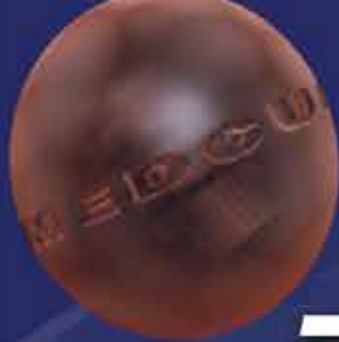


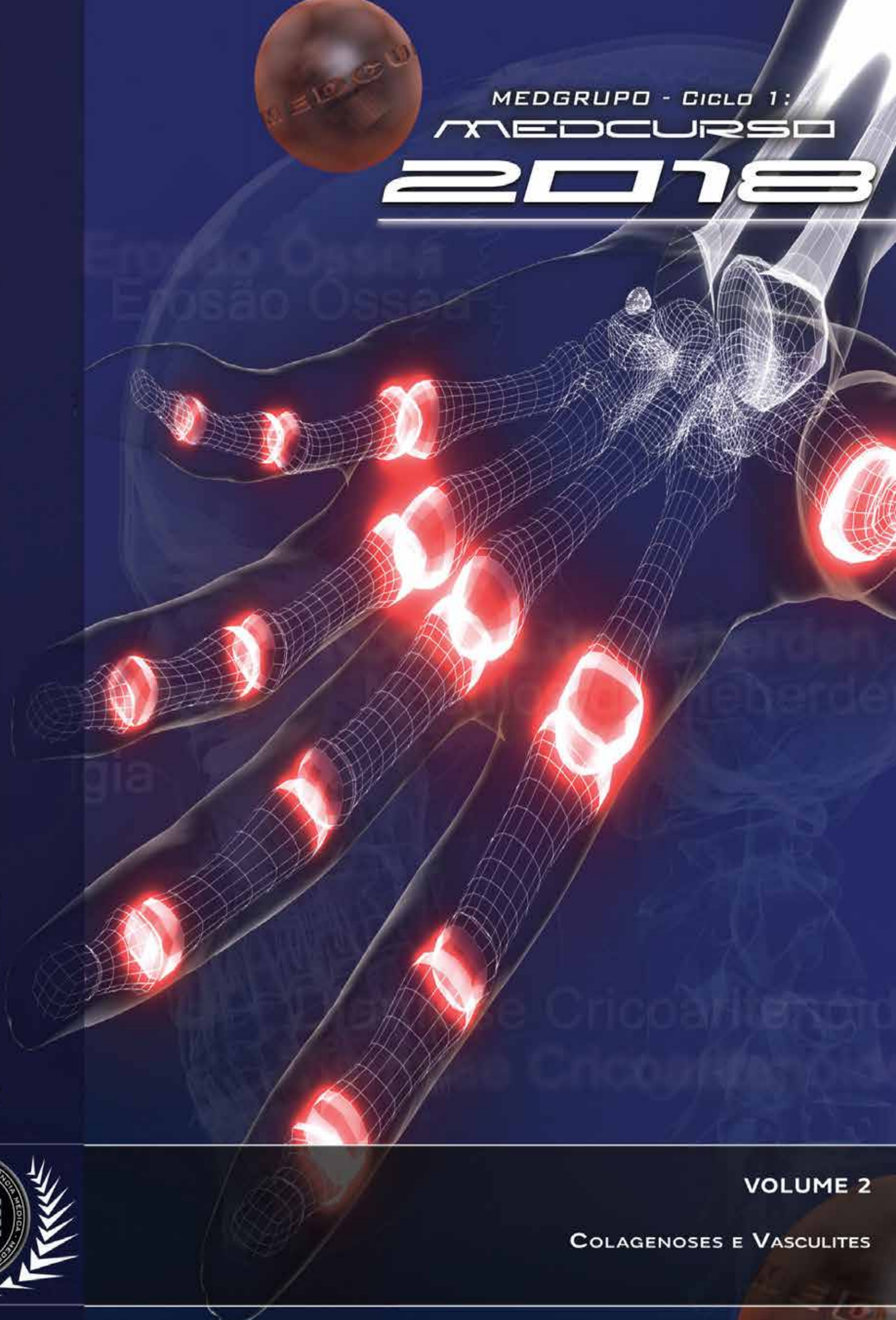
RESIDUÁRIO



MEDGRUPO - CICLO 1:

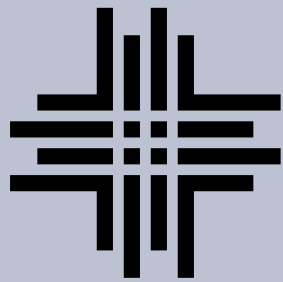
RESIDUÁRIO

2018



VOLUME 2

COLAGENOSAS E VASCULITES



MEDGRUPO CICLO 1:

MEDCURSO



VÍDEO DE INTRODUÇÃO

Volume 2

REUMATOLOGIA

2018

CAP.1 - LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Epidemiologia e Patogênese
Manifestações Clínicas
Manifestações Laboratoriais
Inespecíficas
Diagnóstico de Lúpus
Manifestações Laboratoriais
Específicas
Tratamento do Lúpus
Lúpus Farmacoinduzido

CAP.2 - SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLIPÍDIO

Fisiopatologia
Manifestações Clínicas
Critérios Diagnósticos
Tratamento

CAP.3 - ESCLERODERMIA

I - Esclerose Sistêmica
Etiologia e Patogênese
Manifestações Clínicas
Diagnóstico
Tratamento

II - Esclerodermia Localizada
Adendo

CAP.4 - POLIMIOSITE E DERMATOMIOSITE

Manifestações Clínicas
Miosite por Corpúsculo de Inclusão
Grupos Específicos de Doença
Laboratório
Diagnóstico
Tratamento

CAP.5 - SÍNDROME DE SJÖGREN

Patogênese
Manifestações Clínicas
Laboratório
Diagnóstico
Tratamento

CAP.6 - DOENÇA MISTA DO TECIDO CONJUNTIVO

Manifestações Clínicas
Laboratório
Diagnóstico
Tratamento

CAP.7 - AS VASCULITES

O Que São Vasculites
Granulomatose de Wegener
Poliarterite Nodosa Clássica e
Poliangeíte Microscópica
Síndrome de Churg-Strauss
Arterite Temporal e
Polimialgia Reumática
Arterite de Takayasu
Vasculite Isolada do Sistema Nervoso Central
Púrpura de Henoch-Schönlein
Vasculite Cutânea Leucocitoclástica
Vasculite Crioglobulinêmica
Doença de Behçet
Doença de Kawasaki
Tromboangeíte Obliterante
Síndrome de Cogan

APÊNDICE

Amiloidoses

ÁREA DE TREINAMENTO MEDCURSO

Questões de Concursos
Comentários

Valores de Exames Laboratoriais em Clínica Médica



Cap. 1

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO



Fig. 1: Mulher jovem com a alteração mais característica do lúpus – o rash malar ou em “vespertino”.

Um importante grupo de doenças reumatológicas, além de comprometer as articulações, também se manifesta em diversos órgãos e sistemas, provocando **inflamação** em seu “tecido conjuntivo” – o tecido rico em colágeno. Este é o famoso grupo das “COLAGENOSES”... São patologias inflamatórias multissistêmicas, de etiologia desconhecida, e que têm na **autoimunidade** a principal base fisiopatológica.

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é o protótipo desse grupo. Esclerodermia, dermatopolimiosite, síndrome de Sjögren e doença mista do tecido conjuntivo são outros exemplos. A artrite reumatoide, pela possibilidade de acometer múltiplos órgãos e sistemas, é incluída neste grupo por alguns autores...

O LES é uma doença autoimune multissistêmica crônica, cuja característica mais marcante, do ponto de vista clínico e patológico, é o desenvolvimento de **focos inflamatórios** em vários tecidos e órgãos. A doença evolui com períodos de exacerbações e remissões, comprometendo principalmente a pele (dermatite), articulações (artrite), serosas (serosite), glomérulos (glomerulite) e o SNC (cerebrite). É a doença das “ites”...

Enquanto a artrite reumatoide é uma doença cujo mecanismo inflamatório depende basicamente do braço “celular” da imunidade (linfócitos T), a patogênese do LES está centrada na produção de múltiplos autoanticorpos, ou seja, uma forte participação do “**braço**” **humoral** da autoimunidade.

SAIBA MAIS...

O termo Lupus (“lobo”, em latim) provavelmente foi empregado pela primeira vez na Idade Média para descrever lesões cutâneas de surgimento espontâneo que lembravam as “mordidas de lobo”... Em 1846, o médico vienense Von Hebra descreveu um padrão de dermatite “em asa de borboleta”, denominando-o “Lúpus Eritematoso”. Mas somente no final do séc. XIX Kaposi percebeu que a doença que causava as “mordidas de lobo” na pele também afetava diversos órgãos internos, fato convincentemente demonstrado por Osler logo em seguida...

EPIDEMIOLOGIA

O LES tem preferência por **mulheres jovens**, durante a menacme (idade fértil), numa proporção feminino/masculino em torno de **9:1**. A doença costuma se manifestar entre **15-45 anos**, mas pode ocorrer em qualquer idade. Existe predomínio na raça negra (3-4 vezes mais frequente que nos brancos)... É digno de nota que a proporção feminino/masculino depende da idade, alcançando 15:1 em adultos jovens, mas reduzindo-se para 2:1 em crianças pequenas e idosos (fora da faixa etária reprodutiva)... A prevalência do LES é maior na zona urbana, atingindo 10-400/100.000 na população norte-americana.

PATOGÊNESE

Em última análise, o LES é resultado da ação de diversos **autoanticorpos**, produzidos por um desequilíbrio do sistema imunológico! Quando os autoanticorpos se ligam a seus antígenos (os “autoantígenos”), formam-se imunocomplexos que ativam o **sistema complemento**, dando início ao processo de quimiotaxia e inflamação tecidual. No LES, imunocomplexos podem se formar em nível local, por ligação direta dos autoanticorpos aos tecidos, ou no soro (imunocomplexos circulantes), com posterior deposição tecidual (ex.: nos glomérulos, pele, sinóvia)...

Mas por que os pacientes lúpicos são “formadores de autoanticorpos”??? Ainda não temos uma resposta definitiva, porém, os mecanismos envolvidos vêm sendo cada vez mais elucidados... Tudo indica que para ocorrer LES é necessária uma interação entre fatores genéticos e ambientais! Diversos genes e agentes exógenos já foram claramente identificados, e diferentes combinações de ambos os elementos podem justificar uma doença com características clínicas semelhantes... Vejamos agora as principais evidências descritas na literatura, a fim de entender como se dão tais interações.

Fatores Genéticos

Atualmente são considerados essenciais para o desenvolvimento da doença, e sua importância é corroborada tanto pelo elevado grau de concordância entre gêmeos univitelinos (14-57%), quanto pela incidência aumentada da doença em parentes de primeiro grau (5-12%). As principais alterações genéticas,

e seus mecanismos patogênicos propostos, estão expostos a seguir. Muitas alterações vêm sendo investigadas, entretanto, citaremos apenas as mais contundentes...

Fatores Ambientais

Os fatores genéticos não são os únicos determinantes da autoimunidade! Afinal de contas, não temos concordância do lúpus em 100% dos gêmeos univitelinos... Diversos fatores ambientais podem ser necessários para a expressão clínica da doença, e o mais bem estabelecido de todos é a **exposição aos raios ultravioleta** (que desencadeiam atividade lúpica em 70% dos pacientes). Outros contribuintes prováveis são: hormônios femininos (estrógenos), certas drogas, tabagismo e, possivelmente, agentes microbiológicos. Vejamos cada um deles...

(1) Luz Ultravioleta: os raios ultravioleta tipo B (mais que o tipo A) exercem efeitos imunogênicos nos queratinócitos cutâneos: induzem apoptose dessas células; promovem lesão direta do DNA; modificam as proteínas nucleares que serão expressas na membrana (como o Ro e o La), tornando-as mais antigênicas; aumentam a liberação de IL-1, IL-3, IL-6 e TNF-alfa, favorecendo a produção de anticorpos por linfócitos B autorreativos... De fato, a exposição ao UVB solar explica o comportamento “epidêmico” do lúpus no verão.

(2) Hormônios Sexuais: enquanto os estrogênios são imunoestimulantes (aumentam a atividade dos linfócitos B), os androgênios e progestágenos fazem o oposto, podendo explicar a predominância da doença em mulheres na idade fértil... Pacientes que fazem uso de ACO ou TRH possuem risco aumentado de LES (1,2 a 2 vezes)!

Deficiência dos componentes iniciais da cascata do complemento (C1q, C2 e C4)	Reduz a <i>opsonização</i> e o <i>clearance</i> de células apoptóticas, aumentando a meia-vida das mesmas. Sabemos que no processo de apoptose (morte celular programada) moléculas presentes no núcleo celular são expostas na membrana plasmática (ex.: Ro, La, DNA dupla-fita, Sm, RNP), mais especificamente nas “bolhas” que se formam na membrana em decomposição, o que as disponibilizam para reconhecimento pelo sistema imune... A apoptose normal não induz formação de autoanticorpos, mas uma exposição duradoura às células apoptóticas facilita o desenvolvimento de autoimunidade... Na verdade, a deficiência de C1q é o fator <u>mais fortemente associado ao LES</u> , porém, trata-se de uma das alterações genéticas menos frequentes, sendo pouco encontrada na prática!
Deficiência do receptor Fc de imunoglobulinas	Reduz o <i>clearance</i> de imunocomplexos, aumentando a meia-vida dos mesmos, o que promove seu acúmulo no organismo e facilita sua ação patogênica. Está fortemente associada à nefrite lúpica.
Fator Regulador de Interferon (IRF5)	Certos polimorfismos em seu gene provavelmente conferem aumento na capacidade de produzir interferons do tipo 1 (<i>alfa</i> e <i>beta</i>), o que exacerba o funcionamento da imunidade “inata” (uma “assinatura molecular” frequente em pacientes lúpicos – ver adiante).
Presença de HLA-DR2 e DR3	Aumentam o risco de LES em 2-3 vezes, possivelmente por predispor à formação de autoanticorpos (em ratos, alelos equivalentes ao HLA-D permitem a formação de anticorpos anti-DNA com potencial patogênico). Outros alelos do HLA também se associam ao LES, por exemplo: B8, DQA1 e DQB1.
Deficiência nos mecanismos de autorregulação do sistema imune	No LES, pode haver <i>deficit</i> na produção de IL-2, fator transformador beta (TGF-beta) ou outras citocinas que estimulam linfócitos T CD4+ subtipo regulador e CD8+ subtipo inibidor, levando a uma ativação exagerada do sistema imune.

