrente, e se há algum fator predisponente que possa ser identificado e modificável. Abordando especificamente o tratamento farmacológico das entesopatias, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são as medicações de primeira escolha e as infiltrações periarticulares, guiadas por imagem de preferência, são a segunda estratégia na prática clínica. Naquelas relacionadas às espondiloartrites, incluindo entesite e dactilite, uma abordagem mais alvo-específica pode ser usada, incluindo o uso de medicações modificadoras do curso de doença (MMCDs) e os imunobiológicos, tais como bloqueadores do TNF α , IL-17 e IL-23 e os inibidores das JAKs, associados à abordagem não farmacológica, sobretudo redução de peso e reabilitação.

Unitermos Entesopatias. Entesites. Espondiloartrites. Tratamento medicamentoso. Procedimentos.

O tratamento das entesopatias tem como principal premissa o controle da dor e inflamação, mas também a restauração da função e mobilidade, redução de recidivas e melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Dentro deste contexto, o conhecimento biomecânico do funcionamento e dos mecanismos de reparo das êtenses irão permitir a identificação das possíveis etiologias do quadro entesopático (mecânico vs. inflamatório vs. superposição entre eles, por exemplo),

1. Assistente-doutor, chefe do Setor de Espondiloartrites da Disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Coordenador da Comissão de Espondiloartrites da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Presidente da Sociedade Paulista de Reumatologia.
2. Médico assistente da Disciplina de Reumatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Coordenador da Comissão de Artrite Psoriásica da Sociedade Brasileira de Reumatologia.
3. Médico assistente da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).
4. Assistente-doutor da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenador do Registro Brasileiro de Reumatologia (2006-2020). Membro do Advisory Board do ASAS.

5. Assistente doutora da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Correspondência: Dr. Marcelo de Medeiros Pinheiro, e-mail: mpinheiro@uol.com.br.

Como citar este artigo: Pinheiro MM, Campanholo CB, Assad RL, Sampaio-Barros PD, Saad CGS. Tratamento das entesopatias. Parte 2 – Tratamento medicamentoso. Rev Paul Reumatol. 2020 out-dez;19(4):87-93. DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.87-93>.

Os autores não contaram com apoio financeiro.

Os autores declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

permitindo que se estabeleçam estratégias terapêuticas específicas e individualizadas. Um controle adequado das doenças de base também é muito importante, sobretudo nas doenças sistêmicas, que incluem as espondiloartrites (EpAs), doença por depósito de pirofosfato de cálcio, doença renal crônica, hiperostose esquelética idiopática difusa (DISH), diabetes *mellitus*, síndrome metabólica/obesidade e hiper mobilidade, além das causas infecciosas ou genéticas¹⁻². A determinação do curso (agudo, crônico ou recorrente), da topografia (insercional ou não insercional) e da presença de fatores predisponentes que possam ser identificados e modificáveis (particularmente aqueles biomecânicos) completam os dados para a tomada da decisão terapêutica (Figura 1).

Abordando especificamente o tratamento farmacológico das entesopatias, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são as medicações de primeira escolha. Eles podem ser usados em dose plena e por adequado intervalo de tempo para a resolução dos sintomas, juntamente com as medidas não medicamentosas, como perda de peso³, remoção dos fatores biomecânicos perpetuadores do processo e reabilitação. Em geral, o intervalo de uso é de 7-14 dias, mas pode ser estendido em casos mais graves ou refratários, com a ponderação de eficácia e segurança, sobretudo nas entesites relacionadas com as EpAs. Mais recentemente, a eficácia e segurança dos AINEs foram abordadas nas recomendações brasileiras para o tratamento das EpAs axiais⁴. Embora o efeito dessa classe de medicações não tenha sido avaliado especificamente com relação à entesite em estudos clínicos randomizados, particularmente como desfecho primário, foi considerado importante estabelecer uma recomendação específica (rec. 3) orientando o uso dos AINEs nas entesites, baseando-se em estudos feitos em pacientes com APs, na opinião de especialistas e na análise *pós-hoc*⁵⁻⁸.

Cursos rápidos de glicocorticosteroides (prednisona ou equivalente, por via oral, ou betametasona, por via intramuscular), também podem ser usados em pacientes que não responderam ou tenham contraindicações aos AINEs.

As infiltrações periarticulares são a segunda estratégia na prática clínica. Usa-se, em geral, a betametasona, e o procedimento

pode ser feito às cegas, tais como em pacientes com a síndrome dolorosa do grande trocânter, bursite anserina, epicondilite ou tendinopatia do supraespinhal. Nos casos de entesite insercional de calcâneo, recomenda-se que o procedimento seja feito por médico habilitado e bem treinado e, de preferência, guiado por imagem, como o ultrassom, devido ao risco de rotura tendínea⁹⁻¹⁰.

Naquelas relacionadas às espondiloartrites, incluindo entesite e dactilite, uma abordagem mais alvo-específica pode ser usada, incluindo o uso de medicações modificadoras do curso de doença (MMCDs) e os imunobiológicos, tais como bloqueadores do TNF α , IL-17, IL-12/23 e IL-23, e os MMCD alvo-específicos, como inibidores das JAKs (Figura 2), e tem sido recomendados por diversas sociedades nacionais (Sociedade Brasileira de Reumatologia¹¹) e internacionais (GRAPPA⁵, EULAR⁶, ACR/National Psoriasis Foundation¹² e American Academy of Dermatology^{13,14}). No entanto, é importante ressaltar que nenhum ensaio clínico pi-

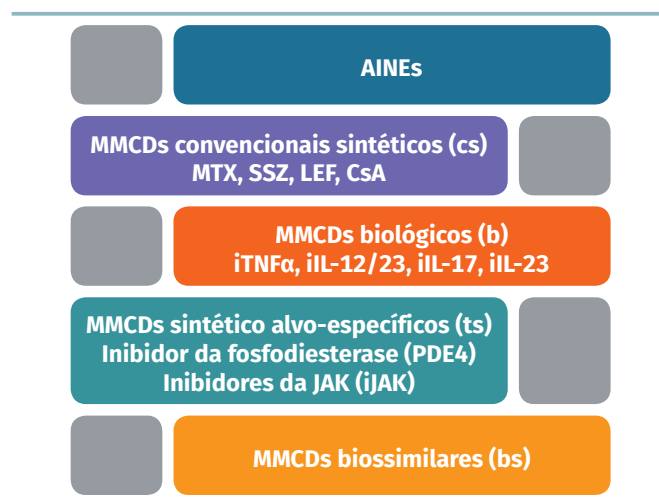


FIGURA 2 Tratamento medicamentoso nas espondiloartrites/artrite psoriásica.

MMCDs: medicamentos modificadores do curso de doença.

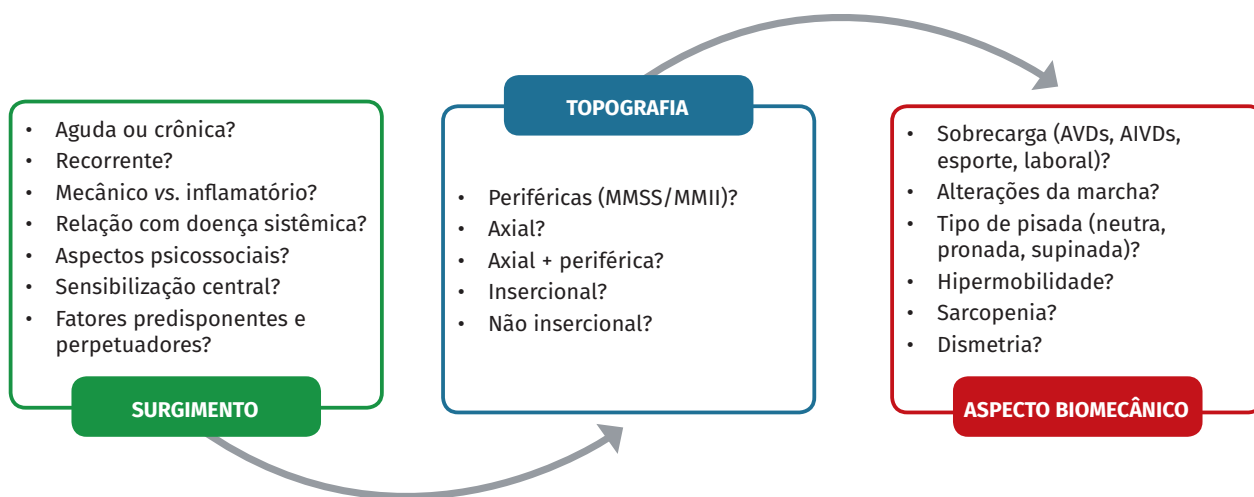


FIGURA 1 Entesopatias – Abordagem global e tomada de decisão.

