



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Diretrizes de conduta e tratamento de síndromes febris periódicas associadas à criopirina (criopirinopatias – CAPS)



Maria Teresa R.A. Terreri^{a,*}, Wanderley Marques Bernardo^b, Claudio Arnaldo Len^a, Clovis Artur Almeida da Silva^c, Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães^d, Silvana B. Sacchetti^e, Virgínia Paes Leme Ferriani^f, Daniela Gerent Petry Piotto^a, André de Souza Cavalcanti^g, Ana Júlia Pantoja de Moraes^h, Flavio Roberto Sztajn bokⁱ, Sheila Knupp Feitosa de Oliveira^j, Lucia Maria Arruda Campos^c, Marcia Bandeira^k, Flávia Patricia Sena Teixeira Santos^l e Claudia Saad Magalhães^m

^a Setor de Reumatologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

^b Centro de Desenvolvimento de Educação Médica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^c Unidade de Reumatologia Pediátrica, Instituto da Criança, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^d Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB), Brasília, DF, Brasil

^e Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^f Serviço de Imunologia, Alergia e Reumatologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^g Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^h Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

ⁱ Serviço de Reumatologia, Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^j Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Serviço de Reumatologia Pediátrica, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^k Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil

^l Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^m Unidade de Reumatologia Pediátrica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Botucatu, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 6 de julho de 2015

Aceito em 30 de agosto de 2015

On-line em 9 de outubro de 2015

Palavras-chave:

Síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio

Síndrome de Muckle-Wells

R E S U M O

Objetivo: Estabelecer diretrizes baseadas em evidências científicas para manejo das síndromes periódicas associadas à criopirina (criopirinopatias – Caps).

Descrição do método de coleta de evidência: A diretriz foi elaborada a partir de quatro questões clínicas que foram estruturadas por meio do PICO (Paciente, Intervenção ou Indicador, Comparação e Outcome), com busca nas principais bases primárias de informação científica. Após definir os estudos potenciais para sustento das recomendações, esses foram graduados pela força da evidência e pelo grau de recomendação.

Resultado: Foram recuperados, e avaliados pelo título e resumo, 1.215 artigos e selecionados 42 trabalhos para sustentar as recomendações.

* Autor para correspondência.

E-mail: teterreri@terra.com.br (M.T.R.A. Terreri).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.08.007>

0482-5004/© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Síndrome neurológica cutânea e articular crônica infantil
Síndromes autoinflamatórias
Diretrizes

Recomendações: 1. O diagnóstico de Caps é baseado na anamnese e nas manifestações clínicas e posteriormente confirmado por estudo genético. Pode se manifestar sob três fenótipos: FCAS (forma leve), MWS (forma intermediária) e Cinca (forma grave). Avaliações neurológica, oftalmológica, otorrinolaringológica e radiológica podem ser de grande valia na distinção entre as síndromes; 2. O diagnóstico genético com análise do gene NLRP3 deve ser conduzido nos casos suspeitos de Caps, isto é, indivíduos que apresentam, antes dos 20 anos, episódios recorrentes de inflamação expressa por urticária e febre moderada; 3. As alterações laboratoriais incluem leucocitose e elevação nos níveis séricos de proteínas inflamatórias; 4. Terapias alvo dirigidas contra a interleucina 1 levam a rápida remissão dos sintomas na maioria dos pacientes. Contudo, existem limitações importantes em relação à segurança em longo prazo. Nenhuma das três medicações anti-IL1 β evita progressão das lesões ósseas.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes Cryopyrin-associated periodic syndromes (cryopyrinopathies – CAPS)

A B S T R A C T

Keywords:

Familiar cold autoinflammatory syndrome
Muckle-Wells syndrome
Chronic infantile neurologic Cutaneous and articular syndrome
Autoinflammatory syndromes
Guidelines

Objective: To establish guidelines based on scientific evidences for the management of cryopyrin associated periodic syndromes.

Description of the evidence collection method: The Guideline was prepared from 4 clinical questions that were structured through PICO (Patient, Intervention or indicator, Comparison and Outcome), to search in key primary scientific information databases. After defining the potential studies to support the recommendations, these were graduated considering their strength of evidence and grade of recommendation.

Results: 1215 articles were retrieved and evaluated by title and abstract; from these, 42 articles were selected to support the recommendations.