(3) **Medicamentos:** diversas drogas foram associadas (em maior ou menor grau) ao chamado “lúpus farmacoinduzido”. Um dos mecanismos mais prováveis é a indução de *demetilação do DNA* (processo que permite a expressão exagerada de genes que numa situação normal permaneceriam inativos, como os genes de citocinas e outros fatores pró-inflamatórios). As associações mais bem estabelecidas são com hidralazina, procainamida, isoniazida, fenitoína, clorpromazina, d-penicilamina, metildopa, quinidina, interferon-alfa e agentes anti-TNF. Sobre as duas últimas, vale citar que o provável mecanismo é a estimulação direta do sistema imune, havendo risco de “*síndrome lúpus-like*” durante o tratamento da hepatite C (interferon-alfa) e da artrite reumatoide (anti-TNF). Portadores de lúpus e alguma dessas doenças não devem fazer uso das referidas drogas... Este assunto será revisto adiante.

(4) **Tabagismo:** estudos recentes mostraram uma associação causal entre o uso de tabaco e a atividade do LES. Parece que alguma (ou algumas) das substâncias presentes no cigarro podem ser implicadas no desenvolvimento de anticorpos anti-DNA dupla-fita!!!

(5) **Exposição à Sílica:** a poeira de sílica, encontrada em diversas situações (ex.: manuseio de solos, cimento, fumaça do cigarro) parece aumentar a incidência de LES, particularmente em *mulheres negras*.

(6) **Agentes Microbiológicos:** a associação entre infecção viral e doença autoimune sempre foi cogitada pelos estudiosos. Os vírus podem promover modificações antigênicas e simular autoantígenos (“mimetismo molecular”), desencadeando atividade de doença autoimune. Contudo, apenas o vírus Epstein-Barr mostrou, até o momento, uma maior taxa de infecção prévia nos pacientes com LES do que na população geral. A infecção pelo HIV, quando depleta linfócitos T CD4+, inibe certas doenças autoimunes, como o LES e a artrite reumatoide, mas aumenta a atividade de doenças como as espondiloartropatias soronegativas...

Quaisquer que sejam as interações entre fatores genéticos e ambientais, parece que um elemento central na fisiopatologia do LES é a existência de “**receptores de reconhecimento de padrões moleculares**” anômalos (os “TLR” = *Toll-Like Receptors*). Estes receptores são a base da imunidade “inata”, e estão presentes em diversos tipos celulares (macrófagos, células dendríticas, linfócitos B imaturos, etc.). Reconhecem “padrões” ou “motivos” moleculares constantes em diversas espécies de micro-organismos, por exemplo: o *lipopolissacarídeo* das bactérias Gram-negativas (LPS)... Ao entrarem em contato com tais padrões prototípicos, os TLR desencadeiam a ativação tanto de mecanismos de defesa inespecíficos, imediatos (ex.: estímulo à fagocitose) quanto específicos, tardios (ex.: estímulo às células apresentadoras de antígeno, que por sua vez estimulam linfócitos T e B a produzirem uma resposta imune “adaptativa”).

SAIBA MAIS...

Algumas observações sugerem que os cachorros de pacientes lúpicos desenvolvem mais *lúpus canino* do que cachorros de indivíduos normais!!! Isso mostra a importância de fatores ambientais na gênese do lúpus humano, que provavelmente são compartilhados com o lúpus canino...

Os TLR fazem parte do genoma da espécie humana, e todas as pessoas os possuem. Hoje sabemos que não apenas estímulos exógenos são capazes de ativá-los, mas também – em alguns indivíduos – as moléculas do meio interno, como os autoantígenos (particularmente RNA/DNA e proteínas nucleares associadas)! Assim, a elaboração de uma resposta imune adaptativa contra os autoantígenos seguiria uma sequência semelhante a da resposta imune contra agentes exógenos (isto é, primeiro uma fase “inata”, inespecífica, com posterior seleção de linfócitos B autorreativos, que se transformariam em plasmócitos produtores de autoanticorpos extremamente específicos). Provavelmente, fatores genéticos e ambientais facilitam a ocorrência desses eventos em indivíduos predispostos, mas o fato é que ainda não conhecemos todos os passos que levam à autoimunidade...

Além dos anticorpos antinucleares, no LES são formados anticorpos que se ligam a antígenos da membrana plasmática. Os maiores exemplos são os autoanticorpos que “atacam” a superfície das hemácias, leucócitos e plaquetas, promovendo sua destruição no sistema reticuloendotelial. Há ainda autoanticorpos que agem contra antígenos neuronais do sistema nervoso central (anti-P), provocando alterações psiquiátricas (por necrose de neurônios no hipocampo). Anticorpos que bloqueiam o complexo **fosfolipídio-beta-2-glicoproteína I** inibem a função anticoagulante fisiológica desta glicoproteína, aumentando a trombogenicidade plasmática (*síndrome do anticorpo antifosfolipídio*).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O LES pode começar de forma aguda (fulminante) ou insidiosa, mas é, por definição, uma doença crônica, remittente e recidivante.

Os **sintomas constitucionais** são bastante frequentes, tais como mal-estar, fadiga, queda do estado geral, febre, perda ponderal, etc. Apesar de comuns, esses achados são inespecíficos e de maneira isolada não são úteis para o diagnóstico da doença!

Os locais mais caracteristicamente envolvidos pelo processo patológico do LES são:

- (1) **Pele;**
- (2) **Articulações;**
- (3) **Membranas Serosas;**
- (4) **Rins;**
- (5) **Sistema Nervoso Central.**

QUADRO DE CONCEITOS | O LES

Embora diversos autoanticorpos possam ser produzidos no LES (contra substâncias nucleares, citoplasmáticas, membrana celular e fatores solúveis), os principais e mais característicos são os **anticorpos antinucleares**.

A característica mais marcante do LES, clínica e patologicamente, é o desenvolvimento de **focos inflamatórios** nos tecidos que sofrem a agressão autoimune.

À semelhança de outras condições autoimunes, sua apresentação inicial pode revelar o comprometimento de apenas um sistema orgânico, o que muitas vezes dificulta a suspeita diagnóstica, ou já se exteriorizar de forma completa, envolvendo diversos órgãos e sistemas (ver adiante) simultaneamente. **Independente da forma clínica de apresentação, a maioria dos doentes tem períodos de exacerbações intercalados por períodos de relativa melhora ou mesmo inatividade.** Vamos agora apresentar as manifestações do LES por sistema, relatando os percentuais de ocorrência na evolução da doença.

1- MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS GERAIS

1. Fadiga – 90%
2. Febre – 80%
3. Emagrecimento – 60%

A maioria dos pacientes com LES exibe fadiga, febre e perda de peso por ocasião do diagnóstico. A fadiga, por mais difícil que possa ser sua avaliação, costuma ser o primeiro sinal de uma recaída iminente. O LES está entre as collagenoses que mais se apresentam com sintomas constitucionais.



2- PELE E MUCOSAS

1. Fotossensibilidade – 70%
 2. Erupção Malar – 50%
 3. Alopecia Não Discoide – 40-70%
 4. Úlceras Mucosas – 40%
 5. Erupção Discoide – 20%
 6. Lúpus Cutâneo Subagudo – 10%
 7. Lesão Bolhosa – 10%
 8. Paniculite – 5%
- LESÕES VASCULARES**
9. Fenômeno de Raynaud – 30%
 10. Vasculite Purpúrica – 20%
 11. Urticária – 10%
 12. Alopecia – 40%
 13. Livedo Reticular
 14. Telangectasias
 15. Úlceras Cutâneas
 16. Infartos Digitais
 17. Nódulos Subcutâneos

As lesões de pele do LES podem ser classificadas como **específicas** e **não específicas**, em função da presença ou não de *dermatite de interface* na biópsia de pele (infiltrado inflamatório distribuído ao longo da junção dermoepidérmica). As lesões específicas ainda podem ser subdivididas em agudas, subagudas e crônicas. Vale frisar, todavia,

que a biópsia **NÃO É** obrigatória em todos os portadores de lúpus! Somente em casos atípicos, onde há dúvida diagnóstica, é que devemos lançar mão desse procedimento...

2.1- Específicas de LES

a) Agudas

A lesão mais característica é a **erupção malar**, ou em “asa de borboleta” (**FIGURA 1**), que se apresenta de forma aguda como uma erupção sobre as bochechas e o nariz, elevada, por vezes dolorosa ou pruriginosa, frequentemente precipitada pela exposição solar. Pode persistir por horas a dias e é habitualmente recorrente. O diagnóstico diferencial deve ser feito com causas mais comuns de eritema na face, como a *acne rosácea*. Os dados que sugerem lesão lúpica são a ausência de pápulas e pústulas (típicas da rosácea) e o *não acometimento dos sulcos nasolabiais*.

A **fotossensibilidade** (**FIGURA 2**) é definida pelo surgimento de uma erupção cutânea eritematosa logo após exposição aos raios solares (geralmente UV-B) ou luz artificial fluorescente. As lesões predominam nas áreas expostas ao Sol (“V” cervical, face e extremidades) e estão associadas à presença do anticorpo anti-Ro. Lembre-se que a luz solar, além da erupção por fotossensibilidade, ainda pode deflagrar exacerbações sistêmicas da doença em 70% dos casos...

b) Subagudas

Referem-se ao **lúpus cutâneo subagudo**, uma entidade distinta, que pode estar associada ou não à forma sistêmica do lúpus (LES), e que cursa com lesões cutâneas eritematodescarnativas difusas, não ulcerativas, predominando em membros superiores e parte superior do tronco. A face geralmente é poupada. As lesões não deixam sequelas, mas são de caráter recidivante, comumente precipitadas pela exposição solar, acompanhadas por sintomas musculares e anormalidades sorológicas, sendo a mais comum a presença do anti-Ro (SSA).

Memorizar: Qual é o autoanticorpo associado ao lúpus subagudo e à fotossensibilidade?
- anti-Ro.



O lúpus subagudo pode se apresentar como erupção papuloescamosa (lenticular) que simula psoríase (**FIGURA 3**), ou lesões eritematoanulares, policíclicas, que simulam o eritema anular centrífugo (**FIGURA 4**). Existe uma forma de erupção lúpica que se desenvolve nas mãos, tida por muitos como bastante sugestiva dessa condição. Há envolvimento do dorso das falanges de forma a poupar os nós articulares



Fig. 2: Fotosensibilidade.



Fig. 3: Lúpus subagudo (forma psoriásica).

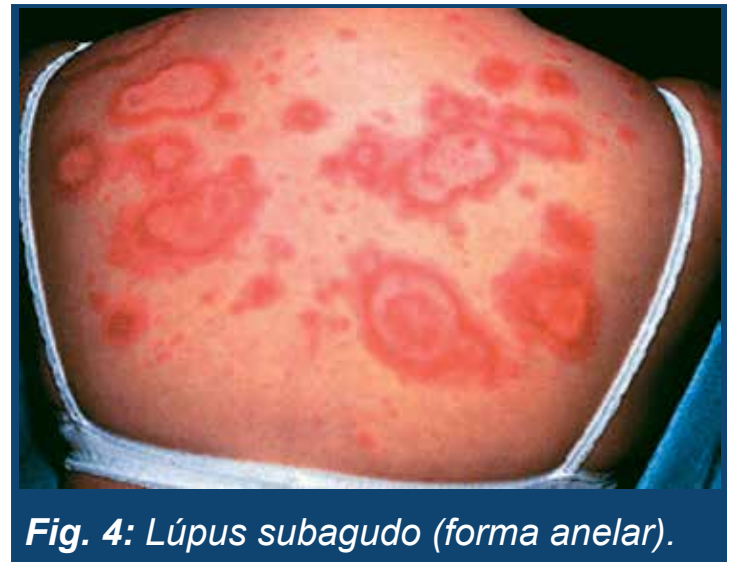


Fig. 4: Lúpus subagudo (forma anelar).



Figs. 5 e 6: Lúpus subagudo versus manchas de Gottron da dermatopolimiosite.



Fig. 7: Lúpus discoide.

das interfalângicas (**FIGURA 5**), numa espécie de “espelho” do sinal de Gottron da polimiosite (**FIGURA 6**).

c) Crônicas

A principal lesão cutânea crônica do LES é o **lúpus discoide (FIGURA 7)**, que pode tanto ocorrer na ausência de quaisquer manifestações sistêmicas, quanto aparecer como parte de um quadro de lúpus sistêmico clássico. O lúpus discoide ocorre em 20% dos pacientes com LES, porém, apenas 5-10% dos pacientes com lúpus discoide desenvolvem lúpus sistêmico... Predomina na face, pescoço, couro cabeludo e pavilhão auricular, sendo caracterizado inicialmente por placas eritematosas, infiltradas e hiperpigmentadas, que evoluem lentamente com uma cicatriz despigmentada e atrófica, principalmente no centro da lesão. Telangiectasias, rolhas (ou *plugs*) foliculares e hiperqueratose podem ser encontradas. O lúpus discoide costuma deixar sequelas cicatriciais, incluindo alopecia irreversível (**FIGURA 8**).

Em longo prazo, o lúpus discoide aumenta o risco de carcinoma epidermoide da pele, que geralmente se desenvolve em áreas de lesão atrófica.

