



Nódulos reumatoides: avaliação comparativa da resposta terapêutica com triancinolona e fluoruracil intralesional *

Rheumatoid nodules: evaluation of the therapeutic response to intralesional fluorouracil and triamcinolone

Michelle dos Santos Diniz¹
Jackson Machado-Pinto³
Maria Carolina Barbosa Alvares⁵

Luiz Maurício Costa Almeida²
Marcos Felipe Fonseca Alves⁴

Resumo: Os nódulos reumatoides correspondem à manifestação extra-articular mais comum da artrite reumatoide, ocorrendo em cerca de 20-25% dos pacientes. A etiologia é desconhecida. Apesar de os nódulos poderem apresentar remissão espontânea durante o tratamento, eles, em geral, representam um desafio terapêutico. Apresenta-se um caso no qual se avaliou a resposta dos nódulos reumatoides por meio de ultrassonografia após infiltração de triancinolona e 5-fluoruracil.

Palavras-chave: Artrite reumatoide; Fluoruracil; Nódulo reumatoide; Triancinolona acetona

Abstract: Rheumatoid nodules are the most common extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis and are present in around 20-25% of patients. Their etiology is unknown and although the nodules may undergo spontaneous remission during the treatment of rheumatoid arthritis, they usually constitute a therapeutic challenge. The present paper describes a case in which the response of rheumatoid nodules was evaluated by ultrasound following infiltration of triamcinolone acetone and 5-fluorouracil.

Keywords: Arthritis, rheumatoid; Fluorouracil; Rheumatoid nodule; Triamcinolone acetone

Os nódulos reumatoides correspondem à manifestação extra-articular mais comum da artrite reumatoide, ocorrendo em cerca de 20-25% dos pacientes.¹⁻⁴ Clinicamente, apresentam-se como nódulos subcutâneos de 2mm a 5cm de tamanho, solitários ou múltiplos, localizados, principalmente, nas superfícies extensoras dos antebraços, nas articulações metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais.^{3,4} As lesões, em geral, são assintomáticas, mas podem complicar-se com infecção e ulceração.¹⁻⁴

Os nódulos podem apresentar remissão espontânea durante o tratamento da artrite reumatoide com drogas como colchicina, hidroxicloroquina e D-penicilamina.^{1,5} Há poucas opções terapêuticas, como

excisão cirúrgica e infiltração com corticoide; recentemente, descreveu-se resultado satisfatório com fluoruracil.^{1,2} Inibidores do fator de necrose tumoral não se mostraram eficazes.^{6,7} Há relatos de nodulose cutânea acelerada com infliximabe, de surgimento de nódulos durante o tratamento com etanerceptalém e de piora dos nódulos com metotrexate.^{5,8}

Este trabalho descreve o caso de um paciente de 58 anos, masculino, portador de artrite reumatoide. Em janeiro de 2008, nódulos dolorosos de consistência endurecida surgiram, inicialmente, na palma de sua mão direita e, posteriormente, sobre as articulações interfalangeanas de ambas as mãos, nos cotovelos e nas nádegas. O paciente está em uso de predni-

Recebido em 12.04.2010.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 17.11.2011.

* Trabalho realizado na Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

¹ Mestre em Saúde Pública; residente de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte – Belo Horizonte (MG), Brasil.

² Dermatologista; ex-Fellow na University of Colorado; preceptor da residência médica de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte; mestrando em Medicina pelo Instituto de Ensino e Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (IEP) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

³ Médico dermatologista; doutor em Medicina; mestre em Dermatologia; ex-Fellow da University of Colorado; chefe da residência médica em Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte e do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

⁴ Médico dermatologista em consultório particular – Belo Horizonte (MG), Brasil.

⁵ Médica ultrassonografista preceptora da residência médica de Radiologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte – Belo Horizonte (MG), Brasil.

sona (5mg/dia), meloxicam, cloroquina e ácido acetil salicílico. As doses das medicações não foram alteradas durante o tratamento dos nódulos.

O paciente apresentava fator reumatoide 1:40UI/ml, fator antinúcleo 1:80 padrão pontilhado fino, sorologias para HIV e sífilis negativas, bem como radiografia de tórax com alterações osteodegenerativas da coluna torácica sem alterações do parênquima pulmonar. Biópsia de nódulo realizada em março de 2008 sugeriu nódulo reumatoide.