Recommendations: 1. The diagnosis of Caps is based on clinical history and clinical manifestations, and later confirmed by genetic study. Caps may manifest itself in three phenotypes: FCAS (mild form), MWS (intermediate form) and Cinca (severe form). Neurological, ophthalmic, otorhinolaryngological and radiological assessments may be highly valuable in distinguishing between syndromes; 2. The genetic diagnosis with NLRP3 gene analysis must be conducted in suspected cases of Caps, i.e., individuals presenting before 20 years of age, recurrent episodes of inflammation expressed by a mild fever and urticaria; 3. Laboratory abnormalities include leukocytosis and elevated serum levels of inflammatory proteins; 4. Targeted therapies directed against interleukin-1 lead to rapid remission of symptoms in most patients. However, there are important limitations on the long-term safety. None of the three anti-IL-1 β inhibitors prevents progression of bone lesions.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Descrição do método de coleta de evidência

A diretriz foi elaborada a partir de quatro questões clínicas relevantes e relacionadas ao manejo das síndromes periódicas associadas à criopirina (criopirinopatias). As questões foram estruturadas por meio do PICO (Paciente, Intervenção ou Indicador, Comparação e Outcome) e permitiram gerar estratégias de busca da evidência (descritas após cada questão, com o número de trabalhos recuperados) nas principais bases primárias de informação científica (Medline/Pubmed, Embase, Lilacs/Scielo, Cochrane Library). A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica com os instrumentos (escores) discriminatórios Jadad e Grade para ensaios clínicos randomizados e New Castle Ottawa Scale para estudos observacionais. Após definir os estudos potenciais

para sustento das recomendações, esses foram graduados pela força da evidência e pelo grau de recomendação segundo a classificação de Oxford (disponível em www.cebm.net), incluindo a evidência disponível de maior força.

Sumário dos graus de recomendação e força de evidência

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivo

Estabelecer diretrizes baseadas em evidências científicas para manejo das síndromes periódicas associadas à criopirina (criopirinopatias).

Introdução

As síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS) compreendem um grupo específico e raro de doenças autoinflamatórias monogênicas que são incluídas nas síndromes febris periódicas hereditárias causadas por defeito na regulação de citocinas inflamatórias, principalmente a interleucina 1- β (IL1- β). Incluem a síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio (FCAS); síndrome de Muckle-Wells (MWS) e síndrome neurológica, cutânea e articular crônica infantil (Cinca), também conhecida como doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID).

1. Quando devemos suspeitar de que um indivíduo é portador da síndrome periódica associada à criopirina?

Estratégia

Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes OR Urticarias, Familial Cold OR Familial Cold Autoinflammatory Syndrome 1 OR Muckle-Wells Syndrome OR Chronic Neurologic Cutaneous and Articular Syndrome OR NOMID OR Prieur-Griscelli Syndromes OR Cryopyrinopathy OR UDA Syndromes OR Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, and Articular Syndrome OR Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease AND Signs and Symptoms. N = 543.

As síndromes periódicas associadas à criopirina (Caps) são doenças autoinflamatórias caracterizadas por episódios recorrentes de inflamação sistêmica, que envolvem inúmeros tecidos, incluindo articulações, pele, sistema nervoso central (SNC), olhos e ouvidos. Ao contrário do que ocorre com as doenças autoimunes, as Caps não estão associadas a resposta imune de autoanticorpos ou de células T antígeno-específico, mas sim a disfunção do sistema imune inato, que não é específico, não necessita de sensibilização inicial por antígeno¹ (D).

Síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio, síndrome de Muckle-Wells e síndrome neurológica, cutânea e articular crônica infantil foram originariamente descritas como entidades clínicas distintas, apesar do fato de ocorrer sobreposição dos seus sintomas e sinais² (D). Os pacientes muitas vezes apresentam-se com episódios recorrentes de febre e erupção cutânea pseudourticariforme, como também com inflamação de tecidos como articulações, cérebro, ouvidos e olhos. Na realidade, essas três síndromes existem em uma progressão de gravidade e a síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio é a condição menos grave; a Cinca é a mais grave e a MWS tem fenótipo intermediário de gravidade. A erupção cutânea, sinal presente em todas as três doenças, é geralmente a primeira manifestação a se desenvolver após o nascimento ou na primeira infância. Ela apresenta caráter migratório, urticariforme, maculopapular e é geralmente associada ao prurido^{2,3} (D).

A síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio (FCAS), ou urticária induzida pelo frio, é a forma mais leve das Caps e apresenta caráter autossômico dominante. É caracterizada por episódios recorrentes e autolimitados de febre baixa, erupção cutânea e artralgia, precipitadas pela exposição a mudanças ambientais caracterizadas por baixas temperaturas (por exemplo exposição ao vento, abertura da porta da geladeira). Isso diferencia da urticária induzida pelo frio, na qual o contato com superfícies frias é o desencadeante. Outros sintomas relacionados incluem conjuntivite, mialgia, sudorese, sonolência, cefaleia e náuseas⁴ (C). Os sintomas iniciam normalmente poucas horas após exposição às baixas temperaturas e a duração dos ataques é geralmente curta⁵ (C). Embora casos tardios de amiloidose renal já tenham sido relatados em membros de família afetada por FCAS, surdez e amiloidose não são usualmente observadas nessa síndrome, em contraposição a MWS e Cinca⁶ (C).