A **paniculite de Kaposi** é uma forma rara de lúpus cutâneo crônico, caracterizada pela presença de nódulos firmes e dolorosos no tecido subcutâneo, às vezes evoluindo com atrofia. É causado por vasculite nas arteríolas do tecido adiposo, com formação de infiltrados mononucleares perivascularares. Quando a paniculite está presente abaixo de uma região com lúpus discoide na superfície, temos o que se chama de “**lúpus profundo**”.

2.2- Não específicas de LES

A **alopécia não discoide** é muito comum no LES, sendo relatada em 40-70% dos pacientes e, via de regra, reversível com o controle da atividade de doença. É causada por aumento nas taxas de apoptose celular nos folículos pilosos.

A **vasculite cutânea** no LES é observada em até 20% dos casos, manifestando-se como lesões purpúricas/petequiais ou lesões urticariiformes. Nos casos mais graves, podem surgir úlceras cutâneas (ex.: úlcera maleolar) e até necrose digital (**FIGURA 9 e 10**). A vasculopatia pode estar associada aos anticorpos anti-fosfolípidios, com formação de trombos.

O **livedo reticular** e as **telangiectasias** são achados relativamente comuns em pacientes lúpicos. O livedo reticular é caracterizado pela presença de vasoespasmo das arteríolas ascendentes da derme intercalado com regiões onde essas arteríolas encontram-se dilatadas. O resultado final é o clássico aspecto *escamoteado* ou *marmóreo* da pele (**FIGURA 11**).

O **fenômeno de Raynaud (FIGURA 12)** é um distúrbio causado pelo vasoespasmo episódico das pequenas artérias digitais, manifestando-se com a sequência *palidez-cianose-rubor* nos dedos. Ocorre em até 30% dos pacientes com LES, entretanto, trata-se de achado típico de outra colagenose: a esclerose sistêmica (capítulo 3).

O **lúpus bolhoso (FIGURA 13)** é uma forma rara de lúpus cutâneo considerada não específica do LES.

As **úlceras mucosas** ocorrem no palato, lábios (**FIGURA 14**), septo nasal, vagina etc., lembrando úlceras aftosas em seu aspecto.



Fig. 8: Alopécia no lúpus discoide (irreversível).



Fig. 9: Vasculite.



Fig. 10: Vasculite.



Fig. 11: Livedo reticularis.



Fig. 12: Fenômeno de Raynaud.



Fig. 13: Lúpus bolhoso.



Fig. 14: Úlceras mucosas no LES.



Fig. 15: Artrite de Jaccoud no LES – esta forma de lesão pode ser encontrada também em outras desordens, como a febre reumática e a síndrome de Sjögren.

São diferenciadas das *úlceras herpéticas* pelo fato destas últimas serem geralmente muito dolorosas! As úlceras orais do LES tipicamente não doem...

3- ARTICULARES/ MUSCULARES

1. Artralgia e mialgia – 95%
2. Artrite não erosiva – 60%
3. Artrite de Jaccoud – 10%
4. Osteonecrose – 15%
5. Miosite – 5%

Quase todos os pacientes com LES apresentam poliartralgia e mialgias (95%), que, portanto, são as manifestações mais comuns. As artralgias são transitórias. A artrite lúpica costuma seguir um padrão simétrico, distal e migratório, com os sintomas durando 1-3 dias em cada articulação. A rigidez matinal geralmente é inferior a 1h. A artrite é critério diagnóstico (ao contrário da artralgia).

As articulações mais envolvidas pela artrite são as **articulações das mãos, punhos e joelhos**, mas as articulações dos tornozelos, cotovelos, ombros e quadris também podem ser acometidas.

Diferente da AR, o LES tipicamente não determina erosões articulares. Em alguns casos, entretanto, como resultado de doença nos tecidos periarticulares (tendões e ligamentos), podem surgir deformidades semelhantes às da AR!!! Esse padrão deformante, porém não

erosivo, é conhecido como **artropatia de Jaccoud (FIGURA 15)**. Diferencia-se clinicamente do padrão encontrado na AR porque, em vez de fixo, é redutível, ou seja, retorna ao normal transitoriamente se manipulado...

Memorizar: A artropatia do LES tem características da febre reumática (migratória) e da artrite reumatoide (de pequenas articulações periféricas).

A artrite lúpica tem caracteristicamente pouco ou nenhum derrame articular. Entretanto, caso seja puncionada (artrocentese), revela um padrão levemente inflamatório, como redução do complemento e, eventualmente, positividade para anticorpo antinuclear.

A **osteonecrose** (ou *necrose óssea avascular*) deve ser suspeitada em pacientes lúpicos que se apresentam com dor persistente em poucas topografias articulares – particularmente o quadril – após a resolução de um quadro de poliartrite. Outras articulações, como ombro e joelho, também podem ser afetadas... Seu mecanismo é a obliteração dos microvasos que suprem o osso medular, causando infarto (detectado de preferência por RNM). Está relacionada à atividade lúpica em si, mas também à *presença de anticorpos antifosfolipídios* e ao *uso de corticosteroides*. O surgimento da osteonecrose tende a ser precoce quando relacionada ao uso de

corticoides: geralmente aparece dentro de um mês após o início do tratamento com altas doses.

A **miopatia/miosite** pode ser devido à própria doença, à terapêutica instituída com corticoides ou hidroxicloroquina. Níveis séricos aumentados de enzimas musculares raramente são vistos; sua presença indica a pesquisa de uma síndrome de superposição com dermatopolimiosite. A associação com fibromialgia é comum.



4- RENAIIS

1. Proteinúria > 500 mg/24 h ou +3 no EAS – 50%
2. Cilindros Celulares na Urinálise – 50%
3. Síndrome Nefrítica – 30-40%
4. Síndrome Nefrótica – 25%
5. Nefrite Intersticial
6. Insuficiência Renal – 5-10%

O comprometimento renal constitui um dos 11 critérios classicamente utilizados para o diagnóstico de LES, sendo evidenciado pelo achado de (1) proteinúria superior a 500 mg/24h ou ≥ 3 + no EAS e/ou (2) identificação de cilindros celu-

lares no sedimento urinário, cada um destes com uma incidência em torno de 50%. Na realidade, considerando todas as manifestações renais em conjunto, constata-se que a maioria dos portadores de LES acaba desenvolvendo algum grau de nefropatia no decorrer da doença, sendo este aspecto, inclusive, responsabilizado por boa parte da elevada morbimortalidade associada ao LES.

Os glomérulos são os principais alvos renais do lúpus. Clinicamente, qualquer uma das síndromes glomerulares conhecidas pode aparecer, incluindo hematuria isolada, cilindúria, proteinúria isolada, síndrome nefrítica, GN rapidamente progressiva (crescêntica) e síndrome nefrótica. **A deposição dos imunocomplexos DNA/anti-DNA é a base fisiopatológica da nefrite lúpica!** A ativação do complemento é outro achado, sendo encontrados depósitos de C3, C4 e C1q. A quantificação dos níveis séricos de anti-DNAs e complemento (principalmente C3) é útil para o monitoramento da atividade e resposta terapêutica da nefrite lúpica.

Outro mecanismo de lesão renal lúpica que não envolve primariamente os glomérulos é a Nefrite Tubulointersticial Aguda (NIA), manifestando-se com insuficiência renal oligúrica, lombalgia, febre e piúria maciça, hematuria não dismórfica, proteinúria e cilindros piocitários. A urocultura é negativa...

Relembre na **Tabela** abaixo a atual classificação histopatológica da glomerulopatia lúpica, de acordo com a *Sociedade Internacional de Nefrologia* (ISN) e a *Sociedade de Patologia Renal* (RPS).

CLASSE	DESCRIÇÃO
I	Mesangial Mínima (<i>somente imunodepósitos, sem proliferação celular</i>).
II	Mesangial Proliferativa
III	Focal (< 50% dos glomérulos) (A) Lesões ativas: Proliferativa Focal. (A/C) Lesões ativas e crônicas: Proliferativa e Esclerosante Focal. (C) Lesões inativas crônicas com cicatrizes: Esclerosante Focal.
IV	Difusa* (> 50% dos glomérulos) (A) Lesões ativas: Proliferativa Difusa. (A/C) Lesões ativas e crônicas: Proliferativa e Esclerosante Focal. (C) Lesões inativas crônicas com cicatrizes: Esclerosante Focal. * todas as categorias nesta classe ainda podem ser subdivididas em Segmentares (S) ou Globais (G).
V	Membranosa
VI	Esclerosante Avançada



5- PULMONARES

1. Pleurite – 50%
2. Derrame Pleural – 30%
3. Pneumonite – 10%
4. Fibrose Intersticial – 5%
5. Hipertensão Arterial Pulmonar – < 5%
6. “Síndrome do Pulmão Contraído” – < 5%
7. Tromboembolismo Pulmonar
8. Hemorragia Alveolar

A dor pleurítica (**pleurite lúpica**) é uma manifestação frequente no LES, ocorrendo em 50% dos casos. Embora possa haver derrames maciços, a dor pleurítica é mais comum do que o achado radiográfico de derrame pleural.

O **derrame pleural** lúpico pode ser unilateral (sem predomínio de lado) ou, mais comumente, bilateral (**FIGURA 16**), sendo sempre um exsudato, com níveis de glicose geralmente normais (o que o diferencia bioquimicamente do derrame da AR). Os níveis de complemento estão reduzidos e, embora a detecção de FAN no líquido pleural possa sugerir LES, esse dado não fornece informações diagnósticas superiores à sua detecção no soro, não sendo geralmente recomendada a sua solicitação.

A **pneumonite** lúpica pode cursar com febre, tosse, dispneia, hemoptise e radiografia de tórax com infiltrado alveolar difuso, principalmente em bases – esta síndrome responde bem aos



Fig. 16: Polisserosite lúpica (derrame pericárdico + pleural bilateral) – colaboração do prof. José Ângelo de Souza Papi.

corticoides, mas é importante não esquecer que a causa mais comum de infiltrado pulmonar em paciente com LES é a infecção (pneumonia). Assim, quando um paciente com LES desenvolve quadro pneumônico, até prova em contrário, ele se deve a uma infecção.

O paciente com lúpus também pode desenvolver fibrose pulmonar, semelhante ao que ocorre na AR. A hipertensão arterial pulmonar pode ocorrer na ausência da fibrose intersticial, geralmente associada à síndrome do anticorpo antifosfolípido. Cerca de 10% dos pacientes com LES desenvolvem trombose venosa profunda (relacionada aos anticorpos antifosfolípidos ou à nefropatia membranosa e síndrome nefrótica), aumentando o risco de tromboembolismo pulmonar.

A “**síndrome do pulmão contraído**” é uma rara entidade lúpica, na qual os pacientes desenvolvem queixas de dispneia com RX de tórax com elevação da cúpula diafragmática, sem alterações no parênquima. Provavelmente, o problema encontra-se na fraqueza diafragmática, pela miosite lúpica.

6- CARDÍACAS

1. Pericardite – 30%
2. Miocardite – 10%
3. Endocardite de Libman-Sacks – 10%
4. Coronariopatia – 10%

A dor pericárdica, resultante de **pericardite**, é a manifestação cardíaca mais frequente. Mesmo quando sintomática, a pericardite normalmente não costuma causar grandes repercussões. O derrame pericárdico (leve a moderado) é muito comum, mas o tamponamento e a pericardite constrictiva são raros.

A **miocardite** pode manifestar-se como taquicardia sinusal sem outra causa aparente (desproporcional à febre) ou taquipneia aos esforços, associadas ao aumento da área cardíaca no RX e alterações eletrocardiográficas inespecíficas. Um acometimento mais grave pode gerar insuficiência cardíaca congestiva.

A **endocardite de Libman-Sacks (FIGURA 17)** é uma forma verrucosa e não bacteriana de endocardite ou valvulite cardíaca. Constitui-se num surpreendente achado anatômico do LES, ocorrendo principalmente na valva mitral (face atrial) e, menos frequentemente, na valva aórtica (face arterial). Lesões nas câmaras direitas são raras! Pode causar insuficiência mitral e/ou aórtica de grau leve a moderado, justificando o aparecimento de sopro orgânico em pacientes com LES. A manifestação mais temida desse tipo de endocardite é a embolia arterial (ex.: AVE isquêmico, isquemia mesentérica, etc.). Sabemos, atualmente, que existe grande correlação entre a endocardite de Libman-Sacks e a presença de anticorpos antifosfolípidos. O tratamento imunossupressor não costuma ser eficaz!

A **coronariopatia**, frequentemente aterosclerótica (porém às vezes *vasculítica*), pode provocar infarto do miocárdio até mesmo em mulheres jovens! O risco de eventos cardiovasculares aumenta em mais de dez vezes, em comparação a controles do mesmo sexo e idade. Tem sido uma complicação cada vez mais relatada, tornando-se uma importante causa de morte na atualidade... De fato, o LES é considerado fator de risco cardiovascular **INDEPENDENTE**, tendo, inclusive, o mesmo “peso” que o diabetes mellitus, ou seja, por si só já coloca o paciente na categoria “alto risco”!!!



Fig. 17: A endocardite verrucosa de Libman-Sacks – colaboração do prof. José Ângelo de Souza Papi.

SAIBA MAIS... Lúpus e o risco cardiovascular

As doenças inflamatórias crônicas em geral aceleram o processo aterosclerótico através de múltiplos mecanismos... Por exemplo: o estresse oxidativo decorrente da inflamação sistêmica persistente aumenta a deposição de lipídios oxidados na parede vascular, além de aumentar a secreção de citocinas que igualmente contribuem para a progressão das placas de ateroma... Desse modo, as recomendações do NCEP (National Cholesterol Education Program) devem ser seguidas nos pacientes lúpicos considerando que essa doença exerce impacto significativo no risco cardiovascular (manter o LDL obrigatoriamente abaixo de 100 mg/dl, e idealmente < 70 mg/dl)! As estatinas são as drogas de escolha para reduzir o LDL, e devemos lembrar que na presença de disfunção renal grave prefere-se atorvastatina ou fluvastatina (que não são excretadas pelo rim)... As demais recomendações pertinentes à redução do risco cardiovascular também devem ser seguidas pelo paciente lúpico (ex.: não fumar, praticar atividades físicas, dieta saudável, controle da PA, da glicemia, etc.).