Selecionaram-se para tratamento três nódulos reumatoides com objetivo de se avaliar a melhor resposta terapêutica: nódulo no quinto dedo da articulação interfalangeana proximal da mão direita (nódulo 1), nódulo na articulação interfalangeana do primeiro dedo da mão direita (nódulo 2) e nódulo no quarto

dedo da articulação interfalangeana proximal da mão esquerda (nódulo 3). O volume dos nódulos foi avaliado por ultrassom (Figura 1).

O nódulo 1 foi tratado com duas infiltrações de 2ml de triancinolona 20mg/ml, com intervalo mensal; o nódulo 2, com duas infiltrações de 2ml de fluoruracil 25mg/ml, também com intervalo mensal, e o nódulo 3 recebeu duas infiltrações de 2ml de lidocaína 2%, igualmente com intervalo mensal. Realizou-se ultrassonografia das lesões escolhidas para o tratamento antes da primeira infiltração (semana 0), um mês após a primeira infiltração (semana 4) e dois meses após a segunda infiltração (semana 12) para determinação da resposta terapêutica mediante a avaliação do volume das lesões. Todos os exames foram feitos pelo mesmo ultrassonografista.

O nódulo que recebeu as duas infiltrações de triancinolona 20mg/ml foi o que apresentou maior redução no volume (80%). O nódulo tratado com fluoruracil 25mg/ml mostrou uma redução inicial no volume de 30%, a qual, no fim das duas infiltrações, foi menos evidente, correspondendo, apenas, a uma redução de 10% no volume, o que pode ser atribuído à variabilidade própria do método de imagem. O nódulo tratado com lidocaína 2% apresentou uma redução final do volume da ordem de 24%, o que pode estar relacionado ao fato de o paciente ter apresentado drenagem de secreção desse nódulo entre a primeira e a segunda infiltrações, com consequente redução do seu volume (Gráfico 1). Quanto à tolerância, o paciente relatou leve desconforto durante a infiltração com fluoruracil e lidocaína, não tendo a mesma reação com a triancinolona.

Vários estudos já demonstraram que corticoides injetados nos nódulos causam maior redução do volume destes, em comparação com o uso de placebo.^{9,10} Baan, Haaggma e van de Laar (2005) demonstraram uma redução de 94% na mediana de volume dos nódulos no grupo tratado com triancinolona, enquanto o grupo em uso de placebo apresentou redução de 34%, o que também se aproxima da redução encontrada no nódulo do paciente que foi tratado com lidocaína 2% (24%).² Esses autores acreditam que o placebo poderia ter um efeito real na redução dos nódulos.

O fluoruracil é uma droga antimetabólica que bloqueia o ciclo celular por meio da inibição da timidilato sintetase de timidina, DNA e RNA. Ele inibe a proliferação de fibroblastos e a formação de colágeno *in vivo* e *in vitro*.¹ Já se mostrou eficaz e seguro no tratamento de queloides e cicatrizes hipertróficas. O efeito antiproliferativo estimulou o seu uso nos nódulos reumatoides por Amini, Baum e Weiss (2009), que observaram desaparecimento total dos nódulos, diferentemente do que ocorreu com os autores do pre-