MMSS: membros superiores; MMII: membros inferiores; AVDs: atividades da vida diária; AIVDs: atividades instrumentais da vida diária.

votal com essas medicações usou esses dois domínios (entesite e dactilite) como desfechos primários. Em todos eles, foram objetivos secundários ou exploratórios e se basearam mais em estudos clínicos em pacientes com APs. Outro aspecto a ser considerado é que eles usaram diferentes instrumentos clínicos para a definição de ambos os desfechos, bem como distintas medidas de avaliação de resposta¹⁵, dificultando a homogeneização dos achados e a impossibilidade de comparação do tamanho do efeito.

Para a entesite propriamente dita e baseando-se na escassez de evidências sobre a eficácia de MMCDs sintéticos convencionais (sc), a orientação é prescrever imunobiológicos (MMCDb) ou MMCDs alvo-específicos na resposta inadequada ou toxicidade/contraindicações aos AINEs. No entanto, na presença de manifestações articulares, como dactilite e artrite, ou atividade cutânea, ocular ou intestinal, o uso de MMCDs convencionais pode ser uma alternativa eficaz, tanto em monoterapia como em combinação.

O papel benéfico do metotrexato (MTX) sobre o domínio cutâneo, artrite periférica, dactilite e a maior probabilidade de alcançar a mínima atividade de doença tem sido demonstrado desde os primeiros dados dos estudos TICOPA (*Tight Control of PsA*) e MIPA (*Methotrexate in Psoriatic Arthritis study*). Por outro lado, os resultados sobre a entesite propriamente dita não são robustos¹⁶⁻¹⁹ e, provavelmente, não demonstraram eficácia com relação a esse domínio até o momento. Além disso, não

tem sido demonstrado qualquer efeito adicional na combinação com os inibidores do TNF- α ²⁰. No entanto, um interessante estudo polonês mostrou o papel do MTX em reduzir a espessura do tendão extensor dos dedos (entesopatia da interfalângica distal com doença ungueal) em pacientes com psoríase, mas não naqueles com APs²¹. Com relação à leflunomida, ciclosporina A e sulfassalazina, os poucos dados disponíveis exploraram basicamente o desfecho artrite periférica¹⁶, não existindo dados sobre a entesite e dactilite, nem para progressão radiográfica.

No que diz respeito aos imunobiológicos, os principais resultados das primeiras 24 semanas relacionados à entesite e à dactilite estão mostrados nos Quadros 1, 2, 3, 4 e 5. Em geral, o tempo médio para resolução completa ficou entre 60-90 dias e mais de 160 dias para o placebo, sugerindo rapidez de ação e efeito sustentado²². Após 52 e 104 semanas, a resolução completa desses achados tende a alcançar mais de 65% e 80% dos pacientes, respectivamente²²⁻²⁵. De modo interessante, 80-90% dos pacientes sem entesite, no período da inclusão, permaneceram sem ela ao final do segundo ano de seguimento. Achados semelhantes têm sido observados com a dactilite²⁵.

Além dos desfechos clínicos, os dados do ustequinumabe e secuquinumabe mostraram redução dos escores ultrassonográficos de entesopatia inflamatória subclínica e da artrite inflamatória subclínica pela ressonância magnética em pacientes com

QUADRO 1 Imunobiológicos anti-TNF – entesite nas espondiloartrites/artrite psoriásica.

AGENTE	ESCORE	DESFECHO (DEFINIÇÃO)	TRIAL	EFICÁCIA EM 24 SEMANAS
IFX	Entesopatia Aquiles e fâscia plantar	Exploratório (resolução, sim ou não)	IMPACT 2	20 vs. 37% (p=0,002)
ADA	4-point	Exploratório (mudança média)	ADEPT	> resposta do que placebo, mas não significativa
ETA	SPARCC	Secundário (resolução completa)	SEAM	53% vs. 43% (p<0,05)
CZP	LEI	Secundário (mudança média)	RAPID-PsA	-1,8 vs. -1,1 p=0,003
GOL	MASES modificado	Secundário	GO-reveal	60 vs. 12% (p<0,001)
SC	LEI	(resolução e mudança)		-2,1 vs. -1,1 (p<0,001)
IV				

ADA: adalimumabe; IFX: infliximabe; ETA: etanercepte; GOL: golimumabe; CZP: certolizumabe; SC: subcutâneo; IV: intravenoso.

QUADRO 2 Imunobiológicos não anti-TNF – entesite nas espondiloartrites/artrite psoriásica.

AGENTE	ESCORE	DESFECHO (DEFINIÇÃO)	TRIAL	EFICÁCIA EM 24 SEMANAS
UST	PsA-mod MASES	Exploratório (mudança média)	PSUMMIT 1 e 2	-45%; p=0,0019
GUS	LEI	Secundário (resolução completa)	Fase 2	57% vs. 29% (p<0,01)
IXE	LEI SPARCC	Secundário (resolução completa)	SPIRIT P1 H2H (vs. ADA)	35% vs. 22% (p=0,08) 57% vs. 45%
SEK	LEI	Secundário (resolução completa)	FUTURE 2	48,2% vs. 21,5% (p<0,01)
ABATA	LEI	Exploratório (mudança média)	Fase 3	32,9 vs. 21,2% (NS)

UST: ustequinumabe; GUS: guselcumabe; IXE: ixequizumabe; SEK: secuquinumabe; ABATA: abatacepte.

psoríase moderada a grave, sem sintomas musculoesqueléticos, sugerindo a possibilidade de que essas medicações possam impedir a progressão da doença²⁶.

Não existe tratamento hierarquizado para o uso de imunobiológicos em pacientes com APs e há poucos estudos cabeça-cabeça (*head-to-head*). Até o momento, apenas dois desses estudos foram publicados comparando o adalimumabe com secuquinumabe²⁷, e ixequizumabe²⁸, mas não encontraram diferença significativa entre os agentes com relação à entesite, avaliadas pelo LEI e SPARCC, na semana 52. Simons *et al.* avaliaram 17 ensaios clínicos randomizados para comparar a eficácia dos inibidores (i) do TNF α , IL12/23 (ustequinumabe), IL17 (secuquinumabe, ixequizumabe) e CTLA4Ig (abatacepte) no que diz respeito à entesite e dactilite. Para o desfecho entesite, os iTNF α e iIL17 tiveram melhor eficácia do que os demais agentes. Com relação à dactilite, somente iTNF e iIL17 foram significativos²⁹.

Com relação aos novos medicamentos para o tratamento da APs, o guselcumabe, um anticorpo monoclonal contra a IL-23, mostrou resultados positivos para a entesite quando comparado ao grupo placebo³⁰, assim como o upadacitinibe, um inibidor de Janus Kinase 1 (JAK1), incluindo pacientes com resposta inadequada aos MMCDsc³¹ quanto os MMCDh³².

Recentemente, Araujo *et al.* avaliaram 51 pacientes com APs e entesite ativa, por meio de estudo aberto, randomizado e controlado, prospectivo, usando o SPARCC e a resolução completa como desfecho primário. Após 24 semanas, cerca de 75% daqueles que receberam uestequinumabe e pouco mais de 40% dos que usaram iTNF α ($p=0,018$) alcançaram o objetivo do estudo. Assim, houve resposta superior com relação à entesite e lesões de pele, mas não para a artrite³³. No entanto, é importante ressaltar diversas limitações do estudo ECLIPSA, sobretudo o delineamento aberto e o tamanho amostral.