**7- PSIQUIÁTRICAS**

1. Disfunção cognitiva leve – 50%
2. Alterações da personalidade – 50%
3. Depressão – 40%
4. Demência (síndrome cerebral orgânica)
5. Psicose lúpica – 5%

A realização de testes neuropsicométricos na população de pacientes lúpicos tem nos mostrado resultados surpreendentes, revelando que cerca de metade dos casos apresenta alguma disfunção cognitiva, geralmente leve (ex.: *deficit* de memória ou dificuldade para se concentrar). A **demência lúpica** (ou síndrome cerebral orgânica) seria a fase mais avançada desse quadro, ocorrendo numa minoria dos casos.

A **psicose lúpica** (critério diagnóstico da doença) manifesta-se geralmente no 1º ano de doença como um quadro de *delirium*, com estado confusional, ilusões persecutórias, alucinações auditivas ou visuais e flutuação do nível de consciência. Com frequência, constitui um desafio diferenciar as alterações psiquiátricas desenvolvidas por um paciente com LES como sendo originadas pela própria doença ou como resultado da terapia com corticoides... A psicose induzida por corticoides costuma surgir durante as primeiras semanas de uso, em geral com doses acima de 40 mg/dia de prednisona ou equivalente. O melhor teste diagnóstico é a retirada ou redução dos corticoides (se possível), e observação evolutiva do quadro... Foi

descoberto, entretanto, um autoanticorpo claramente relacionado às alterações psiquiátricas do LES, em especial à psicose e à depressão: o **anti-P** (regra mnemônica: “P” de Psicose).

Memorizar: O anti-P sugere fortemente que o distúrbio psiquiátrico seja resultante da própria atividade lúpica.

8- NEUROLÓGICAS

1. Cefaleia – 25%
2. Convulsões – 20%
3. AVE isquêmico (trombose, embolia ou vasculite) – 10%
4. AVE hemorrágico
5. Neuropatia periférica (mono ou poli) – 15%
6. Mielite transversa – < 1%
7. Meningite asséptica – < 1%

As manifestações neurológicas podem ocorrer de forma isolada, mas geralmente só aparecem na vigência de um quadro sistêmico. Qualquer região do sistema nervoso central ou periférico pode ser comprometida, como parênquima cerebral, meninges, medula, nervos cranianos e periféricos.

A manifestação neurológica mais frequente do LES é a **cefaleia**, que pode ser do tipo enxaqueca (mais comum) ou de tensão. As **convulsões** podem ser de qualquer tipo, como grande mal, pequeno mal ou mesmo focais!

O **AVE isquêmico** no LES pode ser resultante de quatro processos distintos: (1) trombose cerebral na síndrome do anticorpo antifosfolípido; (2) embolia cerebral na endocardite de Libman-Sacks; (3) vasculite cerebral; e (4) embolia arterioarterial a partir de doença aterosclerótica carotídea ou vertebral. O AVE hemorrágico também tem incidência aumentada em pacientes lúpicos.

Outras manifestações incluem a **meningite asséptica** (que pode ser precipitada pelo uso de *AINEs* ou *azatioprina*), paralisia de nervos cranianos, distúrbios do movimento (coreia, atetose, hemibalismo) e mielite transversa (associação com a síndrome do anticorpo antifosfolípido, podendo levar à paraplegia). As neuropatias periféricas são observadas em até 15% dos pacientes com LES, sendo geralmente leves e assimétricas causadas comumente por isquemia vascular dos nervos. Pode haver um quadro de *mononeurite múltipla* (p. ex.: pé caído, mão caída, mão em garra) por vasculite sistêmica.

9- HEMATOLÓGICAS

1. Anemia – 70%
2. Leucopenia – 65%
3. Linfopenia – 50%
4. Trombocitopenia – 15-25%
5. Esplenomegalia – 15%
6. Linfadenopatia – 15%
7. Anemia Hemolítica – 10%
8. Coagulopatia – 5-15%

Anormalidades hematológicas são frequentes nos pacientes com doença ativa. A mais comum

é a anemia normocítica normocrômica causada por eritropoese deficitária e disponibilização de ferro bloqueada (a famosa “**anemia de doença crônica**”). Queda do hematócrito pode ser um dos critérios de atividade lúpica... As anemias carenciais (ferropriva, megaloblástica) também são comuns nesses indivíduos.

Uma **anemia hemolítica autoimune** por anticorpos “quentes” (IgG), Coombs direto positivo, é observada em 10% dos pacientes com LES. O mecanismo é a ligação de autoanticorpos antifator Rh na membrana das hemácias, estimulando a fagocitose pelos macrófagos esplênicos. A anemia imuno-hemolítica é o único tipo de anemia considerada nos critérios de classificação do LES (ver adiante).

Outras causas de anemia no LES incluem: anemia hemolítica microangiopática (geralmente relacionada a uma vasculite sistêmica), anemia hemolítica induzida por drogas, anemia aplásica (por anticorpos contra eritroblastos na medula) e anemia decorrente de insuficiência renal crônica.

Trombocitopenia leve está presente em até 15-25% dos casos; considerando-se apenas níveis menores que $50.000/\text{mm}^3$, essa taxa cai para 10%. O principal mecanismo é o surgimento de autoanticorpos IgG contra antígenos de superfície plaquetária. O grau de trombocitopenia varia de leve a acentuado. A associação anemia imuno-hemolítica + trombocitopenia autoimune, ou **síndrome de Evans**, tem no LES a sua causa mais comum. A plaquetopenia pode também se associar à síndrome do anticorpo antifosfolípido.

A **leucopenia** autoimune é comumente encontrada, com a contagem inferior a $4.000/\text{mm}^3$ sendo um critério diagnóstico de LES. A leucopenia também é parâmetro de atividade lúpica. A **linfopenia** ($< 1.500/\text{mm}^3$) autoimune também é um critério e achado frequente (50%), contribuindo para o conhecido estado de imunodepressão da doença. Por outro lado, neutropenia não é um achado comum no LES...

As exacerbações inflamatórias do LES podem cursar com **linfadenopatia** cervical ou generalizada e **esplenomegalia**, achados indicativos de hiperatividade imune. Quando ocorrem, podem ser tão acentuadas a ponto de simularem um distúrbio linfoproliferativo. Ressalta-se, porém, que o risco de malignidades hematológicas (especialmente o linfoma não Hodgkin) está aumentado em 4-5 vezes nos pacientes lúpicos, devendo-se avaliar os casos de linfonodomegalia com cuidado... O baço pode desenvolver uma forma de fibrose perivascular, apresentando-se com uma lesão histológica nas artérias e arteríolas esplênicas conhecidas como

“casca de cebola”, que é considerada como patognomônica do LES.

O lúpus pode cursar com autoanticorpos contra vários dos fatores de coagulação, especialmente o **anticorpo antifator VIII** (fator anti-hemofílico). O resultado pode ser um distúrbio hemorrágico (coagulopatia adquirida), na presença de PTT alargado e TAP (INR) normal. Curiosamente, a hemorragia não responde à reposição de plasma fresco ou crioprecipitado, mas responde à administração do complexo protrombínico ativado (*Prothromplex*).



10- GASTRO- INTESTINAIS

1. Elevação das Enzimas Hepáticas – 40%
2. Anorexia, Náuseas, Vômitos, Diarreia – 30%
3. Hepatomegalia – 30%
4. Pancreatite – 8%
5. Vasculite Mesentérica – 5%
6. Peritonite/Ascite – < 5%
7. Hepatite Autoimune (Hepatite Lipoide)

Sintomas gastrointestinais inespecíficos como anorexia, náuseas e vômitos são observados somente numa minoria de pacientes, mais comumente relacionados à terapêutica com AINEs e corticoides. Caso haja dor abdominal difusa importante num paciente com LES, com ou sem descompressão dolorosa, deve-se pensar em três possibilidades principais:

- 1 – **Peritonite** (Serosite);
- 2 – **Vasculite Mesentérica**;
- 3 – **Pancreatite**.

A vasculite mesentérica pode ser complicada por infarto intestinal (**FIGURA 18**), por vezes evoluindo com perfuração e peritonite generalizada. O aumento do fígado é comum, e as enzimas hepáticas, especialmente as aminotransferases, podem estar elevadas, mas não há lesão hepática significativa. A presença de doença hepática importante deve levar à pesquisa de hepatite autoimune; essa diferenciação pode ser feita através do padrão de autoanticorpos. Apesar do FAN estar presente nas duas patologias, o achado de positividade do antimúsculo liso ou do anti-LKM1 sugere fortemente o diagnóstico de hepatite autoimune em vez de hepatite pelo LES.



Fig. 18: Vasculite mesentérica com infarto intestinal extenso.

- 11 - OCULARES**
1. Ceratoconjuntivite seca (Sjögren) – 15%
 2. Conjuntivite/Episclerite – 10%
 3. Vasculite retiniana (corpos citoides) – 5%

As manifestações oculares ocorrem em cerca de 15% dos pacientes com LES. A mais comum é a **ceratoconjuntivite seca** (síndrome de Sjögren), associada ou não à xerostomia. Episclerite e esclerite também podem ser observadas. Uma complicação oftalmológica mais grave, porém menos frequente, é a **vasculite retiniana (FIGURA 19)**, podendo causar amaurose por isquemia ou hemorragia. A presença de exsudatos algodonosos na fundoscopia – denominados *corpos citoides* – constitui sinal específico de vasculite retiniana (o exsudato é decorrente de isquemia retiniana localizada). Outra manifestação grave é a neurite óptica.

Não se esqueça que o tratamento com glicocorticoides pode induzir alterações oculares, como glaucoma e catarata...

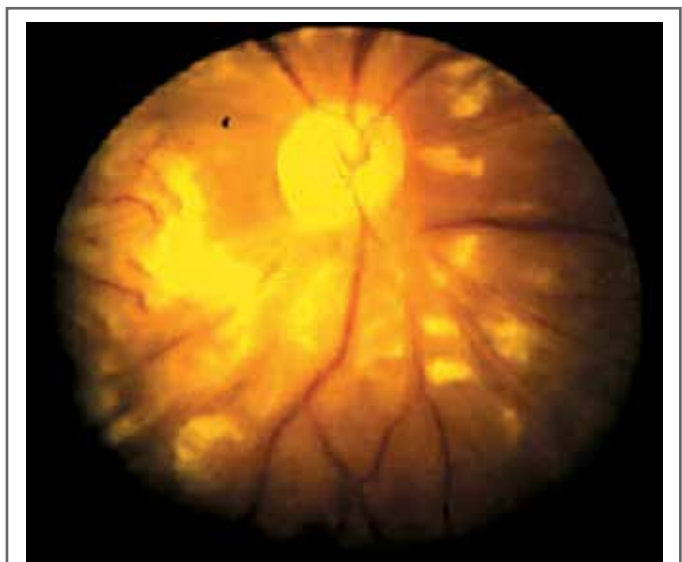


Fig. 19: Vasculite retiniana no LES.



MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS INESPECÍFICAS

Os pacientes com LES podem desenvolver uma série de alterações laboratoriais, a maioria delas relacionada à atividade de doença. A **anemia** de doença crônica, um tipo de anemia dependente de citocinas, é uma das clássicas manifestações da atividade lúpica, e pode ser usada como verdadeiro “termômetro” da doença: por exemplo, a melhora da anemia é um importante marco de que a doença está entrando em remissão. Essa anemia geralmente é normocítica normocrômica e acompanha o aumento do **VHS** (Velocidade de Hemossedimentação), que por sua vez acompanha a

elevação plasmática do fibrinogênio. Surpreendentemente, a **proteína C reativa** pode estar normal ou pouco elevada na atividade lúpica (mesmo quando o VHS está muito alto!), não sendo um bom marcador para acompanhar a atividade da doença... *Atenção: quando encontrada em níveis significativamente aumentados (PCR > 10 mg/dl), deve sugerir infecção bacteriana!!!*

Outra alteração laboratorial clássica do LES é a **hipocomplementemia**. Durante a atividade lúpica, costuma haver consumo de fatores do complemento, reduzindo o complemento hemolítico funcional total (CH50) e os níveis de C3 e C4 séricos. A nefrite lúpica é a manifestação que cursa com os menores níveis séricos de complemento.

DIAGNÓSTICO DE LÚPUS

Até meados de 2012, o diagnóstico formal de LES se baseava única e exclusivamente nos critérios de classificação definidos pelo *American College of Rheumatology* em 1997 (**Tabela 1**). De acordo com tal sistema, é preciso ter quatro ou mais critérios, de forma simultânea ou intercalada ao longo do tempo, para confirmar o diagnóstico de LES. Portadores de apenas 3 dos 11 critérios são taxados como “LES provável”...

No entanto, desde a sua publicação os critérios do ACR sempre foram muito criticados, pelo fato de não permitirem uma confirmação padronizada da doença em certas situações onde a mesma é evidente, por exemplo: *mulher jovem que apresenta FAN positivo, azotemia, proteinúria, hematúria e biópsia renal com padrão típico de nefrite lúpica classe III ou IV* (perceba que nesta situação – não rara, diga-se de passagem – temos somente dois critérios clássicos de lúpus, ainda que não exista outro diagnóstico mais provável)...

Em 2012 foi publicado um sistema alternativo, com novos critérios de classificação do LES! Trata-se dos **critérios do SLICC** (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*), um consenso internacional de *experts* nesta doença! Estude atentamente a **Tabela 2**.

Para receber um diagnóstico de LES pelo novo sistema é preciso ter quatro ou mais dos 17 critérios, sendo pelo menos um critério clínico e pelo menos um critério imunológico **OU** basta ter uma biópsia renal demonstrando algum dos padrões de nefrite lúpica + positividade para FAN e/ou anti-DNAs...

Como esses conceitos ainda não se encontram amplamente difundidos nos livros de referência, sugerimos o estudo de ambos os critérios acima expostos, pois é possível que qualquer um deles venha a ser cobrado em provas.