FIGURA 1: Nódulos reumatoides ao ultrassom: nódulos hipoeecóicos periarticulares

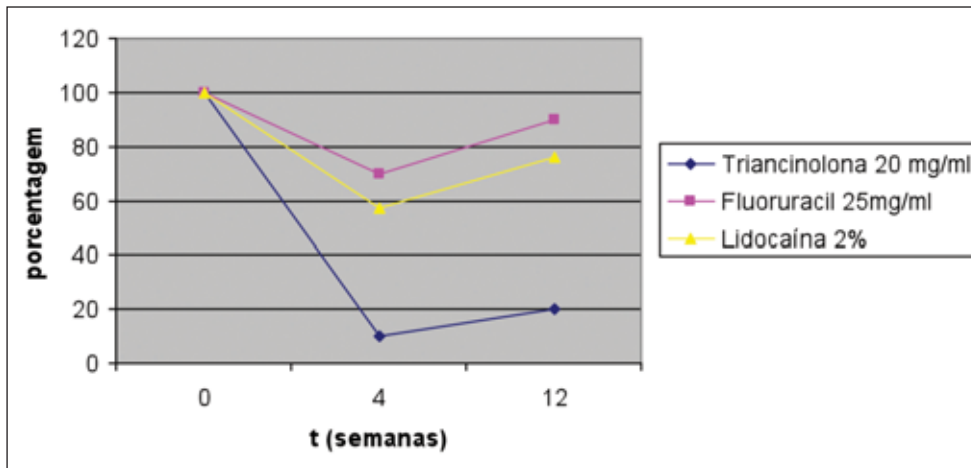


GRÁFICO 1: Volume dos nódulos expresso em porcentagem do volume inicial

sente estudo; isso pode estar relacionado ao corticoide utilizado por eles associado ao fluoruracil, que, mesmo em baixas concentrações, pode ter contribuído para a redução das lesões.¹ Esses autores justificam o uso do corticoide para evitar possível reação inflamatória que seria induzida pelo fluoruracil. No caso relatado, o fluoruracil foi utilizado de forma isolada e não se observou reação inflamatória local.

Os nódulos reumatoides podem ser medidos pela ultrassonografia e essa medida pode ser usada para o acompanhamento das lesões.⁹ A avaliação dos nódulos por esse método de imagem permite maior

acurácia na verificação do volume e da porcentagem de redução dos nódulos quando comparada à avaliação clínica, mas não se podem desprezar as limitações do método de imagem. Além disso, a localização diversa e os diferentes tamanhos das lesões podem ter comprometido a eficácia e a comparação dos resultados.

No caso em questão, a injeção de corticosteroides foi o tratamento que apresentou melhores resultados. São necessários mais estudos para que a real eficácia do fluoruracil possa ser avaliada no tratamento dos nódulos reumatoides. □

REFERÊNCIAS

1. Amini S, Baum B, Weiss E. A novel treatment for rheumatoid nodules (RN) with intralesional fluorouracil. *Int J Dermatol*. 2009;48:543-6.
2. Baan H, Haagsma CJ, van de Laar MAFJ. Corticosteroid injections reduce size of rheumatoid nodules. *Clin Rheumatol*. 2005;25:21-3.
3. Garcia-Patos V. Rheumatoid nodule. *Semin Cutan Med Surg*. 2007;26:100-7.
4. Sayah A, English JC 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:191-209.
5. Mackley CL, Ostrov BE, Ioffreda MD. Accelerated cutaneous nodulosis during infliximab therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2004;10:336-8.
6. Kaiser MJ, Bozonnat MC, Jorgensen C, Daurès JP, Sany J. Effect of etanercept on tenosynovitis and nodules in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:559-60.
7. Baeten D, De Keyser F, Veys EM, Theate Y, Houssiau FA, Durez P. Tumor necrosis factor independent disease mechanisms in rheumatoid arthritis: a histopathological study on the effect of infliximab on rheumatoid nodules. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:489-93.
8. Kekow J, Welte T, Kellner U, Pap T. Development of rheumatoid nodules during anti-tumor necrosis factor alpha therapy with etanercept. *Arthritis Rheum*. 2002;46:843-4.
9. Nalbant S, Corominas H, Hsu B, Chen LX, Schumacher HR, Kitumnuaypong T. Ultrasonography for assessment of subcutaneous nodules. *J Rheumatol*. 2003;30:1191-5.
10. Ching DWT, Petrie JP, Klemp P, Jones JG. Injection therapy of superficial rheumatoid nodules. *Rheumatology*. 1992;31:775-7.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Michelle dos Santos Diniz
Rua Padre Rolim 769, Salas 1002/1003.
Santa Efigênia,
CEP: 30130090 - Belo Horizonte, Minas Gerais
E-mail: michellesdmi@yahoo.com.br

Como citar este artigo/How to cite this article: Diniz MS, Almeida LMC, Pinto JM, Fonseca Alves MF, Alvares MCB. Nódulos reumatoides: avaliação comparativa da resposta terapêutica com triancinolona e fluoracil intralesional. *An Bras Dermatol*. 2011;86(6):1236-8.