QUADRO 3 Tratamento alvo-específico – entesite nas espondiloartrites/artrite psoriásica.

AGENTE	ESCORE	DESFECHO (DEFINIÇÃO)	TRIAL	EFICÁCIA EM 24 SEMANAS
APR	MASES	Secundário (resolução completa)	PALACE 1	33,6% vs. 14,4% ($p<0,001$)
TOFA	LEI	Secundário (mudança média)	OPAL Broaden OPAL Beyond	-1,5

APR: apremilaste; TOFA: tofacitinibe.

QUADRO 4 Tratamento anti-TNF – dactilite nas espondiloartrites/artrite psoriásica.

AGENTE	DEFINIÇÃO	DESFECHO	EFICÁCIA EM 24 SEMANAS
IFX	Sim ou não	Exploratório	12 vs. 34% ($p<0,001$)
ADA	Escala 0-3 (dedos mãos e pés)	Exploratório	> placebo (NS)
ETA	Escala 0-3 (dedos mãos e pés)	Secundário	84,5%
CZP	LDI	Secundário	-53,5% vs. -22 ($p<0,001$)
GOL			
SC	Escala 0-3 (dedos mãos e pés)	Exploratório	100 vs. 42% ($p<0,09$)
IV			-8,2 vs. -5,0 ($p<0,001$)

ADA: adalimumabe; IFX: infliximabe; ETA: etanercepte; GOL: golimumabe; CZP: certolizumabe; SC: subcutâneo; IV: intravenoso.

Pinheiro MM. Comunicação pessoal do autor.

QUADRO 5 Tratamento não anti-TNF – dactilite nas espondiloartrites/artrite psoriásica.

AGENTE	DEFINIÇÃO	DESFECHO	EFICÁCIA EM 24 SEMANAS
UST	Escala 0-3 (dedos mãos e pés)	Exploratório	-75%; $p=0,0003$
GUS	Escala 0-3 (dedos mãos e pés)	Secundário	-100 vs. 33% ($p<0,001$)
IXE	LDI	Secundário (resolução completa)	75% vs. 21% ($p=0,002$)
SEK	Sim ou não	Secundário (resolução completa)	56,5% vs. 14,8% ($p=0,0056$)
ABATA	LDI	Exploratório (resolução completa)	44,3 vs. 34% (NS)
TOFA	<i>Dactylitis severity score</i>	Secundário	-6,0

UST: uestequinumabe; GUS: guselcumabe; IXE: ixequizumabe; SEK: secuquinumabe; ABATA: abatacepte; TOFA: tofacitinibe. Pinheiro MM. Comunicação pessoal do autor.

Um outro detalhe clínico ao tomar a decisão de tratamento da entesite e dactilite relacionadas às EpAs, é ponderar se existem outros pontos, como envolvimento axial, articular periférico ou manifestações extra-articulares. De modo geral, todos os iTNFs e iIL17 têm eficácia nos quadros axiais. Por outro lado, ustekinumabe, risankizumabe, abatacepte, iIL-6 e apremilaste não tiveram significância estatística. Abatacepte, iIL-6 (clazaquizumabe em APs e tocilizumabe em EA) e apremilaste não funcionaram em entesites. Desse modo, essas medicações não devem ser usadas em pacientes com entesites e concomitância com quadro axial. Apremilaste só teve eficácia para artrite (Quadro 6).

No entanto, apesar de todo esse arsenal terapêutico de combate à inflamação, alguns pacientes ainda mantêm dor e as síndromes de amplificação dolorosa, incluindo a fibromialgia, precisam ser consideradas e tratadas, embora o diferencial seja um desafio na prática clínica³⁴. Recentemente, Fiorenza *et al.*³⁵ descreveram a dificuldade no manejo clínico em pacientes com APs ao compararem pacientes com APs (CASPAR, 2006), fibromialgia (critérios de 2016) e a concomitância entre ambas, por meio de clinimetria (LEI e MASES) e US (Escore GUESS) com *power* Doppler. Observaram elevada prevalência de entesopatia ultrassonográfica nos três grupos (43%, 50,8% e 51,3%, respectivamente). No entanto, as alterações da êntese propriamente dita foram detectadas em 77%, 35% e 74%, respectivamente, independente do elevado BASDAI, ASDAS e escore clínico de entesite. Esses achados podem ser úteis na tomada de decisão de tratamento entre trocar, associar medicações ou modificar totalmente a estratégia de tratamento para a implementação de moduladores centrais da dor.

Por outro lado, alguns estudos mais recentes questionam os exames de imagem para diferenciar essas duas condições, uma vez que apontam para a perda de correlação entre eles (US ou RM e a clínica⁴⁵). Assim, alguns autores têm proposto o termo “entesalgia” para definir esses pontos dolorosos onde não se consegue determinar os achados inflamatórios propriamente ditos e, muitas vezes, estão associados à fadiga, distúrbios do sono e espectro fibromiálgico (“fibromyalgianess”), presente em 15-30% dos pacientes com doenças reumáticas e dor crônica e menor probabilidade de alcançar a remissão.

PERSPECTIVAS

Embora sem indicações formais de bula (*off-label*), alguns agentes terapêuticos podem ser usados em casos difíceis ou em situações de refratariedade, particularmente nas doenças relacionadas aos

depósitos de cristais, tais como o anakinra³⁶ (um antagonista direto do receptor da IL-1, mas ainda sem comercialização no Brasil) e a colchicina³⁷, por meio do potencial bloqueio da IL-1. Existem estudos controlados do anakinra em artrite pelos cristais de monourato de sódio³⁸, mas não em pacientes com artrite ou entesopatias por depósito de pirofosfato de cálcio^{39,40}. Com relação aos depósitos de hidroxiapatita, algumas séries de casos mostram benefícios em casos refratários ou na impossibilidade de tratamento convencional com AINEs ou glicocorticosteroides para casos de artrite, mas não de entesopatias propriamente ditas⁴¹⁻⁴². Apesar da ausência de ensaios clínicos controlados e randomizados de qualidade com a colchicina para as entesopatias, ela pode ser usada em casos refratários ou recorrentes e refratários aos AINEs e corticosteroides. Por outro lado, podem ser usados em casos de entesopatias relacionadas à febre familiar do mediterrâneo⁴³⁻⁴⁵.

Importante ressaltar que não existem orientações baseadas em evidências do uso dessas medicações nas EpAs axiais e periféricas e, portanto, elas não deveriam ser recomendadas. Tan *et al.*⁴⁶, em pequeno estudo piloto com 9 pacientes com EA e curta duração (três meses de seguimento), demonstraram melhora clínica da entesite e dos parâmetros de sacroiliíte pela ressonância magnética. No entanto, o uso foi abandonado pela falta de resposta ao longo do tempo e em séries maiores.

Diversos procedimentos têm sido usados para o tratamento das entesopatias *lato sensu*, tais como o plasma rico em plaquetas (PRP) e a terapia por ondas de choque (TOC), sobretudo pelos ortopedistas. O PRP tem evidências para tendinopatias, tais como epicondilites, tendinopatia de calcâneo, bursite anserina, extensor radial do carpo e do supraespinhal⁴⁷⁻⁵². Alguns trabalhos experimentais em ratos e coelhos mostraram regeneração de tenócitos danificados e da própria êntese de fibrocartilagem do tendão de Aquiles com o uso do PRP^{53,54}. Embora pareça promissor para o alívio da dor e melhora da função, existe elevada taxa de vieses e do grau de incertezas⁵⁵⁻⁶⁰. Com relação à TOCE, ver artigo “Tratamento das entesopatias: Parte 1 – Abordagem não farmacológica e reabilitação”.

Intervenções cirúrgicas são indicadas em casos selecionados, particularmente no contexto ortopédico e mecânico ou naqueles com rotura completa e prejuízo funcional ou dor intratável⁶¹.