A síndrome de Muckle-Wells (MWS) caracteriza-se por episódios de urticária, surdez e amiloidose renal⁷ (C). Episódios recorrentes de febre e rash cutâneo associados a manifestações articulares e oculares são descritos, apesar de a febre nem sempre estar presente⁸ (C). O curso da doença é variável, desde ataques recorrentes a sintomas permanentes⁹ (C). Como ocorre na FCAS, conjuntivite está frequentemente presente. Comprometimento neurológico não é frequentemente descrito, embora cefaleia e papiledema tenham sido relatados em alguns casos. Amiloidose é a complicação mais grave, desenvolve-se na vida adulta em cerca de 30% dos casos⁸ (C). Perda auditiva neurosensorial é observada em 70% dos casos¹⁰ (D).

A síndrome neurológica, cutânea e articular crônica infantil (Cinca), também conhecida como doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (Nomid), encontra-se associada ao fenótipo mais grave desse espectro de doenças¹¹ (C). Os primeiros sintomas de Cinca ocorrem ainda nas primeiras semanas de vida ou na primeira infância¹² (C). A febre pode ser intermitente, leve e estar em alguns casos até mesmo ausente. A erupção cutânea é variável entre os indivíduos e de acordo com a atividade da doença. Comprometimento dos ossos e articulações também varia em gravidade: em aproximadamente dois terços dos pacientes, manifestações articulares, principalmente de grandes articulações, limitam-se a artralgia e edema transitório. No entanto, em um terço dos pacientes pode ocorrer artropatia incapacitante¹² (C). Pacientes com Cinca/Nomid também podem apresentar crescimento excessivo da cartilagem epimetáfisária, particularmente de ossos longos, o que eventualmente causa deformidades e leva a discrepância no comprimento de membros, contraturas articulares e artropatia degenerativa^{13,14} (C). Anormalidades do SNC estão presentes em quase todos os pacientes e são causadas por meningite asséptica crônica por infiltração leucocitária¹² (C). Cefaleia, convulsões, retardo mental, espasticidade de membros inferiores e papiledema são frequentemente observados como consequência do aumento da pressão intracraniana. Comprometimento ocular com identificação de uveíte anterior ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes e uveíte posterior em 20%. Atrofia óptica pode também se desenvolver e as manifestações oculares podem evoluir para cegueira^{15,16} (C). Surdez neurosensorial também pode ser evidenciada.

Recomendação

O diagnóstico das Caps é baseado na anamnese e nas manifestações clínicas e posteriormente confirmado por estudo genético. Pode se manifestar sob três fenótipos, não existe demarcação fixa entre eles: FCAS (forma leve), MWS (forma intermediária) e Cinca (forma grave)¹⁷ (C). A distinção entre essas criopirinopatias pode ser difícil, uma vez que apresentam sintomas em comum. Avaliações neurológica, oftalmológica, otorrinolaringológica e radiológica podem ser de grande valia na distinção entre as síndromes.

2. Como se faz o diagnóstico genético da síndrome periódica associada à criopirina?

Estratégia

Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes OR Urticarias, Familial Cold OR Familial Cold Autoinflammatory Syndrome 1 OR Muckle-Wells Syndrome OR Chronic Neurologic Cutaneous and Articular Syndrome OR IOMID OR Prieur-Griselli Syndromes OR Cryopyrinopathy OR UDA Syndromes OR Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, and Articular Syndrome OR Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease AND Medical Genetics[filter]. N = 270.

As síndromes periódicas associadas à criopirina são causadas por mutações (padrão autossômico dominante ou mutações *de novo*) no gene CIAS1 - *cold-induced autoinflammatory syndrome 1*, também conhecido como NLRP3 ou NALP3 (NACHT, *nucleotide binding oligomerization domain, leucine rich-repeat family, pyrin domains containing protein 3*), localizado no cromossomo 1q44. O mecanismo pelo qual as mutações no gene CIAS1 causam doenças inflamatórias ainda não é totalmente compreendido, contudo estudos *in vitro* sugerem que essas mutações apresentam efeito de ganho de função, provavelmente por meio da perda de mecanismos reguladores associados com a ativação¹⁸ (D). O banco de dados *online* conhecido como *Infervers*, dedicado às doenças hereditárias autoinflamatórias, descreve, até o momento, mais de 170 mutações relacionadas à Caps¹⁹ (D).