Tab. 1: Os critérios de classificação do ACR (1997).

1 - ERUPÇÃO MALAR	Erupção em asa de borboleta (poupa o sulco nasolabial).
2 - ERUPÇÃO DISCOIDE	Manchas eritematosas elevadas com escamas ceratóticas aderentes e entupimento folicular. Pode ocorrer fibrose atrófica nas lesões mais antigas.
3 - FOTOSSENSIBILIDADE	Erupção cutânea como resultado de reação incomum à luz solar (pela história do paciente ou pela observação do médico).
4 - ÚLCERAS ORAIS	Úlceração oral ou nasofaríngea, habitualmente indolor, observada pelo médico.
5 - ARTRITE	Artrite não erosiva, com acometimento de pelo menos duas articulações periféricas, e caracterizada por dor, tumefação ou derrame.
6 - SEROSITE	a) PLEURITE: relato convincente de dor pleurítica, ou atrito auscultado por médico, ou evidência de derrame pleural. – ou – b) PERICARDITE: documentada por ECG, ou atrito auscultado por médico, ou evidência de derrame pericárdico.
7 - DISTÚRBITO RENAL	a) PROTEINÚRIA persistente superior a 500 mg/dia (ou superior a 3+). – ou – b) CILINDROS CELULARES no sedimento urinário.
8 - DISTÚRBITO NEUROLÓGICO	a) CONVULSÕES: na ausência de medicamentos responsáveis ou de distúrbios metabólicos conhecidos, como uremia, cetoacidose e alteração eletrolítica. – ou – b) PSICOSE: na ausência de medicamentos responsáveis ou de distúrbios metabólicos conhecidos, como uremia, cetoacidose e alteração eletrolítica.
9 - DISTÚRBITO HEMATOLÓGICO	a) ANEMIA HEMOLÍTICA com reticulocitose. – ou – b) LEUCOPENIA inferior a 4.000/mm ³ em duas ou mais ocasiões. – ou – c) LINFOPENIA menos de 1.500/mm ³ em duas ou mais ocasiões. – ou – d) TROMBOCITOPENIA (menos de 100.000/mm ³ , na ausência de fármacos agressores).
10 - DISTÚRBITO IMUNOLÓGICO	a) Anticorpos Antifosfolípidios: (1) nível sérico anormal de anticardiolipina; (2) teste positivo para anticoagulante lúpico; (3) VDRL falso-positivo por pelo menos seis meses, corroborado por testes treponêmicos específicos negativos (ex.: FTA-Abs). – ou – b) Anti-DNA positivo (anticorpo para DNA nativo). – ou – c) Anti-Sm presente.
11 - ANTICORPO ANTINUCLEAR	ANTICORPO ANTINUCLEAR positivo por imunofluorescência ou outro método, na ausência de medicamentos responsáveis (“Lúpus Farmacoinduzido”).

Presença de três critérios*: probabilidade de LES.

Presença de quatro ou mais critérios*: diagnóstico de LES.

**Tab. 2:** Os critérios de classificação do SLICC (2012).

CRITÉRIOS CLÍNICOS	
Lúpus Cutâneo AGUDO	Rash malar (“asa de borboleta”); lúpus “bolhoso”; variante “necrólise epidérmica tóxica” do lúpus; rash maculopapular; rash de fotossensibilidade OU lúpus cutâneo subagudo.
Lúpus Cutâneo CRÔNICO	Lúpus discoide clássico (localizado – acima do pescoço; difuso – acima e abaixo do pescoço); lúpus hipertrófico (“verrucoso”); lúpus profundo (paniculite = inflamação da gordura subcutânea); lúpus mucoso e outras formas mais raras OU sobreposição entre lúpus discoide e líquen plano.
Alopécia (não fibrótica)	Rarefação difusa e/ou fragilidade dos cabelos, com fios visivelmente quebradiços (na ausência de outras causas).
Úlceras Orais ou Nasais	Úlcera em palato, boca ou língua OU mucosa nasal, na ausência de outras causas.
Doença Articular	Sinovite em duas ou mais articulações OU dor em duas ou mais articulações + rigidez matinal > 30min.
Serosite	Dor pleurítica (dor torácica ventilatório-dependente) por mais de um dia, derrame pleural, atrito pleural OU dor torácica tipo “pericardite” (piora ao decúbito dorsal, melhora com a posição genupeitoral) por mais de um dia, derrame pericárdico, atrito pericárdico ou sinais eletrocardiográficos de pericardite na ausência de outras causas.
Nefrite	Proteinúria maior ou igual a 500 mg/dia OU cilindros hemáticos.
Manifestações Neurológicas	Crises convulsivas, psicose, mononeurite múltipla, mielite, neuropatia periférica ou craniana OU estado confusional agudo.
Anemia Hemolítica	Documentação laboratorial de anemia hemolítica.
Leucopenia ou Linfopenia	Contagem de leucócitos < 4.000/ml OU contagem de linfócitos < 1.000/ml na ausência de outras causas.
Plaquetopenia	Contagem de plaquetas < 100.000/ml na ausência de outras causas.
CRITÉRIOS IMUNOLÓGICOS	
FAN	Anticorpos antinucleares acima dos limites de referência.
Anti-DNAs	Anti-DNA dupla fita acima dos limites de referência (> 2x o LSN se testado pelo método ELISA).
Anti-Sm	Presença de autoanticorpos contra o antígeno nuclear de Smith.
Anticorpos Antifosfolípidios	Pelo menos um dos seguintes positivo: anticoagulante lúpico, anticardiolipina em altos títulos (IgA, IgG ou IgM), anti-beta-2- glicoproteína 1 (IgA, IgG ou IgM) ou reaginina plasmática rápida falso-positivo.
Hipocomplementemia	C3 baixo, C4 baixo ou CH50 baixo.
Coombs Direto Positivo	Teste de Coombs direto positivo na ausência de anemia hemolítica.

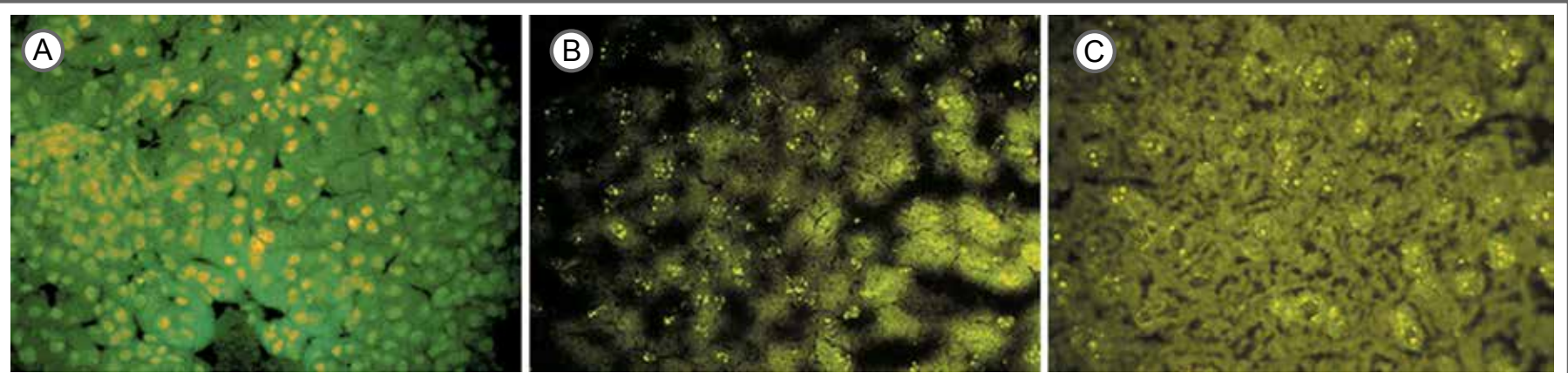


Fig. 20: Alguns padrões do FAN: **A)** Padrão nuclear homogêneo (ou difuso); **B)** Padrão nuclear pontilhado (ou salpicado); e **C)** Padrão nucleolar.

MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS ESPECÍFICAS

1- O FATOR ANTINUCLEAR (FAN)

O FAN, medido por imunofluorescência, por ser muito sensível para LES (mais de 98% dos pacientes tem FAN +), pode ser usado como teste de triagem, considerando-se significativo um **título ≥ 1:80**. Entretanto, ele não tem especificidade – *muitos pacientes com outras doenças também podem ter FAN positivo...* É o caso da esclerose sistêmica (90%), da síndrome de Sjögren (70%) e da artrite reumatoide (35%). Além do mais, cerca de **10%** da população normal também pode ter baixos títulos de FAN! **Mas o que vem a ser exatamente o FAN (Fator Antinuclear)?** Ao contrário do que muitos pensam, o FAN não é um anticorpo específico, e sim um teste que avalia a presença de um ou mais autoanticorpos... Segundo alguns autores, o termo “FAN” deveria ser substituído por um termo mais abrangente, como “PAAC” ou “*Pesquisa de Anticorpos contra Antígenos Celulares*”, pois neste teste detectam-se autoanticorpos contra diversos constituintes da célula, e não apenas aqueles presentes no núcleo...

O teste é feito em cultura de células HEP-2 (células de tumor epitelial humano), dispostas

em lâmina, sobre a qual é derramado o soro do paciente. Neste momento, os autoanticorpos, quando presentes, se fixam nas estruturas celulares. A lâmina então é lavada e, em seguida, tratada com anticorpos anti-imunoglobulina humana ligados à fluoresceína. Após esse processo, apenas os locais em que os anticorpos se ligaram ficarão fluorescentes. Com um microscópio especial, o examinador observa facilmente o padrão de fluorescência. São descritos 28 padrões diferentes de imunofluorescência, entre citoplasmáticos, nucleares, nucleolares, contra o aparelho mitótico e mistos. Serão comentados aqui apenas os mais importantes.

Perceber: um indivíduo que apresenta positividade para o FAN, em função da presença, por exemplo, do anti-DNA nativo, é possuidor de dois critérios diagnósticos de LES...

A interpretação do padrão da imunofluorescência acrescenta especificidade ao exame, sugerindo o tipo de autoanticorpo presente. A **FIGURA 21** foi extraída do cartaz de autoanticorpos do MEDCURSO, que traz a padronização dos laudos do FAN e diversas características de cada autoanticorpo (frequência, especificidade e associações clínicas), dando especial atenção às mais exigidas nos Concursos Médicos. Memorize-a.

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO			
		FAN+ em 95-100% dos casos VDRL falso-positivo	
ANTICORPO	FREQ.	ESPECIF.	COMENTÁRIOS
Anti-DNA nativo (dupla-hélice)	75%	▲▲▲▲	Forte associação com Nefrite Lúpica
Anti-DNA desnaturado (hélice simples)	90%	-	Pouco específico, ocorrendo em outras desordens
Anti-Histonas	70%	▲	Característico do LES induzido por drogas
Anti SSA (RO)*	30%	▲	Característico da Síndrome de Sjögren (*)
Anti-SSB (LA)	10%	▲	Característico da Síndrome de Sjögren
Anti-SM	30%	▲▲▲▲	Considerado o mais específico para LES
Anti-RNP	40%	▲	Característico da Doença Mista do Tecido Conjuntivo
Anti-P	20%	▲▲▲▲	Associado à Psicose Lúpica (lembrar: “P”sicose)
Anticardiolipina	20%	-	Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido
<p>☛ MEMORIZAR PARA PROVA:</p> <p>Qual o autoanticorpo mais característico? Anti-DNA-nativo</p> <p>Qual o autoanticorpo relacionando à Lesão Renal?</p> <p>Qual o autoanticorpo mais específico? anti-SM</p> <p>Qual o autoanticorpo relacionado ao lúpus farmacoinduzido? Anti-Histonas</p> <p>☛ (*) CUIDADO!</p> <p>Qual o autoanticorpo relacionado ao Lúpus Neonatal?</p> <p>Qual o autoanticorpo relacionado ao Bloqueio Cardíaco Congênito?</p> <p>Qual o autoanticorpo relacionado ao Rash por Fotossensibilidade?</p> <p>Qual o autoanticorpo relacionado ao Lúpus Cutâneo Subagudo?</p> <p>Qual o autoanticorpo relacionado ao Lúpus FAN Negativo?</p>			
PADRÕES	AUTOANTICORPO	ASSOCIAÇÃO CLÍNICA	
Nuclear Pontilhado (Salpicado)	Anti-ENA* (Ro/SSA, La/SSB, Sm, RNP, outros)	LES; Sjögren; DMTC; Esclerodermia	
Grosso	Anti-Sm e Anti-RNP		
Fino	Anti-Ro/SSA e Anti-La/SSB		
Nucleolar	Enzimas Nucleolares	Esclerose Sistêmica	
Nuclear Homogêneo (Difuso)	Anti-Histonas, Anti-DNA Nativo	LES (Nefrite) / LE induzido por droga / HAI**	
<p>(*) anti-ENA: Antígenos Nucleares Extraíveis (**) HAI: Hepatite Autoimune</p>			

Fig. 21: Cartaz de autoanticorpos – MEDCURSO.

Só para lembrar: o anticorpo anti-DNA nativo (anti-DNAs) e o anti-Sm são marcadores específicos de lúpus, e sua identificação faz parte dos critérios diagnósticos (ver acima). O anti-DNAs é identificado por imunofluorescência indireta utilizando como substrato o flagelado *Chrithidia lucilliae*. O anti-Sm pode ser identificado por diversos métodos como Western Blot, imunodifusão e contraímunoeletroforese.

2- Os AUTOANTICORPOS ESPECÍFICOS

Os principais autoanticorpos relacionados ao LES podem ser divididos nos seguintes grupos: (1) antinucleares; (2) anticitoplasmáticos; (3) antimembrana celular; (4) antifosfolípido. Entre os antinucleares, podemos citar o anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B) e anti-histonas. Os anticorpos anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro (SS-A) e anti-La (SS-B) pertencem ao grupo dos anti-ENA (ENA = Antígenos Nucleares Extraíveis). Entre os anticitoplasmáticos, o mais importante é o anti-P. Entre os antimembrana celular, destacam-se os anticorpos antilinfócito, anti-hemácia, antiplaqueta e antineuronais.