Mais recentemente, tem havido grandes avanços na bioengenharia de tecidos para melhorar a integração da interface osso-tendão e a regeneração das entesopatias⁶²⁻⁶⁵, bem como o uso de terapia celular e de fatores de crescimento específicos em modelos animais.

QUADRO 6 Eficácia relevante dos imunobiológicos e terapia alvo-específica nos desfechos relacionados com as espondiloartrites.

AGENTE	ARTRITE PERIFÉRICA	AXIAL	ENTESITE	DACTILITE	PSORÍASE (PELE E UNHA)	UVÉITE	DII
iTNF	+++	+++	+++	+++	+++	+++ (mAbs)	+++ (mAbs)
iIL-17	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
iIL-23	++	-	+++	NA	+++	-	+++
JAKs	++	++	+	+	++	NA	++
ABATA	++	-	-	-	+	NA	NA
APR	+	-	-	-	+/-	NA	NA

REFERÊNCIAS

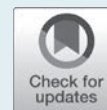
1. Sunar I, Ataman S, Nas K, Kilic E, Sargin B, Kasman SA, et al. Enthesitis and its relationship with disease activity, functional status, and quality of life in psoriatic arthritis: a multi-center study. *Rheumatol Int.* 2020 Feb;40(2):283-94. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04480-9>.
2. Iqbal SM, Qadir S, Aslam HM, Qadir MA. Updated Treatment for Calcium Pyrophosphate Deposition Disease: An Insight. *Cureus.* 2019 Jan 7;11(1):e3840. <https://doi.org/10.7759/cureus.3840>.
3. Højgaard P, Glintborg B, Kristensen LE, Gudbjornsson B, Love TJ, Dreyer L. The influence of obesity on response to tumour necrosis factor- α inhibitors in psoriatic arthritis: results from the DANBIO and ICEBIO registries. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Dec;55(12):2191-2199. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew326>.
4. Lage RC, Marques CDL, Oliveira TL, Resende GG, Lubianca Kohem CL, Saad CG, et al. Brazilian recommendations for the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with axial spondyloarthritis. *Adv Rheumatol.* 2021;61:4. <https://doi.org/10.1186/s42358-020-00160-6>.
5. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2016;68(5):1060-71. <https://doi.org/10.1002/art.39573>.
6. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):499-510. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208337>.
7. van der Heijde D, Baraf HSB, Ramos-Remus C, Calin A, Weaver AL, Schiff M, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1205-15. <https://doi.org/10.1002/art.20985>.
8. Gossec L, van der Heijde D, Melian A, Krupa DA, James MK, Kavanaugh PF, et al. Efficacy of cyclo-oxygenase-2 inhibition by etoricoxib and naproxen on the axial manifestations of ankylosing spondylitis in the presence of peripheral arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(11):1563-7. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.029611>.
9. Abdelghani KB, Rouached L, Fazaa A, Miladi S, Ouenniche K, Souabni L, et al. Efficacy of local injection therapy for heel pain in rheumatic inflammatory diseases: A systematic review. *Z Rheumatol.* 2020;79(10):1033-9. <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00888-y>.
10. Srivastava P, Aggarwal A. Ultrasound-guided retro-calcaneal Bursa corticosteroid injection for refractory Achilles tendinitis in patients with seronegative spondyloarthropathy: efficacy and follow-up study. *Rheumatol Int.* 2016 Jun;36(6):875-80. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3440-4>.
11. Resende GG, Meirelles ES, Marques CDL, Chierighin A, Lyrio AM, Ximenes AC, et al. The Brazilian Society of Rheumatology guidelines for axial spondyloarthritis - 2019. *Adv Rheumatol.* 2020 Feb 21;60(1):19. <https://doi.org/10.1186/s42358-020-0116-2>.
12. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jan;71(1):5-32. Epub 2018 Nov 30. <https://doi.org/10.1002/art.40726>.
13. Elmets CA, Leonardi CL, Davis DMR, Gelfand JM, Lichten J, Mehta NN, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Apr;80(4):1073-113. Epub 2019 Feb 13. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.058>.
14. Bagel J, Schwartzman S. Enthesitis and dactylitis in psoriatic arthritis: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(6):839-52. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0377-2>.
15. Mease P. Enthesitis in psoriatic arthritis (Part 3): clinical assessment and management. *Rheumatology.* 2020;59:i21-i28. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa042>.
16. Marchesoni A, Lubrano E, Cauli A, Ricci M, Manara M. Psoriatic disease: Update on traditional disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol Suppl.* 2015;93:61-4. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150639>.
17. Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study. *J Rheumatol.* 2016;43(2):356-61. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150614>.
18. Sakkas LI, Alexiou I, Simopoulou T, Vlychou M. Enthesitis in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(3):325-34. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.04.005>.
19. Appani SK, Devarasetti PK, Irlapati RVP, Rajasekhar L. Methotrexate achieves major cDAPSA response and improvement in dactylitis and functional status in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(5):869-873. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key369>.
20. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, Ritchlin CT, Helliwell PS, Liu L, et al. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a randomized, controlled phase III trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jul;71(7):1112-4. Epub 2019 May 28. <https://doi.org/10.1002/art.40851>.
21. Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W, Wojtkiewicz M, Wojtkiewicz J. Effect of methotrexate in the treatment of distal interphalangeal joint extensor tendon enthesopathy in patients with nail psoriasis. *J Clin Med.* 2018;7(12):546. <https://doi.org/10.3390/jcm7120546>.
22. Coates LC, Wallman JK, McGonagle D, Schett GA, McInnes IB, Mease PJ, et al. Secukinumab efficacy on resolution of enthesitis in psoriatic arthritis: pooled analysis of two phase 3 studies. *Arthritis Res Ther.* 2019 Dec 4;21(1):266. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-2055-z>.
23. van der Heijde D, Dougados M, Landewé R, Sieper J, Maksymowych WP, Rudwaleit M, et al. Sustained efficacy, safety and patient-reported outcomes of certolizumab pegol in axial spondyloarthritis: 4-year outcomes from RAPID-axSpA. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Sep 1;56(9):1498-509. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex174>.
24. van der Heijde D, Deodhar A, FitzGerald O, Fleischmann R, Gladman D, Gottlieb AB, et al. 4-year results from the RAPID-PSa phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis. *RMD Open.* 2018 Mar 14;4(1):e000582. eCollection 2018. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000582>.
25. Gladman DD, Orbai AM, Klitz U, Wei JC, Gallo G, Birt J, et al. Ixekizumab and complete resolution of enthesitis and dactylitis: integrated analysis of two phase 3 randomized trials in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019 Jan 29;21(1):38. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1831-0>.
26. Savage L, Goodfield M, Horton L, Watad A, Hensor E, Emery P, et al. Regression of peripheral subclinical enthesopathy in therapy-naïve patients treated with ustekinumab for moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a fifty-two-Week, prospective, open-label feasibility study. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Apr;71(4):626-31. <https://doi.org/10.1002/art.40778>.
27. McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, Kavanaugh A, Ritchlin C, Nash P, et al.; EXCEED Study Group. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet.* 2020 May 9;395(10235):1496-505. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30564-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30564-X).
28. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Leage SL, Li L, et al.; SPIRIT H2H study group. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jan;79(1):123-31. Epub 2019 Sep 28. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215386>.
29. Simons N, Degboé Y, Barnette T, Cantagrel A, Ruysen-Witrand A, Constant A. Biological DMARD efficacy in psoriatic arthritis: a systematic literature review and meta-analysis on articular, enthesitis, dactylitis, skin and functional outcomes. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(3):508-15.
30. Mease PJ, Gladman DD, Deodhar A, McGonagle DG, Nash P, Boehncke WH, et al. Impact of guselkumab, an interleukin-23 p19 subunit inhibitor, on enthesitis and dactylitis in patients with moderate to severe psoriatic arthritis: results from a randomised, placebo-controlled, phase II study. *RMD Open.* 2020 Jul;6(2):e001217. PMID: 32665433; PMCID: PMC7425189. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001217>.
31. McInnes I, Anderson J, Magrey M, Merola JF, Liu Y, Kishimoto M, et al. LBO001 efficacy and safety of upadacitinib versus placebo and adalimumab in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to non-biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-PSA-1): a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(Suppl 1):16-17. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-eular.6727>.

32. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, Papp K, Van den Bosch F, Tsuji S, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PSA 2. *Ann Rheum Dis.* 2020 Dec 3;80(3):312-320. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218870>.
33. Araujo EG, Englbrecht M, Hoepken S, Finzel S, Kampylafka E, Kleyer A, et al. Effects of ustekinumab versus tumor necrosis factor inhibition on enthesitis: Results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Feb;48(4):632-7. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.05.011>.
34. Marchesoni A, De Marco G, Merashli M, McKenna F, Tinazzi I, Marzo-Ortega H, et al. The problem in differentiation between psoriatic-related polyarthritides and fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Jan 1;57(1):32-40. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex079>.
35. Fiorenza A, Bonitta G, Gerratana E, Marino F, Sarzi-Puttini P, Salaffi F, et al. Assessment of enthesitis in patients with psoriatic arthritis and fibromyalgia using clinical examination and ultrasound. *Clin Exp Rheumatol.* 2020 Jan-Feb;38 Suppl 123(1):31-9.
36. Ottaviani S, Brunier L, Sibilia J, Maurier F, Ardizzone M, Wendling D, et al. Efficacy of anakinra in calcium pyrophosphate crystal-induced arthritis: a report of 16 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine.* 2013 Mar;80(2):178-82. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.07.018>.
37. Announ N, Guerne PA. Treating difficult crystal pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2008 Jul;10(3):228-34. <https://doi.org/10.1007/s11926-008-0037-2>.
38. Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, Jansen TLTA, Janssen M, Kok MR, et al. Anakinra for the treatment of acute gout flares: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Jan 2. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key402>.
39. Andrés M, Sivera F, Pascual E. Therapy for CPPD: Options and Evidence. *Curr Rheumatol Rep.* 2018 Apr 19;20(6):31. <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0739-z>.
40. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):571-5. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.139360>.
41. Aouba A, Deshayes S, Frenzel L, Decottignies A, Pressiat C, Bienvenu B, et al. Efficacy of anakinra for various types of crystal-induced arthritis in complex hospitalized patients: a case series and review of the literature. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:792173. <https://doi.org/10.1155/2015/792173>.
42. Zufferey P, Valcov R, Thomas M, Dumusc A, Forien M, So A, et al. Efficacy of anakinra in acute hydroxyapatite calcification-induced joint pain: A retrospective study of 23 cases. *Joint Bone Spine.* 2019 Jan;86(1):83-88. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.05.008>.
43. Aydin F, Özçakar ZB, Çakar N, Çelikel E, Uncu N, Çelikel Acar B, et al. Sacroiliitis in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2019 Mar;25(2):69-73. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000770>.
44. Gülhan B, Akkuş A, Özçakar L, Beşbaş N, Ozen S. Are MEFV mutations susceptibility factors in enthesitis-related arthritis patients in the eastern Mediterranean? *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Jul-Aug;32(4 Suppl 84):S160-4.
45. Ozkan F, Cetin GY, Inci MF, Bakan B, Yuksel M, Ekerbicer HC, et al. Increased enthesopathy in patients with familial Mediterranean fever: evaluation with a new sonographic enthesitis index. *Ultrasound Med.* 2013 Feb;32(2):325-32. <https://doi.org/10.7863/jum.2013.32.2.325>.
46. Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Fraser A, Emery P, McGonagle D. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis.* 2004 Sep;63(9):1041-5. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.020800>.
47. Fang J, Wang X, Jiang W, Zhu Y, Hu Y, Zhao Y, et al. Platelet-rich plasma therapy in the treatment of diseases associated with orthopedic injuries. *Tissue Eng Part B Rev.* 2020 Dec;26(6):571-585. Epub 2020 Nov 3. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2019.0292>.
48. Barnett J, Bernacki MN, Kainer JL, Smith HN, Zaharoff AM, Subramanian SK. The effects of regenerative injection therapy compared to corticosteroids for the treatment of lateral epicondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Physiother.* 2019 Nov 13;9:12. <https://doi.org/10.1186/s40945-019-0063-6>.
49. Rowicki K, Płomiński J, Bachta A. Evaluation of the effectiveness of platelet rich plasma in treatment of chronic pes anserinus pain syndrome. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2014 May-Jun;16(3):307-18. <https://doi.org/10.5604/15093492.1112532>.
50. Muto T, Kokubu T, Mifune Y, Sakata R, Nagura I, Nishimoto H, et al. Platelet-rich plasma protects rotator cuff-derived cells from the deleterious effects of triamcinolone acetonide. *J Orthop Res.* 2013 Jun;31(6):976-82. <https://doi.org/10.1002/jor.22301>.
51. Bernstein J, Wolf JM. Autologous blood and platelet-rich plasma injections for enthesopathy of the extensor carpi radialis brevis origin. *J Hand Surg Am.* 2013 May;38(5):992-4. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2013.01.001>.
52. Lian J, Mohamadi A, Chan JJ, Hanna P, Hemmati D, Lechtig A, et al. Comparative efficacy and safety nonsurgical treatment options for enthesopathy of the extensor carpi radialis brevis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am J Sports Med.* 2019 Oct;47(12):3019-29. <https://doi.org/10.1177/0363546518801914>.
53. Faisal T, Asjid R, Qamar K, Akhtar N, Moeed K, Hussain T. Effect of autologous platelet-rich plasma on appearance of tenocytes at injured Achilles tendon entheses in rabbits. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2019 Nov;29(11):1029-33. PMID: 31659956. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2019.11.1029>.
54. Zhang J, Yuan T, Zheng N, Zhou Y, Hogan MV, Wang JH. The combined use of kartogenin and platelet-rich plasma promotes fibrocartilage formation in the wounded rat Achilles tendon entheses. *Bone Joint Res.* 2017 Apr;6(4):231-44. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.64.BJR-2017-0268.R1>.
55. Stania M, Juras G, Chmielewska D, Polak A, Kucio C, Król P. Extracorporeal Shock Wave Therapy for Achilles Tendinopathy. *Biomed Res Int.* 2019 Dec 26;2019:3086910. eCollection 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3086910>.
56. Liao CD, Xie GM, Tsauo JY, Chen HC, Liou TH. Efficacy of extracorporeal shock wave therapy for knee tendinopathies and other soft tissue disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):278. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2204-6>.
57. Surace SJ, Deitch J, Johnston RV, Buchbinder R. Shock wave therapy for rotator cuff disease with or without calcification. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;3(3):CD008962. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008962>.
58. Li H, Xiong Y, Zhou W, Liu Y, Liu J, Xue H, et al. Shock-wave therapy improved outcome with plantar fasciitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2019 Dec;139(12):1763-70. <https://doi.org/10.1007/s00402-019-03262-z>.
59. Xiong Y, Wu Q, Mi B, Zhou W, Liu Y, Liu J, et al. Comparison of efficacy of shock-wave therapy versus corticosteroids in plantar fasciitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2019 Apr;139(4):529-36. <https://doi.org/10.1007/s00402-018-3071-1>.
60. Mansur NS, Faloppa F, Bellotti JC, Ingham SJ, Matsunaga FT, Santos PR, et al. Shock wave therapy associated with eccentric strengthening versus isolated eccentric strengthening for Achilles insertional tendinopathy treatment: a double-blinded randomized clinical trial protocol. *BMJ Open.* 2017 Jan 27;7(1):e013332. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013332>.
61. Shakked RJ, Raikin SM. Insertional tendinopathy of the Achilles: debridement, primary repair and when to augment. *Foot Ankle Clin.* 2017 Dec;22(4):761-80. <https://doi.org/10.1016/j.fcl.2017.07.005>.
62. Kuntz LA, Rossetti L, Kunold E, Schmitt A, von Eisenhart-Rothe R, R Bausch AR, et al. Biomarkers for tissue engineering of the tendon-bone interface. *PLoS One.* 2018 Jan 3;13(1):e0189668. eCollection 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189668>.
63. Su W, Wang Z, Jiang J, Liu X, Zhao J, Zhang Z. Promoting tendon to bone integration using graphene oxide-doped electrospun poly(lactic-co-glycolic acid) nanofibrous membrane. *Int J Nanomedicine.* 2019 Mar 11;14:1835-47. eCollection 2019. <https://doi.org/10.2147/IJN.S183842>.
64. Patel S, Caldwell JM, Doty SB, Levine WN, Rodeo S, Soslowsky LJ, et al. Integrating soft and hard tissues via interface tissue engineering. *J Orthop Res.* 2018 Apr;36(4):1069-77. <https://doi.org/10.1002/jor.23810>.
65. Calejo I, Costa-Almeida R, Gomes ME. Cellular complexity at the interface: Challenges in enthesitis tissue engineering. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1144:71-90. https://doi.org/10.1007/5584_2018_307.