Esse gene codifica a proteína criopirina, pertencente a uma família de proteínas chamadas de domínio de ligação a nucleotídeos e repetições ricas em leucina (NLR), expressas predominantemente em leucócitos de sangue periférico^{10,20} (D). A criopirina encontra-se relacionada à regulação da caspase-1 e sua concentração alterada causa a superexpressão da IL-1 <beta> cuja produção elevada desencadeia episódios recorrentes de inflamação sistêmica. A criopirina também está envolvida na regulação da via da apoptose e da ativação do fator nuclear kappa B, apesar de evidências conflitantes a respeito da ativação desse fator^{21,22} (D). Mutações diferentes no gene CIAS1 têm sido associadas à Caps e que algumas dessas mutações encontram-se exclusivamente relacionadas a uma das síndromes (FCAS, MWS e/ou Cinca/Nomid)²³ (D). É reconhecido ainda que em cerca de 50% dos pacientes com diagnóstico de Cinca/Nomid e ao redor de 25 a 33% dos pacientes com MWS mutações no NLRP3 não são identificadas²⁴ (C).

Como é uma doença genética que segue padrão autossômico dominante, os indivíduos com Caps geralmente têm um dos pais afetados pela doença e apresentam 50% de

probabilidade de ter prole afetada²⁵ (D). Os pacientes com Cinca/Nomid geralmente são acometidos por mutações *de novo*, sem história familiar para Caps.

Recomendação

O diagnóstico genético com análise do gene NLRP3 deve ser conduzido nos casos suspeitos de Caps, isto é, indivíduos que apresentam, antes dos 20 anos, episódios recorrentes de inflamação expressa por urticária e febre moderada. Deve-se deixar claro, no entanto, que significativo número de indivíduos clinicamente diagnosticados como portadores de criopirinopatia não apresentam de fato mutações associadas à doença.

3. Quais exames devem ser solicitados além dos testes genéticos para a avaliação de pacientes com síndrome periódica associada à criopirina?

Estratégia

Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes OR Urticarias, Familial Cold OR Familial Cold Autoinflammatory Syndrome 1 OR Muckle-Wells Syndrome OR Chronic Neurologic Cutaneous and Articular Syndrome OR IOMID OR Prieur-Griselli Syndromes OR Cryopyrinopathy OR UDA Syndromes OR Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, and Articular Syndrome OR Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease AND Diagnosis/Broad[filter]. N = 203.

Níveis séricos de proteínas de fase aguda como proteína C reativa (PCR) e proteína sérica amiloide A (SAA) normalmente encontram-se elevados, apesar da ausência de sinais cutâneos, e devem ser monitorados^{26,27} (D). Neutrofilia é também observada. Pesquisa de função renal e solicitação de proteínaúria devem ser feitas, uma vez que evolução para síndrome nefrótica e insuficiência renal reflete a complicação tardia da amiloidose sistêmica.

Exame do líquido cefalorraquidiano pode ser conduzido nos casos suspeitos de Cinca/Nomid e MWS. Elevado número de polimorfonucleares, concentração elevada de proteína e aumento na pressão intracraniana podem ser encontrados²⁷ (D)²⁸ (C). Exames de imagem como tomografia computadorizada de crânio ou ressonância magnética do cérebro devem ser solicitados para corroborar o diagnóstico. Esses exames podem identificar dilatação ventricular com sulco proeminente e atrofia central²⁹ (C). A solicitação de radiografia simples pode identificar comprometimento ósseo e articular por meio da demonstração de osteopatia metafiseal e comprometimento da placa de crescimento³⁰ (C). Audiometria é importante para diagnóstico precoce e seguimento da surdez neurossensorial, assim como a avaliação oftalmológica.

Recomendação

As alterações laboratoriais são as mesmas observadas para outras doenças autoinflamatórias, incluindo leucitose e elevação nos níveis séricos de proteínas inflamatórias, e devem ser monitoradas. Exames de imagem podem ser de grande valia na distinção entre as síndromes, bem como avaliação por oftalmologista e por otorrinolaringologista.

A raridade das síndromes periódicas associadas à criopirina e a sobreposição de sintomas com outras condições muitas vezes resultam em atraso no diagnóstico. Em virtude dos diferentes fenótipos relacionados às CAPS, revisão dos sintomas clínicos se faz necessária, bem como combinação de procedimentos diagnósticos.

4. Qual o papel dos medicamentos biológicos no tratamento da síndrome periódica associada à criopirina?

Estratégia

Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes OR Urticarias, Familial Cold OR Familial Cold Autoinflammatory Syndrome 1 OR Muckle-Wells Syndrome OR Chronic Neurologic Cutaneous and Articular Syndrome OR IOMID OR Prieur-Griscelli Syndromes OR Cryopyrinopathy OR UDA Syndromes OR Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, and Articular Syndrome OR Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease AND Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein OR Anakinra OR Urine-Derived IL1 Inhibitor OR IL1 Inhibitor, Urine-Derived OR Urine Derived IL1 Inhibitor OR IL1 Febrile Inhibitor OR Febrile Inhibitor, IL1 OR infliximab OR etanercept OR adalimumab OR golimumab OR certolizumab OR Tumor Necrosis Factor alpha OR Cachectin-Tumor Necrosis Factor OR Cachectin Tumor Necrosis Factor OR TNFalpha OR TNF-alpha OR Tumor Necrosis Factor OR Tumor Necrosis Factor Ligand Superfamily Member 2. N = 199.