Anti-DNA: estes anticorpos se ligam ao próprio DNA nuclear e podem ser de dois tipos: anti-DNA dupla-hélice e anti-DNA hélice única. O anti-DNA dupla-hélice é *bastante específico* para LES (E = 95%) e possui importante relação com a atividade da doença e com a nefrite lúpica. Está presente em **70-75%** dos pacientes. Altos títulos correlacionam-se com a forma grave da nefrite lúpica (classe IV), sendo o acompanhamento de seus níveis importante para avaliar resposta terapêutica. O anti-DNA hélice única é inespecífico, e pode estar presente em diversas doenças autoimunes ou infecções crônicas.

Anti-Sm: o antígeno Sm (*Smith*) é uma proteína que se encontra complexada a pequenas partículas de RNA nuclear, formando o snRNP (Ri-

bonucleoproteína Nuclear Pequena – sn = *small nuclear*). É altamente específico para o LES, sendo considerado por alguns autores o autoanticorpo mais específico da doença (E = 99%). Contudo só está presente em **30%** dos casos. Ao contrário do anti-DNA, seus níveis não se alteram com mudanças na atividade de doença.

Anti-RNP: o antígeno RNP (Ribonucleoproteína), de forma semelhante ao Sm, é encontrado complexado a pequenas partículas de RNA nuclear, também formando o snRNP. A presença de altos títulos deste anticorpo está associada à Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC) e às síndromes de *overlap* com a esclerodermia e a polimiosite. Está presente em **40%** dos casos de LES.

Anti-Ro (SS-A) e Anti-La (SS-B): o antígeno Ro e o antígeno La são fosfoproteínas complexadas a fragmentos de RNA nuclear. Esses autoanticorpos geralmente aparecem em conjunto. O anti-Ro (SS-A) está presente em **30%** dos casos de LES, enquanto o anti-La (SS-B) encontra-se em apenas **10%**. Os dois anticorpos reagem à mesma estrutura, porém, cada um ataca um epítipo diferente. Ambos estão associados à síndrome seca (Sjögren), frequentemente relacionada ao LES. O anti-Ro (SS-A) também se relaciona ao lúpus cutâneo subagudo, à fotossensibilidade, à vasculite cutânea e à doença pulmonar intersticial. **As gestantes lúpicas anti-Ro positivas têm chance aumentada de parirem filhos com bloqueio cardíaco congênito ou lúpus neonatal**, ao transmitirem esses anticorpos para o feto através da placenta. *Esse autoanticorpo quase sempre está presente nos raros casos de LES com FAN negativo.* Ambos têm correlação negativa com a nefrite lúpica, isto é, pacientes anti-Ro/anti-La positivo tem menos chance de nefrite.

Anti-Histonas: são autoanticorpos voltados contra os diversos tipos de histona – proteínas estruturais do núcleo que se ligam às cadeias

SAIBA MAIS...

Definem-se 28 padrões de FAN na imunofluorescência. Algumas formas representam anticorpos que não possuem importância clínica (como o anticorpo anti-p80, de padrão nuclear pontilhado tipo “pontos isolados” com menos de dez pontos). Vamos mostrar na tabela abaixo alguns padrões relevantes que não foram citados no texto acima.

Padrão	Autoanticorpos/Doença Associada
Misto do tipo nuclear e nucleolar pontilhado com placa metafásica positiva	Anticorpo antitopoisomerase I (Scl-70): esclerose sistêmica, principalmente na forma difusa.
Misto do tipo citoplasmático pontilhado fino denso a homogêneo e nucleolar homogêneo	Anticorpo anti-P: psicose lúpica.
Nuclear pontilhado centromérico	Anticentrômero: esclerose sistêmica forma limitada (CREST).
Nucleolar aglomerado	Anti-U3 RNP: esclerose sistêmica com acometimento visceral grave (principalmente hipertensão pulmonar).
Nucleolar pontilhado	Anti-RNA polimerase I: esclerose sistêmica forma difusa com acometimento visceral grave.
Citoplasmático pontilhado fino	Anti-Jo1: polimiosite no adulto.
Citoplasmático pontilhado reticulado	Antimitocôndria: cirrose biliar primária.
Citoplasmático pontilhado fino denso	Anti-PI 7 e anti-PI 12: polimiosite com doença pulmonar intersticial.

de DNA dupla hélice. Existem os tipos H1, H2, H3 e H4. Estes anticorpos estão bastante relacionados ao lúpus induzido por drogas (procaïnamida e quinidina – anti-H2; hidralazina e clorpromazina – anti-H1, H3, H4), presentes em **95-100%** desses pacientes. No LES idiopático, sua prevalência é de **70%**.

Anti-P: o antígeno P é uma proteína ligada aos ribossomos, estruturas citoplasmáticas que contêm RNA (RNA ribossômico). Estão presentes em **20%** dos casos de LES e correlacionam-se com psicose lúpica e depressão. Não confunda o anti-P com o anti-RNP!!

Anticorpos Antimembrana: esses autoanticorpos se ligam a antígenos da superfície de algumas células. Os principais exemplos são os anticorpos anti-hemácia, da classe IgG, presentes em **60%** dos pacientes com LES, os anticorpos antilinfócito (prevalência de **70%**), os anticorpos antiplaqueta (prevalência de **30%**) e os anticorpos antineuronais (prevalência de **60%**). Uma pequena proporção dos pacientes com autoanticorpos anti-hemácia desenvolve anemia hemolítica Coombs positiva. Cerca de 15% dos pacientes positivos para autoanticorpos antiplaqueta fazem trombocitopenia autoimune. Os anticorpos antilinfócitos são os responsáveis pela alta frequência de linfopenia nos pacientes lúpicos.

Antifosfolípido: o grupo de anticorpos antifosfolípidios é composto por três elementos: (1) anticoagulante lúpico; (2) anticardiolipina; (3) Anti- β 2 Glicoproteína 1. A presença desses anticorpos é o marco laboratorial da síndrome antifosfolípido, que será abordada com detalhes no capítulo a seguir. Pelo menos um dos três é encontrado em cerca de **50%** dos pacientes com LES.



TRATAMENTO DO LÚPUS

Como vimos, o LES pode acometer diversos órgãos e sistemas. As manifestações clínicas variam desde lesões cutâneas e sintomas articulares até síndromes renais, cardíacas, hematológicas e neurológicas graves, que podem levar o paciente a óbito. A evolução da doença é imprevisível. Uma paciente que vem há anos se tratando de uma forma cutâneoarticular de lúpus pode eventualmente complicar com envolvimento orgânico potencialmente fatal.

O tratamento visa (1) o controle dos sintomas; (2) a prevenção e/ou redução das complicações; e (3) o aumento da sobrevida do paciente. Vale dizer que na década de 50 a sobrevida média em dois anos do LES era de apenas 40%, enquanto, nos dias de hoje, cerca de 90% dos pacientes vivem por mais de dez anos. Esse grande avanço na abordagem ao doente lúpico

deve-se ao diagnóstico mais precoce e ao advento dos corticosteroides e imunossuppressores, elementos fundamentais no tratamento das formas graves da doença.

1- MEDIDAS GERAIS

Os portadores de LES necessitam de **repouso** relativo. Dez horas de sono por noite e um cochilo à tarde costumam ser suficientes. Quanto mais ativa estiver a doença, maior a necessidade de repouso (pois pior é a fadiga)! As atividades físicas devem ser apropriadas ao momento clínico, mas, em qualquer situação, a exaustão deve ser evitada... O paciente precisa se proteger da luz ultravioleta, recomendando-se o uso constante de **protetor solar** (FPS de, no mínimo 15, porém, de preferência > 30). Medicamentos que potencializam os efeitos tóxicos da luz ultravioleta, como tetraciclina e psoralenos, devem ser evitados. O estresse, ocasionado por cirurgias, infecções ou mesmo pressão psicológica, pode exacerbar a doença e exigir tratamento adicional.

Como a presença de LES aumenta o risco cardiovascular, diversas medidas visando a redução de fatores de risco concorrentes devem ser rigorosamente tomadas... Monitorização e controle da PA, glicemia e perfil lipídico, além de dieta saudável e abandono do tabagismo, são simplesmente imprescindíveis.

E as medicações que podem causar “lúpus farmacológico”, estão proibidas no paciente lúpico? Não... Existem poucas evidências de prejuízo aos portadores de doença já estabelecida! Assim, substâncias como metildopa e fenitoína podem ser usadas sem maiores preocupações. As sulfonamidas, entretanto, costumam ser mal toleradas, e os pacientes com doença ativa podem desenvolver erupções cutâneas.

Até pouco tempo atrás se acreditava que todas as vacinas induzissem surtos de atividade lúpica e, portanto, a imunização ativa era contraindicada. Contudo, evidências recentes sugerem que as vacinas antipneumocócica e anti-influenza inativadas são seguras (o número de exacerbações lúpicas é igual nos pacientes que recebem essas vacinas ou placebo). O grande problema é que os títulos de anticorpos protetores após vacinação são menores nos pacientes lúpicos, particularmente naqueles em uso de drogas imunossupressoras.

SAIBA MAIS...

Existem recomendações dietéticas específicas para os pacientes lúpicos?

Com base em estudos experimentais em macacos, muitos reumatologistas orientam seus pacientes a não ingerirem ALFAFA!!! A substância L-canavanina, presente nesta leguminosa, pode induzir atividade do LES. Alimentos que contêm grandes quantidades de psoralenos (figo, aipo e salsa) também devem ser evitados... O psoraleno potencializa a toxicidade da luz ultravioleta, pois se liga ao DNA e, na presença de raios UV, sofre uma reação fotoquímica, causando a quebra da cadeia de DNA. Isso induz apoptose nas células da pele, o que tem o potencial de desencadear atividade de doença. Por outro lado, o ÓLEO DE PEIXE (que contém ácido ômega-3) parece exercer efeitos anti-inflamatórios, e postula-se que ele seria benéfico em pacientes lúpicos ou com outras doenças autoimunes...

2- O ARSENAL TERAPÊUTICO

2.1- Os Antimaláricos

Os antimaláricos, *hidroxicloroquina* (até 400 mg/dia ou 5 mg/kg/dia) ou *cloroquina* (250-500 mg/dia), são utilizados com bons resultados no controle das manifestações dermatológicas. O mecanismo é pouco compreendido, e parece envolver “imunomodulação”. A fadiga, muitas vezes incapacitante, bem como os episódios de artrite, são outras manifestações que podem regredir com o uso de antimaláricos! O exame oftalmológico inicial, e depois anual (*trimestral* se for usada a cloroquina, que é mais tóxica que a hidroxicloroquina), deve ser realizado, uma vez que a toxicidade retiniana é dependente da dose cumulativa. Os antimaláricos ajudam a reduzir os índices de recidiva, e permitem “poupar corticoides”, além de terem efeito antitrombótico e hipolipemiante, o que ajuda a reduzir o risco cardiovascular. Pacientes assintomáticos e com LES em remissão geralmente são mantidos com doses profiláticas de antimaláricos indefinidamente (ex.: hidroxicloroquina 200 mg três vezes por semana), visando, como já dito, reduzir o número de recidivas. Inclusive, muitos autores recomendam manter a hidroxicloroquina profilática mesmo se a paciente planeja engravidar ou descobrir que está grávida (a hidroxicloroquina parece ser segura durante a gestação)! *A suspensão do antimalárico comprovadamente se associa a um aumento nas taxas de recidiva da doença...*

2.2- Os AINEs

Os Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINEs) auxiliam no controle das manifestações musculoesqueléticas (ex.: artralgia, artrite e miosite) e também atuam nas serosites (ex.: pleurite, pericardite). A *meningite asséptica* é um efeito colateral clássico, principalmente quando o ibuprofeno é utilizado. Toxicidade hepática e, sobretudo, renal, devem ser suspeitadas mediante elevação de aminotransferases (hepatite induzida por AINEs) e escórias nitrogenadas. Outro parafefeito a que os pacientes lúpicos são mais propensos do que a população geral é a hipertensão arterial induzida (ou agravada) por AINEs. Tanto os AINEs não seletivos quanto os inibidores da COX-2 (Coxibs) aumentam o risco de infarto agudo do miocárdio se mantidos em longo prazo, logo, o ideal é evitá-los sempre que possível!!! **Ao menor sinal de nefrite lúpica, os AINEs devem ser interrompidos.**

2.3- Os Corticosteroides

Os corticosteroides representam a pedra angular da terapêutica do lúpus. São empregados em formulações **tópicas** (hidrocortisona, triancinolona e betametasona) para o *rash* lúpico, **intralesionais** (lúpus discoide), **orais** (prednisona) e **parenterais** (metilprednisolona).

A ação dos corticoides é dose-dependente. Quando se pretende um efeito eminentemente anti-inflamatório, devemos prescrevê-los em doses baixas (0,5 mg/kg/dia). Altas doses (1-2

mg/kg/dia) devem ser utilizadas objetivando um estado de imunossupressão.

O paciente lúpico tem risco aumentado de osteoporose, tanto pelo uso de corticoides quanto pelo baixo grau de atividade física e pouca exposição ao sol. Recomenda-se reposição de cálcio (1.500 mg/d) e vitamina D (800 U/d) nas pacientes em menopausa e em todos os usuários de corticoides; a prescrição de bisfosfonados em doses profiláticas (ex.: alendronato 35 mg/semana) agora faz parte das recomendações para quaisquer pacientes que utilizem corticoides em doses ≥ 5 mg/dia de prednisona (ou equivalente) por mais de três meses.