Entesopatias na infância

Annelyse de Araújo Pereira¹, Maria Teresa Terreri²

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.94-97>



Resumo Na faixa etária pediátrica, a principal causa de entesite são as espondiloartrites, particularmente os dois subtipos da artrite idiopática juvenil (AIJ), que são a artrite relacionada à entesite (ERA) com evolução ou não para a espondilite juvenil (EJ), e a artrite psoriásica juvenil (APsj), bem como as artrites crônicas associadas às doenças inflamatórias intestinais. Além disso, processos traumáticos, infecciosos, mecânicos e a hiper mobilidade também podem cursar com entesite. A entesite é geralmente diagnosticada por achados clínicos, incluindo dor localizada, sensibilidade e edema e, por vezes, incapacidade e restrição aos movimentos. Embora existam vários instrumentos para avaliá-la clinicamente, eles não são validados para a faixa etária pediátrica. Com relação à AIJ, subtipo ERA, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) são o manejo farmacológico inicial, porém medicamentos modificadores do curso de doença (MMCDs), sintéticos ou biológicos, são frequentemente necessários, principalmente quando há comprometimento axial associado, resposta inadequada ao tratamento inicial ou comprometimento do desenvolvimento osteoarticular de crianças e adolescentes.

Unitermos Entesite. Entesopatia. Espondiloartrites. Artrite relacionada com entesite. Êntese, diagnóstico, tratamento, abordagem clínica pediátrica. Criança. Adolescente.

ÊNTESE E ENTESITE

Na faixa etária pediátrica, as entesites estão relacionadas com as espondiloartrites e incluem os dois subtipos da artrite idiopática juvenil (AIJ), como a artrite relacionada à entesite (ERA) e a artrite psoriásica juvenil (APsj), além das artrites crônicas associadas com a doença inflamatória intestinal (DII) e a espondilite juvenil (EJ). A presença de entesite é a característica clínica mais útil para diferenciar a AIJ do subtipo ERA de outros tipos de AIJ^{1,2}.

A entesopatia pode estar presente em outras enfermidades, como no lúpus eritematoso sistêmico, policondrite, doença de Lyme e febre reumática. Em condições não inflamatórias, como traumas mecânicos após esforços físicos, hiperostose esquelética idiopática difusa, fibromialgia, ocronose e estados hipofosfatêmicos, também pode ocorrer entesopatia³. Normalmente, a dor da entesopatia traumática é menos intensa e mais difusa do que a causada pela inflamação¹. Pode, ainda, ser confundida,

pela semelhança de localização, com as osteocondrites de Osgood Schlatter, Sever ou Sinding-Larsen, bursite trocanteriana, ou, até mesmo, simular osteossarcoma. Dor na região próxima das ênteses pode ocorrer em casos de osteomielite e neoplasia³.

ARTRITE RELACIONADA À ENTESITE (ERA)

A ERA é um dos subtipos da AIJ e é caracterizada por entesite e artrite, envolvendo, inicial e mais frequentemente, as extremidades inferiores e de forma assimétrica. Em uma proporção variável dos casos e, mais tardiamente, ocorre o acometimento das articulações sacroilíacas e da coluna, caracterizando a espondilite⁴. A ERA está presente em 10% a 19% dos casos de AIJ, sobretudo no sexo masculino. e a média de idade ao diagnóstico é de aproximadamente 12 anos. Estima-se que aproximadamente 8% a 11% dos adultos com espondilite anquilosante (EA) tenham iniciado sua doença na infância ou antes dos 16 anos de idade¹.

1. Reumatologista pediatra – Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

2. Chefe do Setor de Reumatologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Correspondência: Dra. Maria Teresa Terreri,
e-mail: teterreri@terra.com.br.

Como citar este artigo: Pereira AA, Terreri MT. Entesopatias na infância. Rev Paul Reumatol. 2020 out-dez;19(4):94-7. DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.94-97>.

As autoras não contaram com apoio financeiro.

As autoras declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

A ERA tem patogênese semelhante à da fase adulta, com infiltrado inflamatório composto por células T CD8+ e T CD14+, e envolvimento do osso subcondral (osteíte) e neoformação óssea⁵.

QUADRO CLÍNICO E EXAME FÍSICO

A entesite é geralmente diagnosticada por achados clínicos, incluindo dor localizada, sensibilidade e edema. Essas características, entretanto, são inespecíficas e também podem ser encontradas em crianças normais e em pacientes com lesões por

uso excessivo, apofisite e fibromialgia⁶. A avaliação das ênteses pode ser feita nos locais anatômicos mostrados no [Quadro 1](#) e na [Figura 1](#).

INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DA ENTESITE

Instrumentos de avaliação da entesite na infância e adolescência são escassos na literatura. No entanto, um dos instrumentos clínicos utilizados para avaliar entesite em adultos com APs, o *The Leeds Enthesitis Index* (LEI), já foi estudado na faixa etária

QUADRO 1 Sítios anatômicos para avaliação de entesite em crianças e adolescentes.

REGIÃO ANATÔMICA	AVALIAÇÃO DA ENTESITE
Pé e tornozelo	<ul style="list-style-type: none"> • Inserção do tendão de Aquiles no calcâneo • Inserção da fâscia plantar no calcâneo • Inserção da fâscia plantar nas cabeças dos metatarsos • Inserção da fâscia plantar na base do quinto metatarso
Joelho	<ul style="list-style-type: none"> • Inserção do tendão do quadríceps na patela (2 e 10 horas) • Inserção do ligamento infrapatelar na patela (6 horas) e tuberosidade tibial
Pelve	<ul style="list-style-type: none"> • Inserção do extensor do quadril no trocânter maior do fêmur • Inserção do músculo sartório na espinha ilíaca anterossuperior • Espinha ilíaca posterior superior • Inserções do músculo abdominal na crista ilíaca • Músculo <i>gracilis</i> e inserção de adução na sínfise púbica • Inserção dos isquiotibiais na tuberosidade isquiática
Coluna	<ul style="list-style-type: none"> • 5º processo espinhoso lombar
Extremidade superior	<ul style="list-style-type: none"> • Inserção do flexor comum no epicôndilo medial do úmero • Inserção do extensor comum no epicôndilo lateral do úmero • Inserção do supraespinhal na tuberosidade maior do úmero
Região torácica	<ul style="list-style-type: none"> • Junções costosternal (1ª e 7ª)

Fonte: Petty R, Laxer R, Lindsley C, Wedderburn L. Textbook of Pediatric Rheumatology. 7 th edition. Philadelphia: Elsevier; 2016.

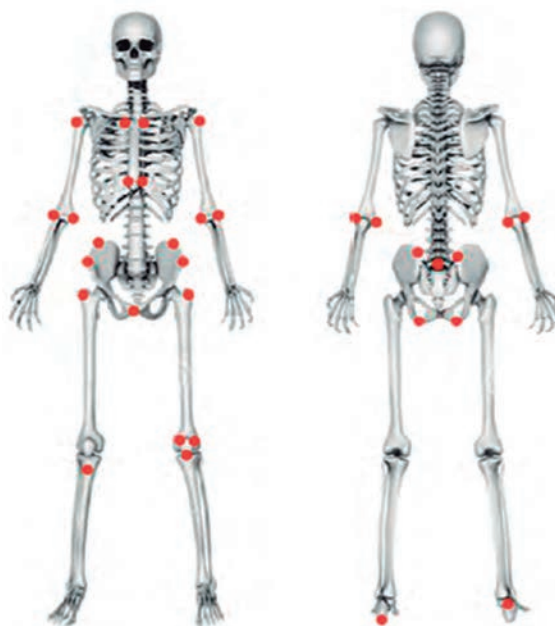


FIGURA 1 Sítios anatômicos para avaliação de entesite.