Antagonista do receptor de IL-1

A proposta de uso de medicamentos que têm por alvo o bloqueio da via de ativação de citocinas inflamatórias é baseada na identificação de defeitos na regulação dessas citocinas, nas quais níveis séricos significativamente elevados são observados. Três tipos diferentes de antagonista do receptor de IL-1 encontram-se disponíveis: análogo não glicosilado recombinante humano do antagonista do receptor da IL-1 - (rhIL-1Ra) (anakinra); proteína de fusão composta pelo receptor do tipo I da IL-1 e pela proteína acessória do receptor da IL-1 e pela fração Fc da IgG1 humana (rilonacepte) e anticorpo monoclonal humano contra a IL-1 β (canaquinumabe)³¹ (D).

1 - Anakinra (análogo não glicosilado recombinante humano do antagonista do receptor da IL-1)

O mecanismo de ação da anakinra ocorre por meio da inibição competitiva da ligação de IL- α e IL-1 β ao seu receptor³² (D). O primeiro estudo sobre o uso da anakinra em pacientes com Caps foi um relato de caso de dois pacientes com diagnóstico de MWS que apresentavam como característica clínica febre, rash cutâneo, conjuntivite e níveis séricos aumentados de proteína sérica amiloide A³³ (C). Neste estudo, o tratamento com anakinra (dose de 100 mg/dia) proporcionou melhoria nos sintomas inflamatórios horas após a administração do medicamento e ambos os pacientes apresentaram redução nos níveis séricos de proteína sérica amiloide A. Essa resposta mostrou-se sustentável pelo período de seguimento de seis meses em ambos os pacientes com redução substancial nos níveis de proteína inflamatória³³ (C).

Em estudo prospectivo, uma análise foi conduzida em 18 pacientes (idade variou de quatro a 32 anos) com diagnóstico de Cinca, no qual todos deveriam apresentar pelo menos

dois dos seguintes sintomas: rash cutâneo, comprometimento do sistema nervoso central, expresso por perda auditiva, e papiledema e osteopatia identificada por crescimento excessivo da patela ou epífise. Nesse estudo, identificou-se que o tratamento com anakinra (dose de 1,0 mg/Kg), associou-se ao desaparecimento do rash cutâneo e conjuntivite três dias após administração do medicamento³⁴ (C). Níveis séricos de proteínas inflamatórias (proteína sérica amiloide A e proteína C reativa), bem como velocidade de hemossedimentação, apresentaram redução um mês após o início do tratamento e mantiveram níveis reduzidos na avaliação do sexto mês³⁴ (C). Oito pacientes apresentaram remissão dos sintomas inflamatórios no terceiro mês de seguimento e o restante (n = 10) apresentou remissão no sexto mês. Com relação aos eventos adversos, os mais comumente relatados foram reações no local da aplicação e infecção do trato respiratório superior³⁴ (C).

Estudo retrospectivo que analisou pacientes com Caps identificou que 15 indivíduos tratados com anakinra apresentaram remissão completa na atividade da doença dentro de 12 horas após a administração do medicamento³⁵ (C). Nesse estudo foi possível constatar também que níveis séricos de proteína C reativa e proteína sérica amiloide A retornaram aos níveis normais após uma semana do início do tratamento³⁵ (C). Outro estudo que analisou qualidade de vida de crianças com diagnóstico de CAPS demonstrou que o uso da anakinra por período médio de 37,5 meses produziu melhoria significativa na qualidade de vida global analisada por meio do questionário CHQ-PF 50 - Child Health Questionnaire³⁶ (C).