A suspensão abrupta da corticoterapia pode resultar em dois eventos, que devem ser previstos:

- Exacerbação da doença, exigindo a reinstalação de altas doses;*
- Insuficiência suprarrenal aguda.*

É importante lembrar que, sempre que um paciente for candidato à pulsoterapia com metilprednisolona, existe risco de estrongiloidíase disseminada (ou síndrome da hiperinfecção) em pacientes previamente infestados pelo parasita intestinal *S. stercoralis*, o que é relativamente comum em nosso meio... Alguns autores recomendam o tratamento empírico para a estrongiloidíase em todos os candidatos à imunossupressão com corticoide, independente da coleta de exame de fezes! A ivermectina mostrou em um estudo comparativo resultados superiores ao tiabendazol, sendo prescrita na dose de 200 mcg/kg durante dois dias consecutivos. O **tiabendazol** pode ser utilizado na dose de 25 mg/kg (dose máxima diária de 3 g), divididas em três tomadas por três dias. Para a síndrome de hiperinfecção, o tratamento deve ser estendido por 7-10 dias, ou até a negatificação das amostras fecais.

EFEITOS COLATERAIS DA CORTICOTERAPIA CRÔNICA

Fácies Cushingoide
Ganho de Peso
Hipertensão
Acne
Estrias Violáceas
Fragilidade Capilar
Osteonecrose Asséptica
Osteoporose
Catarata Subcapsular Posterior
Glaucoma
Hirsutismo
Diabetes Secundário
Hipocalcemia
Irritabilidade/Psicose
Miopatia
Maior Predisposição à Infecção

2.4- Os Citotóxicos

Drogas como ciclofosfamida, micofenolato e azatioprina são empregadas em associação aos glicocorticoides no tratamento das manifestações mais graves da doença, citando as

glomerulonefrites proliferativas como principais exemplos. Excetuando-se a ciclofosfamida, também podem ser usadas na terapia de manutenção, de modo a permitir uma redução na dose de corticoide (drogas “poupadoras de corticoide”)... A **ciclofosfamida** tem como principais paraefeitos: (1) cistite hemorrágica; (2) fibrose e transformação neoplásica das células epiteliais da bexiga; (3) toxicidade à medula óssea; (4) azospermia; e (5) toxicidade ovariana. A prevenção da esterilidade pode ser feita com análogos de GnRH antes de cada dose de ciclofosfamida... O **micofenolato** é relativamente mais seguro, e tem como principais efeitos adversos intolerância gastrointestinal (particularmente diarreia), supressão medular (anemia, leucopenia e trombocitopenia) e infecções oportunistas. A **azatioprina** pode ser associada aos glicocorticoides nos esquemas de indução da remissão, porém, por ser menos eficaz que a ciclofosfamida e o micofenolato, seu emprego é reservado aos casos de intolerância àquelas drogas ou indisponibilidade das mesmas. Seus paraefeitos são semelhantes aos do micofenolato. O **metotrexate** pode ser usado em manifestações cutâneo-articulares, mas não na terapia de indução da remissão de formas mais graves da doença (pois comprovadamente não é eficaz com este intuito)...

2.5- Belimumab

O belimumab (*Benlysta*) é um anticorpo monoclonal totalmente humano que inibe a atividade do fator estimulador de linfócitos B (“BLyS”, “BAFF” ou “*B-cell surviving factor*”), uma citocina envolvida na patogênese do LES. A dose é 10 mg/kg IV a cada duas semanas, nos três primeiros ciclos, depois 10 mg/kg IV mensal. Apesar de ter sido recentemente aprovado pelo FDA, seu exato papel no tratamento da doença ainda não está bem definido... Os estudos que validaram o belimumab demonstram que a associação deste fármaco é benéfica em pacientes com LES cutâneo e/ou musculoesquelético que vinham em uso de combinações variadas de AINEs, antimaláricos, corticoides e imunossupressores (ex.: micofenolato, azatioprina), mas que não obtinham um controle adequado das manifestações da doença... Desse modo, a literatura atual recomenda considerar sua associação em pacientes com características semelhantes aos desses estudos, pois em tais casos o belimumab comprovadamente reduz a sintomatologia do lúpus e permite uma diminuição na dose de corticoide... Por outro lado, até o momento não há ensaios clínicos controlados em portadores de nefrite lúpica ou outras manifestações graves da doença! Logo, seu emprego nestas situações ainda não pode ser recomendado (pelo menos até que mais estudos esclareçam se ele é eficaz ou não nesses contextos)...

3- O TRATAMENTO DO LES EM CADA SITUAÇÃO ESPECÍFICA

3.1- Lúpus Cutâneo

Lesões de pele bem localizadas devem ser tratadas inicialmente com *costicosteroides tópicos*, inicialmente de baixa potência (ex.: hidrocortisona), podendo-se aumentar a potência em caso de insucesso (ex.: betametasona = média potência). A injeção de corticoide de depósito (ex.: triancinolona) também é uma opção quando existe apenas uma ou poucas lesões... Os corticoides tópicos mais potentes são os *fluoretados* (ex.: clobetasol), mas eles possuem um importante inconveniente: seu uso prolongado (> 2 semanas) pode causar atrofia da pele, o que se torna particularmente limitante para o tratamento de lesões localizadas na face. Uma opção à corticoterapia tópica é o uso do *creme de tracrolimus*. Entretanto, o risco de câncer de pele não melanoma parece estar aumentado em usuários desse tipo de creme, o que tem levado a uma diminuição do seu uso... Nos casos refratários, ou quando a lesão cutânea é extensa, deve-se associar terapia sistêmica, de preferência com *antimaláricos*!

Os antimaláricos produzem bons resultados no tratamento das lesões cutâneas e dos sintomas gerais e musculoesqueléticos do LES. A droga de escolha é a *hidroxicloroquina*, na dose de 400 mg/dia. A *cloroquina*, na dose de 250 mg/dia, é a segunda opção. As lesões costumam melhorar após **6-12 semanas**, lembrando que, no caso do lúpus discoide, persistem cicatrizes atróficas... De um modo geral os antimaláricos são bem tolerados! Como já mencionado, o acompanhamento oftalmológico regular é imprescindível. Nos casos refratários aos antimaláricos, as opções são a *prednisona* sistêmica em doses anti-inflamatórias (< 0,5 mg/kg/dia), *talidomida* 100-200 mg VO/dia (contraindicada em mulheres sob o risco de engravidar), *metotrexate*, *azatioprina* e *micofenolato*. Casos graves podem necessitar de *ciclofosfamida* e *imunoglobulina humana intravenosa*! No lúpus bolhoso, o tratamento pode ser feito com *dapsona* (25-200 mg/dia).

3.2- Lúpus Articular e Muscular

As artralguas, artrites e mialgias respondem muito bem aos *AINEs* convencionais (ex.: ibuprofeno, diclofenaco), bem como aos inibidores da COX-2. Nos casos refratários, pode-se lançar mão da *prednisona* em doses baixas/intermediárias (de $\leq 7,5$ mg/dia até 30 mg/dia) ou iniciar os *antimaláricos* (hidroxicloroquina, cloroquina), para reduzir a dose do AINE e poupar corticoides. Nos casos de artrite intensa e refratária, pode-se lançar mão do *metotrexate*, geralmente com boa resposta.

3.3- Serosite Lúpica

A pleurite, a pericardite e os derrames serosos devem ser tratados com *AINES* ou *corticosteroides* orais em doses anti-inflamatórias (até 0,5 mg/kg/dia de prednisona). A maioria dos pacientes obtém pronta melhora do quadro. A partir de então, a droga deve ser retirada de forma paulatina.

3.4- Formas Graves ou Potencialmente Graves

As principais formas de LES que ameaçam a vida do paciente são: nefrite, acometimento do SNC, miocardite, pneumonite, vasculite sistêmica, anemia imuno-hemolítica e trombocitopenia. A base da abordagem terapêutica nesses casos é a imunossupressão agressiva, realizada com corticosteroides em altas doses associados ou não aos imunossupressores citotóxicos (ciclofosfamida, micofenolato ou azatioprina).

Ressalte-se que a maioria dos estudos clínicos com imunossupressão agressiva foi feita em pacientes que apresentavam *nefrite lúpica*. Existem poucas evidências científicas de qualidade quanto ao real benefício da imunossupressão agressiva em outras formas graves de LES, sendo as recomendações terapêuticas, em grande parte, oriundas de extrapolações com base nos estudos de nefrite e na experiência de *experts* no assunto.

Corticosteroides: se possível, devemos usar *prednisona*, na dose de **1-2 mg/kg/dia** ministrada pela via oral (podendo dividi-la em duas a três tomadas na fase aguda do tratamento). A anemia imuno-hemolítica, a trombocitopenia, a vasculite sistêmica e a pneumonite lúpica costumam ter excelente resposta. Já a endocardite de Libman-Sacks e a miocardite são manifestações cuja resposta aos corticoides nunca foi comprovada na literatura, porém, tais drogas sempre são usadas de forma empírica em altas doses, em conjunto com outros imunossupressores... Após estabilização, o fármaco deve ser reduzido paulatinamente, até a dose mínima necessária para manter a doença em remissão. Nos casos de anemia imuno-hemolítica ou trombocitopenia refratárias, pode-se considerar o emprego de imunoglobulina intravenosa ou a realização de esplenectomia.

Quando o quadro clínico é muito grave, com risco iminente à vida, recomenda-se lançar mão da **pulsoterapia** com metilprednisolona IV, na dose de 1 g/dia por três dias. A principal vantagem desta estratégia é a maior rapidez da resposta clínica! As desvantagens são o risco de crise hipertensiva (ex.: edema pulmonar), descontrole glicêmico e infecção... Dependendo da gravidade e da quantidade cumulativa de corticoide, podem ser feitos pulsos com quantidades menores de metilprednisolona (500 mg/dia), sem perda importante na resposta terapêutica (o chamado “minipulso”).

Imunossupressores Citotóxicos: os mais usados no LES são a ciclofosfamida, o micofenolato e a azatioprina. A ciclofosfamida pode ser feita em dose oral diária (1-3 mg/kg/dia) ou, de preferência, na forma de pulsoterapia mensal (0,5-1 g/m² por dose). O mofetil micofenolato é feito na dose de 2-3 g/dia, no tratamento de indução, e 1,5-2 g/dia, no tratamento de manutenção. A azatioprina é feita na dose de 2-3 mg/kg/dia.

Lúpus Renal

Os corticosteroides sempre estão indicados no tratamento da nefrite lúpica. Nos casos brandos (classe III leve), a dose de 0,5 mg/kg/dia de prednisona deve ser utilizada, em geral com ótima resposta. Nos casos mais graves (classe III grave ou IV), a dose deve ser alta (1-2 mg/kg/dia), e nos casos de glomerulonefrite rapidamente progressiva, a pulsoterapia com metilprednisolona está indicada, uma vez que os imunossupressores demoram até 14 dias para iniciar sua ação, atingindo atividade plena somente após 2-3 meses (nesse meio tempo, para “salvar” o rim, contamos apenas com o corticoide, cujo efeito já se faz presente após as primeiras 24h).

Os imunossupressores têm papel decisivo no tratamento da nefrite lúpica, e são feitos em associação ao corticoide nos casos graves. A abordagem é dividida em **indução da remissão** e **manutenção da remissão**. Na indução, a droga mais estudada é a **ciclofosfamida**, ministrada sob a forma de pulsos mensais durante seis meses. O uso diário de ciclofosfamida oral aparentemente tem o mesmo efeito terapêutico, porém se associa a muito mais efeitos adversos do que a via venosa mensal. O **micofenolato** é no mínimo tão eficaz quanto a ciclofosfamida, apresentando menor incidência de efeitos colaterais graves. Evidências recentes indicam que a taxa de resposta em negros e hispânicos é maior com o micofenolato do que com a ciclofosfamida, e por isso o micofenolato atualmente é a droga de escolha nesses indivíduos! Em brancos e asiáticos, por outro lado, parece que tanto faz usar um ou outro... Na terapia de manutenção, as drogas de escolha são o **micofenolato** ou a **azatioprina**, mantidos por 18 a 24 meses. A ciclosporina pode ser utilizada como droga alternativa, mas deve-se evitar a ciclofosfamida em longo prazo (risco de infertilidade e câncer de bexiga)... O **rituximab** (anticorpo monoclonal anti-CD 20, que elimina linfócitos B) vem sendo estudado como alternativa à doença refratária, mas seu uso ainda não está plenamente respaldado pela literatura. Existem outras terapias experimentais em estudo, inclusive o **transplante autólogo de medula óssea** para os casos em que TODOS os tratamentos falham...

A nefropatia membranosa (classe V), na ausência de um componente de nefrite proliferativa, é tratada com corticoides somente nos casos de pior prognóstico (síndrome nefrótica

franca, disfunção renal). O prognóstico desta classe de nefrite de um modo geral é bom e muitos pacientes melhoram espontaneamente sem qualquer tratamento... A classe VI, por outro lado, NÃO se beneficia do tratamento imunossupressor agressivo, pois os glomérulos já se encontram esclerosados... A biópsia renal estará indicada sempre que houver dúvida quanto à classe de nefrite. Os principais exemplos estão na **Tabela 3**.

Vale recordar que medidas não imunossupressoras também são essenciais no tratamento da nefropatia lúpica! O controle da HAS (para valores $< 140 \times 90$ mmHg ou $< 130 \times 80$ mmHg, dependendo da referência), da glicemia, da lipemia e da *PROTEINÚRIA*, o que é feito com o emprego de IECA ou Ant. Angio II (visando níveis < 500 mg/dia) são importantíssimos em qualquer forma de doença renal grave!

Lúpus do SNC

A psicose lúpica, a vasculite do SNC e a mielite transversa devem ser tratadas com **prednisona** em altas doses ou pulso de metilprednisolona. Os imunossupressores citotóxicos (especialmente a ciclofosfamida) estão indicados nos casos graves e recidivantes de neurolúpus, ou que necessitem de altas doses de manutenção do corticoide. Às vezes, é difícil a diferenciação entre psicose lúpica e psicose induzida pelo corticoide. Deve-se ressaltar que a psicose pelo corticoide geralmente surge nas primeiras semanas de tratamento, quando a dose ultrapassa 40 mg/dia de prednisona ou equivalente... Seja como for, a conduta nesses casos é a redução do corticoide, se possível, observando a evolução do quadro. Se houver melhora, provavelmente se trata da psicose farmacoinduzida. A positividade para o autoanticorpo **anti-P** sugere que a psicose seja lúpica, devendo ser tratada, por sua vez, com aumento da dose de corticoide!!! Os fenômenos tromboembólicos para o SNC geralmente estão associados à síndrome do anticorpo antifosfolípido, necessitando anticoagulação plena (heparina ou warfarin) – ver cap. 2.