Fonte: Petty R, Laxer R, Lindsley C, Wedderburn L. Textbook of Pediatric Rheumatology. 7 th edition. Philadelphia: Elsevier; 2016.

abaixo dos 16 anos. Ele avalia, apenas, entesites periféricas e consiste na avaliação da sensibilidade em seis locais: inserção do tendão de Aquiles bilateral, côndilos femorais mediais e epicôndilos laterais. A pontuação obtida é baseada em 0 (não sensível) e 1 (sensível)⁷.

Um estudo indiano prospectivo e de centro único validou a pontuação do *Spondyloarthritis Disease Activity Index* (Índice de Atividade de Doença na Espondiloartrite) (JSpADA) anteriormente criado por Weiss *et al.*⁸. Eles observaram em uma coorte de crianças com ERA que este escore é uma boa pontuação para medir a atividade da doença (Quadro 2). A pontuação média no grupo ativo foi de 3.23±1.4 e no grupo inativo, de 0.35 ± 0.5⁹.

IMAGEM NA ENTESITE

Na radiografia podemos encontrar edema dos tecidos moles nas inserções do tendão, osteopenia localizada e erosão óssea e/ou formação de esporão, particularmente no local de inserção do tendão de Aquiles no calcâneo, aponeurose plantar ou patela. A perda das margens distintas na inserção do tendão de Aquiles, junto com o apagamento da sombra triangular da gordura, pode ser um sinal precoce de inflamação e a periostite também pode ser observada¹.

É importante notar que não existe uma definição uniforme para o diagnóstico e a classificação da entesite em crianças na ultrassonografia (US). Alterações secundárias (calcificações e entesófitos) foram observadas menos frequentemente em crianças do que em adultos⁶.

Estudos recentes relatam que a US é superior ao exame clínico na detecção de entesite em crianças, pois visualiza melhor as estruturas e os componentes extra-articulares, podendo também detectar atividade subclínica nos estágios iniciais, estabelecer diagnósticos diferenciais, monitorar atividade de doença e guiar procedimentos¹⁰.

Em adultos, o grupo “Outcome Measures in Rheumatology” (OMERACT) publicou as principais anormalidades enteseais que podem ser detectadas pela US, incluindo: edema de tendão, perda de ecotextura fibrilar, espessamento e ruptura de tendão, calcificações, erosões ósseas, entesófitos, bursite adjacente e aumento da perfusão sanguínea com sinal *power* Doppler positivo¹¹. Embora não existam critérios específicos de definição das alterações ultrassonográficas na faixa etária pediátrica, os critérios de definição do OMERACT também são usados nesse cenário. Na infância, avaliações da entesite em modo B incluem: espessamento, hipocogenicidade, erosões, entesófitos e irregularidades ósseas. No US Doppler colorido pode-se observar aumento de fluxo sanguíneo¹². Entretanto, na presença de calcificação podem existir focos hiperecóticos.

Vários sistemas de pontuação semiquantitativos foram desenvolvidos para homogeneizar as alterações ultrassonográficas identificadas nas ênteses. Mesmo que a US seja um método operador dependente, esses sistemas de pontuação têm demonstrado boa reprodutibilidade entre os avaliadores¹³. Os escores mais usados são: “*Madrid Sonographic Enthesis Index*” (MASEI) e “*Glasgow Enthesitis Scoring System*” (GUESS). O MASEI avalia locais dos membros inferiores e uma êntese do membro superior e pontua mudanças estruturais, tais como hipocogenicidade dos tendões, aumento de sua espessura, erosões e calcificações e utiliza o *power* Doppler^{10,12}. O GUESS recorre à avaliação de ênteses de cinco locais (tendão de Aquiles, fáscia plantar, tendão quadríceps e inserções dos ligamentos rotulianos proximal e distal) nos membros inferiores e inclui apenas achados ultrassonográficos em escala de cinza¹¹.

Na ressonância nuclear magnética, que também é um método adequado para se avaliar entesites, esta é caracterizada por hipersinal da medula óssea e das partes moles adjacentes nos locais de ênteses nas sequências sensíveis a líquido, como STIR e T2FATSAT¹⁴.

QUADRO 2 Componentes de pontuação do *Spondyloarthritis Disease Activity Index* (Índice de Atividade de Doença na Espondiloartrite) (JSpADA).

ITEM	PONTUAÇÃO
Rigidez matinal (> 15 minutos)	1
Paciente relatar dor (VAS: 0-10)	1-4 = 0,5; > 4 = 1
Contagem de articulações ativas (0-10)	0-2 = 0,5; > 2 = 1
Sacroilíte clínica (Definida como a presença de ≥ 2 dos seguintes: sensibilidade no exame, teste de Patrick ou teste Faber [flexão, abdução e rotação externa] positivo e dor inflamatória nas costas)	1
Mobilidade alterada das costas (definida como teste de Schober modificado < 20 cm)	1
Uveíte (presença de qualquer uveíte [incluindo doença aguda/sintomática e crônica/assintomática])	1
VHS (mm em 1 hora) ou PCR relacionado à atividade de SpA juvenil	1 a 2 vezes acima do limite superior = 0,5 > 2 vezes acima do limite superior = 1

SpA: espondiloartrite.

Fonte: Zanwar A, Phatak S, Aggarwal A. Prospective validation of the Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity Index in children with enthesitis-related arthritis. *Rheumatology* (Oxford). 2018 Dec 1;57(12):2167-2171. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key246>.

TRATAMENTO

Em relação ao tratamento, devemos encorajar o paciente a ter uma rotina de exercícios e manutenção de uma boa postura para minimizar a perda de amplitude de movimento da coluna e de suas articulações. Em relação à AIJ subtipo ERA, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) são o manejo farmacológico inicial e ajudam a fornecer alívio sintomático dos sintomas periféricos e axiais. Qualquer AINE pode ser considerado, mas é provável que as crianças respondam melhor ao naproxeno ou à indometacina. Devido à menor toxicidade, o uso de naproxeno (15 a 20 mg/kg/dia, máximo de 500 mg duas vezes ao dia) é recomendado antes da indometacina (1 a 3 mg/kg/dia, máximo de 50 mg três vezes por dia)¹.

A sulfasalazina (40 a 50 mg/kg/dia, limite superior de 2.000 a 3.000 mg), usada como MMCD convencional, é eficaz para o manejo da atividade da doença periférica. O metotrexato (0,4 até 1 mg/kg/sem, limite superior 40 mg/sem) também é amplamente usado com a mesma finalidade, sobretudo quando existe artrite concomitante. Por outro lado, é importante ressaltar que os ensaios clínicos pivotais não utilizaram a entesite como desfecho principal e os dados são escassos quando se avalia a

entesite propriamente dita e dissociada da artrite. Em relação ao tratamento com agentes biológicos, os inibidores de fator de necrose tumoral (TNF), incluindo etanercepte, adalimumabe e infliximabe, são eficazes e seguros para o tratamento da artrite e da entesite. São indicados para doenças periféricas refratárias aos AINEs e aos MMCDs convencionais ou quando há presença de doença axial¹. Além disso, podem ser usados quando existe reações adversas aos MMCDs sintéticos convencionais ou AINEs.

Injeções locais de glicocorticoides podem ser úteis, mas devem ser usadas com cautela devido ao risco aumentado de ruptura do tendão¹. De modo geral, recomenda-se fazê-las por meio de procedimentos guiados e com profissional devidamente habilitado, particularmente em crianças menores e/ou na fase de estirão pubertário.