2 - Rilonacepte (proteína de fusão composta pelo receptor do tipo I da IL-1 e pela proteína acessória do receptor da IL-1 e pela fração Fc da IgG1 humana)

O rilonacepte é uma proteína de fusão dimérica que consiste no domínio extracelular do receptor de interleucina 1 e domínio Fc de IgG1 humana que se liga e neutraliza a IL-1. Foi o primeiro medicamento aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) para tratamento das Caps, especificamente voltado para a FCAS e MWS. Análise dos resultados de 47 pacientes com diagnóstico de FCAS e MWS recrutados em dois estudos consecutivos fase III foi conduzida em 2008. O primeiro estudo, randomizado duplo-cego com seguimento de seis semanas, comparou a administração de injeções subcutâneas semanais de rilonacepte na dose de 160 mg/semana versus placebo. O segundo estudo foi constituído por duas partes: parte A - nove semanas de tratamento em fase aberta com rilonacepte; e parte B - nove semanas de estudo randomizado, duplo-cego de retirada do tratamento controlado por placebo. Nesse estudo, foi possível demonstrar que a administração do rilonacepte associou-se à melhoria na atividade da doença dentro de alguns dias do início da terapia (melhoria de 84% no escore de sintomas no grupo tratado versus 13% no grupo placebo)³⁷ (A). Identificou-se ainda redução nos níveis séricos de proteína C reativa e proteína sérica amiloide A em comparação com os níveis basais³⁷ (A). Extensão dessa análise, com período de seguimento de 96 semanas, demonstrou persistência na melhoria dos sinais e sintomas, bem como manutenção de níveis séricos reduzidos de proteínas inflamatórias³⁸ (B). Com relação aos eventos adversos, os mais frequentemente relatados foram reação no local da aplicação do medicamento, infecção do trato respiratório superior, cefaleia e diarreia³⁷ (A)³⁸ (B).

3 - Canaquinumabe (anticorpo monoclonal humano contra a IL-1 β)

O canaquinumabe, aprovado em 2009 pelo FDA, é dirigido para o tratamento de crianças com idade superior a quatro anos e adultos com diagnóstico de FCAS e MWS. Trata-se de anticorpo monoclonal humano anti-IL-1 β que se liga com elevada afinidade a IL-1 β humana, bloqueia sua interação com os receptores e neutraliza, por conseguinte, sua atividade.

O primeiro ensaio clínico randomizado que analisou o uso do canaquinumabe em pacientes com diagnóstico de Caps foi concluído em 2008 e foi constituído por três partes. Na fase 1, 35 pacientes receberam 150 mg de canaquinumabe. Aqueles com resposta completa ao tratamento entraram na fase 2 e foram aleatoriamente designados para tratamento ou não com canaquinumabe a cada oito semanas por até 24 semanas. Após a conclusão da fase 2 ou no momento da recidiva procedeu-se à fase 3, na qual os indivíduos receberam, pelo menos, mais duas doses de canaquinumabe³⁹ (A). Esse estudo demonstrou na fase 1 (*open-label*) resposta completa no que diz respeito à melhoria dos sintomas da doença em 97% dos pacientes (34/35). Durante a fase 2 do estudo (duplo-cego), todos os 15 pacientes randomizados para tratamento com canaquinumabe mantiveram-se em remissão da doença em contraste com 81% (15/16) dos pacientes randomizados para o placebo que apresentaram doença ativa (inclusive com níveis séricos elevados de proteína C reativa e proteína sérica amiloide A). No fim dessa fase, 52% dos pacientes tratados com canaquinumabe reportaram remissão de sintomas em comparação com nenhum paciente do grupo placebo. Identificou-se ainda que 75% dos pacientes não tratados permaneciam com sintomas de leve a moderada intensidade em comparação com nenhum paciente tratado com canaquinumabe³⁹ (A). Nesse estudo, o uso do canaquinumabe foi bem tolerado, apenas dois pacientes relataram eventos adversos sérios, que incluíram episódio de vertigem seguida de glaucoma de ângulo fechado relacionado às complicações da Caps e infecção do trato urinário inferior e sepse. Os eventos adversos mais comumente relatados entre aqueles que receberam o medicamento foram faringite, rinite, náusea, diarreia e vertigem. A maioria dos pacientes não relatou reações no local da injeção³⁹ (A).

Em convergência com os achados anteriormente descritos, estudo multicêntrico fase III *open-label* também associou o uso do canaquinumabe à melhoria dos sintomas e supressão da inflamação sistêmica com normalização dos níveis séricos de proteína C reativa e proteína amiloide A⁴⁰ (B). Esse estudo teve por objetivo a análise dos efeitos, em longo prazo, do uso do canaquinumabe (dose de 150 mg ou 2,0 mg/Kg a cada oito semanas por mais de dois anos) em pacientes com Caps sem tratamento prévio ou que já haviam sido tratados em estudos anteriores⁴⁰ (B). A resposta completa, obtida por meio de escores de avaliação da atividade da doença, foi obtida em 78% (85/109) pacientes virgens de tratamento. Eventos adversos foram considerados leves a moderados; a maioria dos pacientes (92%) relatou não ter reações no local da injeção⁴⁰ (B).