A entesite dolorosa nos pés pode ser adicionalmente aliviada com o uso de órteses personalizadas, adaptadas para apoiar o coxim gorduroso sob o calcanhar e para aliviar a pressão do calcanhar e das articulações metatarsofalângicas. O ultrassom terapêutico e a estimulação nervosa transcutânea, às vezes, são úteis no tratamento da dor ao redor dos pés. A entesite pode ser bastante resistente à terapia e pode ser o aspecto mais limitante funcional da doença¹.

REFERÊNCIAS

- Petty R, Laxer R, Lindsley C, Wedderburn L. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 7 th edition. Philadelphia: Elsevier; 2016.
- Weiss PF, Klink AJ, Behrens EM, Sherry DD, Finkel TH, Feudtner C, et al. Enthesitis in an inception cohort of enthesitis-related arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Sep;63(9):1307-12. <https://doi.org/10.1002/acr.20508>.
- Sztajn bok FR, Bica BE, Oliveira SK. Entesopatia: um sintoma pouco reconhecido pelo pediatra. *J Pediatr (Rio J)*. Sep-Oct 1999;75(5):321-6. <https://doi.org/10.2223/JPED.324>.
- Burgos-Vargas R. The juvenile-onset spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002 Aug;28(3):531-60, vi. [https://doi.org/10.1016/S0889-857X\(02\)00033-9](https://doi.org/10.1016/S0889-857X(02)00033-9).
- Benjamin M, McGonagle D. The enthesitis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol*. 2009;649:57-70. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0298-6_4.
- Weiss PF, Chauvin NA, Klink AJ, Localio R, Feudtner C, Jaramillo D, et al. Detection of enthesitis in children with enthesitis-related arthritis: dolorimetry compared to ultrasonography. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Jan;66(1):218-27. <https://doi.org/10.1002/art.38197>.
- Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F),
- Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PSAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S64-85. <https://doi.org/10.1002/acr.20577>.
- Weiss PF, Colbert RA, Xiao R, Feudtner C, Beukelman T, DeWitt EM, et al. Development and retrospective validation of the juvenile spondyloarthritis disease activity index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Dec;66(12):1775-82. <https://doi.org/10.1002/acr.22411>.
- Zanwar A, Phatak S, Aggarwal A. Prospective validation of the Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity Index in children with enthesitis-related arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Dec 1;57(12):2167-2171. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key246>.
- Mendonça JA. *Fundamentos em ultrassonografia na reumatologia. Uma abordagem na prática clínica*. Brasil: GEN Guanabara Koogan; 2017.
- Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, Naredo E, Usón J, Acebes JC, et al. Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):169-74. Epub 2008 Apr 7. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.084251>.
- Roth J, Barzola L, Campos L, et al. Ultrasound definitions and scores for pediatric enthesitis. *J Clin Rheumatol*. 2018; 24:S3-S4.
- Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2002 Oct;61(10):905-10. <https://doi.org/10.1136/ard.61.10.905>.
- Herregods N, Dehoorne J, Pattyn E, Jaremko JL, Baraliakos X, Elewaut D, et al. Diagnostic value of pelvic enthesitis on MRI of the sacroiliac joints in enthesitis related arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Nov 10;13(1):46. <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0045-5>.

Apresentação de artigo

- Os textos serão elaborados conforme as regras do novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa.
- O trabalho deverá conter:
 - título;
 - nome completo dos autores;
 - formação acadêmica, maior titulação e função dos autores;
 - citação da instituição onde se originou o trabalho;
 - nome, endereço para correspondência e e-mail para contato do autor principal;
 - cinco unitermos;
 - resumo até o limite de 250 palavras;
 - referências.
- Ilustrações devem ser referidas em algarismos arábicos e enviadas em formato TIF ou JPG, com, no mínimo, 270 DPI de resolução. Somente serão reproduzidas ilustrações que permitirem visualização adequada. Devem ser encaminhadas preferencialmente em arquivo anexo, com legenda.
- Tabelas e quadros devem ser referidos em algarismos arábicos, com o respectivo título.

Orientações para publicação de artigo

- O trabalho não deverá exceder 5 mil palavras, excluindo-se a página de título, resumo, referências, tabelas e legendas.
- Unidades de medida deverão ser abreviadas quando empregadas com valores numéricos (ex., 1 mg). Utilize o Sistema Internacional de Unidades para definir as unidades de medida.
- Lembre-se de deixar um espaço entre o número e a unidade (p. ex., 10 mg/dL), exceto quando for porcentagem (ex., 70%).
- A abreviação deverá ser utilizada na primeira ocorrência da expressão abreviada. A partir daí, use somente a abreviação. Evite abreviações em título e resumo.
- As referências (no máximo 50) devem ser citadas no texto em algarismos arábicos, sobrescritos e antes da pontuação, sem parênteses ou colchetes, e seguir a ordem de aparecimento no texto. Utilize estilo e formato conforme a Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos no *Index Medicus* (de acordo com o estilo Vancouver – Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos).
 - Artigo: sobrenome por extenso e inicial dos prenomes de todos os autores (havendo sete ou mais, devem ser citados os seis primeiros, seguidos da expressão et al.). Ex.: Rivero MG, Salvatore AJ, Gomez-Puerta JA, Mascaro JM Jr, Canete JD, Munoz-Gomez J, et al. Accelerated nodules is during methotrexate therapy in a patient

with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy. *Rheumatology* (Oxford). 2004;43:1587-8.

- Livro: Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
- O nome de medicamentos e produtos farmacêuticos (nome de fantasia, oficial, patenteado, químico e siglas de pesquisa) deve obedecer à regulamentação correspondente da Organização Mundial da Saúde, citando-se apenas a nomenclatura farmacológica, sem menção do nome comercial.
- De acordo com a Resolução n. 1.595 do Conselho Federal de Medicina, os autores devem declarar os agentes financeiros que patrocinam suas pesquisas, como agências financiadoras, laboratórios farmacêuticos, etc., bem como situações que possam representar conflito de interesses.

Condições para publicação de artigo

- Os trabalhos devem ser encaminhados por e-mail para: reumatologiasp@reumatologiasp.com.br.

Autorização para publicação de artigo

- O trabalho deverá ser encaminhado acompanhado de documento no qual o(s) autor(es) declare(m) a originalidade do manuscrito e autorize(m) sua publicação. Pode ser assinado apenas pelo autor principal. A seguir, é apresentado um modelo.

Caros Editores,

O(s) autor(es), abaixo assinado(s), declara(m) que o artigo intitulado (...) é original, não foi publicado e não se encontra submetido a nenhum outro processo de publicação.

O artigo foi lido e aprovado por todos os autores mencionados e não há nenhum outro autor senão os listados. A ordem de citação de autores listada no artigo foi aprovada por todos.

O autor citado no campo "Correspondência" será o único contato no processo editorial e o único responsável pela comunicação com os demais autores acerca do progresso de submissão e revisão do manuscrito e de sua aprovação final.

Além de sua publicação na *Revista Paulista de Reumatologia*, o(s) autor(es) autoriza(m) a publicação do presente artigo no site da Sociedade Paulista de Reumatologia, dispensando-a de qualquer tipo de remuneração ou contraprestação econômica pela divulgação do referido trabalho.

Data e assinatura.



ENCONTRO DE REUMATOLOGIA

Rio / São Paulo



VISANA

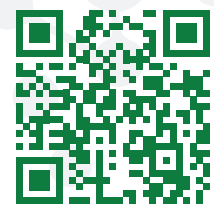
29, 30 E 31 DE JULHO 100% ONLINE

VENHA COM A GENTE NESSA VIBRANTE INTERAÇÃO À DISTÂNCIA!

Os últimos avanços da área explicados por especialistas nacionais e internacionais.

3 dias de muita discussão para você aprender, trocar experiências e confraternizar, afinal, mesmo à distância é possível estarmos cada vez mais próximos.

**PARTICIPE!
ESPERAMOS POR VOCÊ!**



Saiba mais em
encontroriosp2021.sbr.org.br



**SOCIEDADE
PAULISTA DE
REUMATOLOGIA**