Recomendação

Terapias alvo dirigidas contra citocinas inflamatórias, no caso a interleucina 1, encontram-se associadas a rápida remissão dos sintomas na maioria dos pacientes com diagnóstico de

Caps. O uso do rilonacepte por pacientes com diagnóstico de FCAS e MWS demonstrou, no período de seguimento de seis a 96 semanas, melhoria na atividade da doença, bem como redução nos níveis séricos de proteínas inflamatórias (proteína C reativa e proteína sérica amiloide A). O uso do canaquinumabe também demonstrou redução na ocorrência das manifestações clínicas. Contudo, existem limitações importantes a respeito do uso desses medicamentos, principalmente em relação ao curto período de seguimento, pequeno número de pacientes avaliados, viés intrínseco quando da avaliação de doenças raras e à comparação da eficácia do tratamento com placebo, parâmetros que impedem avaliação mais robusta da efetividade dos medicamentos, assim como em relação à segurança quando se consideram seus potenciais riscos em longo prazo. Existem dois ensaios na literatura que demonstraram eficácia sustentada com o uso de anakinra.^{41,42} Ainda não é claro se o rilonacepte ou canaquinumabe oferece opção terapêutica para tratamento da meningite asséptica, comprometimento ocular ou perda auditiva. Nenhuma das três medicações anti-IL1 β evita progressão das lesões ósseas.⁴¹ Mundialmente o alto custo desses medicamentos, que são usados cronicamente em todos os pacientes, ainda é o principal limitante para o uso desses agentes biológicos na prática clínica do reumatologista pediátrico. Geralmente há necessidade de elevação das doses ou mesmo mudança de imunobiológico durante o seguimento dos pacientes. É importante salientar que há ausência de estudos comparativos diretos entre os três diferentes tipos de antagonista do receptor de IL-1 disponíveis, o que leva à impossibilidade de indicação preferencial de um ou outro medicamento baseado em evidência.

Conflitos de interesse

Maria Teresa R.A. Terreri e Flavio Roberto Sztajn bok são palestrantes da Novartis. Clovis Artur Almeida da Silva tem conflitos de interesse com o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq 302724/2011-7), Federico Foundation e Núcleo de Apoio à Pesquisa Saúde da Criança e do Adolescente da USP (NAP-CriAd). Os outros autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Federici S, Caorsi R, Gattorno M. The autoinflammatory diseases. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13602. PMID: 22714396.
2. Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, Caorsi R, Brisca G, Malattia C, Martini A. Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood. *J Clin Immunol*. 2008;28 Suppl 1:S73-83. PMID: 18368292.
3. Stankovic K, Grateau G. Auto inflammatory syndromes: diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine*. 2007;74(6):544-50. PMID: 17950649.
4. Johnstone RF, Dolen WK, Hoffman HM. A large kindred with familial cold autoinflammatory syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(2):233-7. PMID: 12602672.
5. Wanderer AA, Hoffman HM. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(2):259-86, vii. PMID: 15120151.

6. Stych B, Dobrovolsky D. Familial cold auto-inflammatory syndrome (FCAS): characterization of symptomatology and impact on patients' lives. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(6):1577-82. PMID: 18423104.
7. Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q J Med.* 1962;31:235-48. PMID: 14476827.
8. Watts RA, Nicholls A, Scott DG. The arthropathy of the Muckle-Wells syndrome. *Br J Rheumatol.* 1994;33(12):1184-7. PMID: 8000753.
9. Nazzari G, Desirello G, Crovato F. Recurrent urticarial skin eruption since infancy. Muckle-Wells syndrome (MWS). *Arch Dermatol.* 1995;131(1):81-2, 84-5. PMID: 7826101.
10. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet.* 2001;29(3):301-5. PMID: 11687797.
11. Hashkes PJ, Lovell DJ. Recognition of infantile-onset multisystem inflammatory disease as a unique entity. *J Pediatr.* 1997;130(4):513-5. PMID: 9108844.
12. de Boeck H, Scheerlinck T, Otten J. The Cinca syndrome: a rare cause of chronic arthritis and multisystem inflammatory disorders. *Acta Orthop Belg.* 2000;66(5):433-7. PMID: 11196366.
13. Kaufman RA, Lovell DJ. Infantile-onset multisystem inflammatory disease: radiologic findings. *Radiology.* 1986;160(3):741-6. PMID: 3737913.
14. Caroli F, Pontillo A, D'Ossualdo A, Travan L, Ceccherini I, Crovella S, et al. Clinical and genetic characterization of Italian patients affected by Cinca syndrome. *Rheumatology.* 2007;46:473-8. PMID: 16920754.
15. Adán A, Solé M, Corcostegui B, Navarro R, Burés A. Cytological vitreous findings in a patient with infantile neurological cutaneous and articular (CINCA) syndrome. *BMJ Case Rep.* 2009. PMID: 21686518. Publicado online 2 fevereiro de 2009.
16. Dollfus H, Häfner R, Hofmann HM, Russo RA, Denda L, Gonzales LD, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease syndrome: ocular manifestations in a recently recognized chronic inflammatory disease of childhood. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(10):1386-92. PMID: 11030821.
17. Hentgen V, Despert V, Leprêtre AC, Cuisset L, Chevrant-Breton J, Jégo P, et al. Intrafamilial variable phenotypic expression of a CIAS1 mutation: from Muckle-Wells to chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome. *J Rheumatol.* 2005;32(4):747-51. PMID: 15801036.
18. Dowds TA, Masumoto J, Zhu L, Inohara N, Núñez G. Cryopyrin-induced interleukin 1 beta secretion in monocytic cells: enhanced activity of disease-associated mutants and requirement for ASC. *J Biol Chem.* 2004;279(21):21924-8. PMID: 15020601.
19. Touitou I. Infefers: an online database for autoinflammatory mutations. Novembro 2014. [homepage] <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infefers/>.
20. Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM. Caterpillars, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(3):183-95. Review. PMID: 16498449.
21. Mariathasan S, Weiss DS, Newton K, McBride J, O'Rourke K, Roose-Girma M, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature.* 2006;440(7081):228-32. PMID: 16407890.
22. Manji GA, Wang L, Geddes BJ, Brown M, Merriam S, Al-Garawi A, et al. PYPAF1, a PYRIN-containing Apaf1-like protein that assembles with ASC and regulates activation of NF-kappa B. *J Biol Chem.* 2002;277(13):11570-5. PMID: 11786556.
23. Neven B, Callebaut I, Prieur AM, Feldmann J, Bodemer C, Lepore L, et al. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders Cinca/Nomid, MWS, and FCU. *Blood.* 2004;103(7):2809-15. PMID: 14630794.
24. Aksentjevich I, Putnam C, Remmers EF, Mueller JL, Le J, Kolodner RD, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1273-85. PMID: 17393462.
25. Cuisset L, Jeru I, Dumont B, Fabre A, Cochet E, Le Bozec J, et al. French Caps study group. Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):495-9. PMID: 21109514.
26. Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(2):263-76. Review. PMID: 24974062.
27. Yu JR, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndrome: an update on diagnosis and treatment response. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(1):12-20. PMID: 21104172.
28. Serrano M, Ormazábal A, Antón J, Aróstegui JI, García-Cazorla A. Cerebrospinal fluid neopterin and cryopyrin-associated periodic syndrome. *Pediatr Neurol.* 2009;41(6):448-50. PMID: 19931168.
29. Dutra LA, Jesus AA, Vasconcellos M, Silva CA, Oliveira JB, Terreri MT, et al. Cryopyrin associated periodic syndrome with neurological involvement in a 50-year-old patient. *Eur J Neurol.* 2014;21(3):e27-8. PMID: 24517880.
30. Zaki FM, Sridharan R, Pei TS, Ibrahim S, Ping TS. NOMID: the radiographic and MRI features and review of literature. *J Radiol Case Rep.* 2012;6(3):1-8. Review. PMID: 22690285.
31. Caorsi R, Federici S, Gattorno M. Biologic drugs in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev.* 2012;12(1):81-6. Review. PMID: 22884553.
32. Koné-Paut I, Galeotti C. Anakinra for cryopyrin-associated periodic syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(1):7-18. Review. PMID: 24308832.
33. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(25):2583-4. PMID: 12815153.
34. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med.* 2006;355(6):581-92. PMID: 16899778.
35. Leslie KS, Lachmann HJ, Bruning E, McGrath JA, Bybee A, Gallimore JR, et al. Phenotype, genotype, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. *Arch Dermatol.* 2006;142(12):1591-7. PMID: 17178985.
36. Lepore L, Paloni G, Caorsi R, Alessio M, Rigante D, Ruperto N, et al. Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with Anakinra. *J Pediatr.* 2010;157(2):310-5, e1. PMID: 20472245.
37. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2443-52. PMID: 18668535.
38. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Cartwright RC, Kivitz AJ, Soo Y, Weinstein SP. Long-term efficacy and safety profile of riloncept in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes: results of a 72-week open-label extension study. *Clin Ther.* 2012;34(10):2091-103. PMID: 23031624.
39. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, et al. Canakinumab in Caps Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med.* 2009;360(23):2416-25. PMID: 19494217.

-
40. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, Hawkins PN, Tran TA, Bader-Meunier B, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(12):2095-102. PMID: 21859692.
 41. Sibley CH, Plass N, Snow J, Edythe AW, Brewer CC, King KA, et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra. *Arthritis Rheum.* 2012;64(7):2375-86. PMID: 22294344.
 42. Neven B, Marvillet I, Terrada C, Ferster A, Boddaert N, Couloignier V, et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):258-67. PMID: 20039428.