3.5- Lúpus e Gravidez

O LES é uma doença que acomete preferencialmente mulheres em idade fértil, sem alterar a chance de engravidar. Portanto, torna-se um

fato relativamente comum o encontro de lúpicas grávidas. A princípio, devemos considerar a gestação de uma lúpica como gravidez de alto risco, devido ao aumento da incidência de complicações tanto para a mãe como para o feto ou recém-nato.

A gestação exacerba a doença? A resposta é provavelmente sim... Dois ensaios recentes mostraram que os episódios de atividade lúpica foram mais frequentes durante a gestação e puerpério, atingindo uma cifra de 60%. Outros estudos, entretanto, não demonstraram nenhuma relação estatística entre gravidez e exacerbação da doença. O que se sabe é que as lúpicas com doença ativa, especialmente quando possuem comprometimento renal e/ou hipertensão arterial, estão sob risco de piora dos sintomas e da disfunção renal. *Por isso, recomenda-se que as mulheres com LES só devam engravidar após um período de pelo menos seis meses de remissão da doença. Aquelas que apresentam nefrite lúpica devem ser desaconselhadas a engravidar.*

Outro ponto importante é o risco para o feto. Gestantes lúpicas têm mais chance de parto prematuro, aborto espontâneo ou natimorto (10-30% dos casos). Nefrite, HAS e presença de anticorpos antifosfolípídios são os principais fatores de risco, e a trombose dos vasos uteroplacentários explica em boa parte o problema... Gestações **anti-Ro** positivas cursam com maior chance de **lúpus neonatal** e o temível **bloqueio cardíaco congênito** (letalidade $\sim 20\%$). Estas pacientes devem ser acompanhadas de perto, e a detecção do BAV congênito pode ser feita *in utero* pela USG (a partir da 16ª semana), que evidencia bradicardia fetal. Devido à presença de uma enzima que metaboliza corticoides maternos na placenta, para tratar o feto dentro do útero é preciso lançar mão de glicocorticoides que contêm flúor em sua molécula – como dexametasona e betametasona – já que somente estes resistem ao metabolismo placentário e conseguem penetrar na circulação fetal, podendo reverter o BAV congênito se utilizados de maneira extremamente precoce. Caso contrário, o tratamento (se possível) é a indução do parto para implante de marca-passo definitivo... O mecanismo de aquisição dos anticorpos pelo feto é a transferência passiva dos mesmos através da placenta.

Durante a gravidez, o tratamento dos sinais e sintomas do LES deve ser feito principalmente com AINEs, corticosteroides e hidroxiquina. A ciclofosfamida, o metotrexate e o warfarin (antes da 14ª semana, principalmente) são contraindicados pelo risco de teratogênese. A azatioprina e o micofenolato podem ser usados com cautela em casos selecionados. O sofrimento

Tab. 3: Indicação de biópsia renal no LES.

	INDICAÇÃO DE BIÓPSIA	MOTIVO DA INDICAÇÃO
1	Presença de anormalidades leves no exame de urina, não sugestivas de uma classe específica, mas refratárias a baixas doses de prednisona (0,5 mg/kg/dia).	<u>Diferenciar:</u> Mesangial (II) ou Focal (III) de Proliferativa Difusa Oligossintomática (IV).
2	Proteinúria nefrótica com escórias normais.	<u>Diferenciar:</u> Proliferativa Difusa (IV) de Membranosa (V).
3	Aumento lentamente progressivo das escórias.	<u>Diferenciar:</u> Proliferativa Difusa (IV) ou Membranosa (V) de Esclerosante Avançada (VI).

fetal relacionado à SAAF deve ser tratado com heparina + AAS (ver capítulo 2).

Como os fármacos empregados na terapêutica da doença são excretados no leite materno, é preferível que pacientes lúpicas em tratamento NÃO amamentem seus bebês! Todavia, esta restrição não é considerada absoluta, e em certos contextos pode ser válido manter a amamentação (ex.: alto risco de desnutrição infantil devido à falta de condições financeiras para prover suplementos alimentares pediátricos adequados).

3.6- Lúpus e Contracepção

Os contraceptivos orais contendo estrógenos em doses altas aumentam a chance de exacerbação do LES. Entretanto, estudos recentes mostraram que estrógenos em baixas doses (< 35 mcg de etinilestradiol) podem ser bem tolerados, associando-se à ocorrência de atividade lúpica em apenas 15% dos casos, não muito diferente da população lúpica geral... A presença de SAAF e/ou nefrite lúpica grave contraindica essas drogas, devido ao risco aumentado de fenômenos tromboembólicos... Em tais casos, são preferíveis os anticoncepcionais de barreira (preservativos). O DIU (Dispositivo Intrauterino) deve ser evitado, pelo maior risco de hemorragia e infecção. Os contraceptivos à base de progestágenos (acetato de medroxiprogesterona trimestral, minipílula) podem ser usados sem restrições nas pacientes com LES...



LÚPUS FARMACOINDUZIDO

Em indivíduos geneticamente predispostos, a exposição a certas drogas pode ocasionar reações de natureza “autoimune” que produzem manifestações clínicas parecidas com as do lúpus eritematoso sistêmico. É o chamado **Lúpus Farmacoinduzido**, uma entidade que, apesar das semelhanças, é essencialmente diferente do LES idiopático em diversos aspectos clínicos e laboratoriais – ver adiante.

A exata fisiopatogênese permanece desconhecida, porém, existem evidências de que certos padrões de metabolização de fármacos (ex.: indivíduos *acetiladores lentos*) acarretam maior risco. É possível que esses fármacos e seus metabólitos, se não forem logo eliminados do organismo, consigam estimular de forma generalizada as células do sistema imune, promovendo hiperativação. Outra hipótese plausível implica um mecanismo de “demetilação” do DNA induzido por determinadas substâncias. A metilação é uma forma de “silenciar” genes que não devem ser expressos de forma constitutiva – pelo fato de poderem ser deleté-

rios – como os genes de citocinas e fatores pró-inflamatórios... Quando o DNA dos linfócitos T se torna hipo ou desmetilado, um processo de estimulação imunológica espontânea pode ocorrer! Perceba que os dois mecanismos que citamos não são mutuamente exclusivos, pelo contrário... Seja como for, o resultado final é sempre o mesmo: ativação exagerada do sistema imune em resposta a alguma droga!!!

Os três principais medicamentos envolvidos (aqueles com maior risco) são: **procainamida**, **hidralazina** e **d-penicilamina**. A droga com maior risco de todas é a procainamida (20% dos pacientes desenvolvem lúpus farmacoinduzido após algumas semanas de uso), porém, a mais frequentemente associada na prática é a HIDRALAZINA, pelo fato de ser muito mais prescrita que a primeira... Outras drogas comprovadamente associadas são: **minociclina**, **diltiazem**, **isoniazida**, **clorpromazina**, **metildopa**, **quinidina**, **alfa-interferon** e **drogas anti-TNF alfa**. Existe ainda um grupo de fármacos para os quais a associação com lúpus farmacoinduzido é considerada provável ou possível, mas não *confirmada*... Citamos, dentro desse grupo, os anticonvulsivantes, antimicrobianos, antitireoideanos, entre outros...

Clinicamente, o lúpus farmacoinduzido não demonstra preferência por sexo, e a faixa etária mais acometida depende do tipo de medicamento associado (muitas drogas comprovadamente associadas ao lúpus farmacoinduzido têm maior probabilidade de serem prescritas para idosos, logo, esta acaba sendo a faixa etária de maior incidência). A doença tende a ser **MAIS BRANDA** do que a forma idiopática, **em geral não acometendo os rins nem o sistema nervoso central**. Lesões cutâneas “discoides” e complicações hematológicas graves também não são esperadas na forma farmacoinduzida... Do ponto de vista laboratorial, não são encontrados o anti-DNA dupla hélice (exceto quando induzido pelo uso de anti-TNF e alfa-interferon) e nem o anti-Sm. Também não há consumo de complemento... O FAN, entretanto, é positivo em altos títulos (padrão homogêneo) e os **anticorpos anti-histonas** (grandes marcadores da síndrome) ocorrem em mais de 95% dos casos!

ATENÇÃO: anticorpos anti-histonas também são encontrados no LES idiopático (em até 70% das vezes). Logo, a maioria dos portadores de LES idiopático também possui anticorpos anti-histona... Entenda que a positividade deste marcador, por si só, não é suficiente para *confirmar* o diagnóstico de lúpus farmacoinduzido, apesar de ser um elemento importantíssimo neste processo!!!

O diagnóstico deve ser suspeitado no paciente que faz uso de uma das drogas listadas (geralmente por > 1 mês), e que evolui com um quadro variável combinando mal-estar geral, fadiga, mialgia, artralgia, febre, *rash* e/ou serosite. Não raro o quadro se parece com um LES idiopático que está apenas começando, mas o paciente não satisfaz os critérios formais de classificação... A confirmação do diagnóstico é difícil, e geralmente requer a suspensão ou troca do medicamento incriminado, observando-se melhora

completa após um curto intervalo de tempo... A ausência de autoanticorpos específicos de LES (ex.: ausência de anti-Sm e anti-DNAs) nos ajuda a fortalecer a hipótese diagnóstica, a qual, por sua vez, é reforçada pela presença do **anti-histona** (mas não definitivamente confirmada, como vimos)!!! **O tratamento é a simples suspensão da droga, podendo ser necessário um breve curso de AINE ou antimalárico, eventualmente corticoide em dose baixa (estes últimos nos doentes com serosite refratária).**

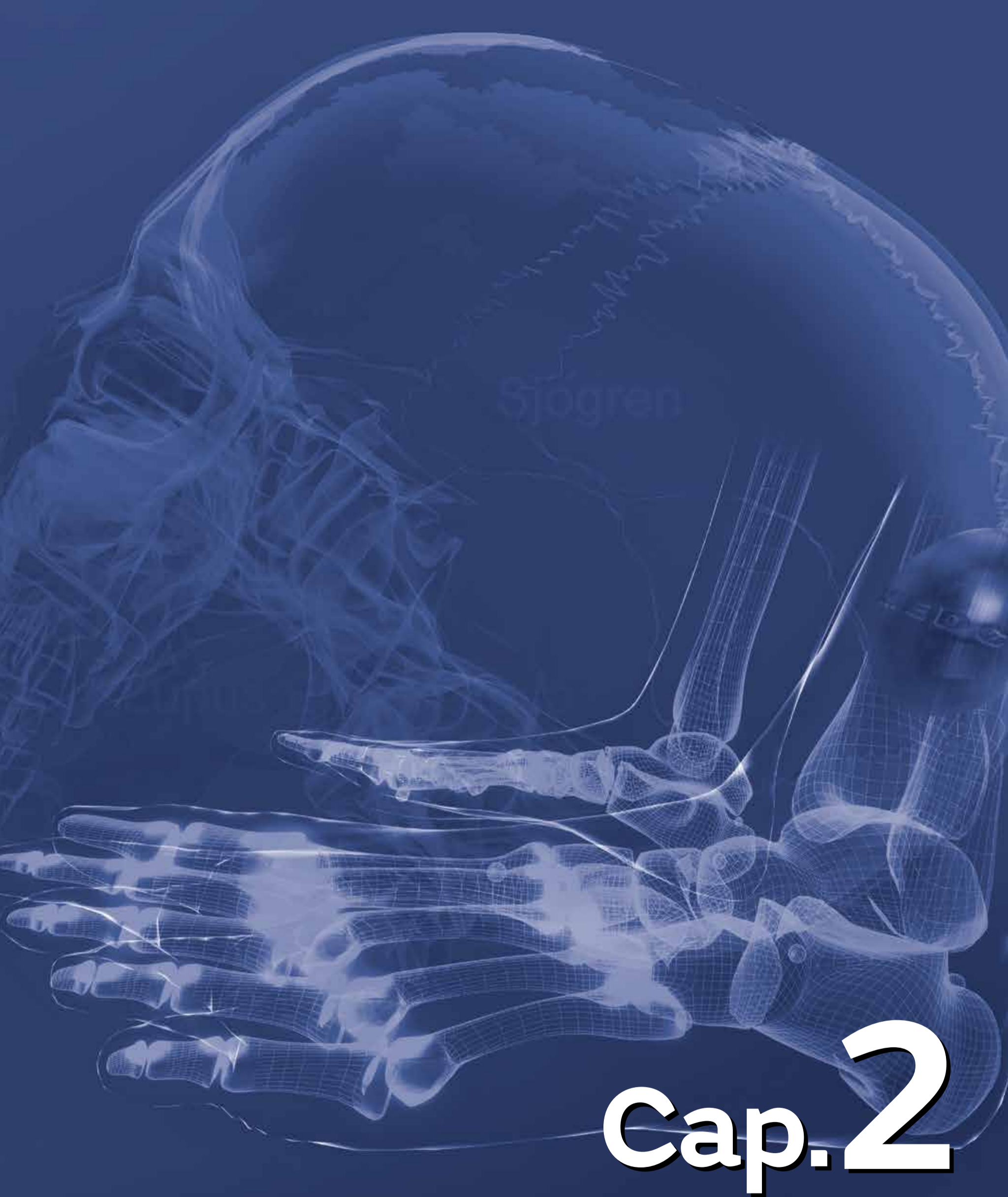
MEMORIZAR – Lúpus induzido por drogas:

Forma clínica branda

- 1- Não acomete rim ou sistema nervoso central.
- 2- Não consome complemento.
- 3- Não são encontrados os ac. anti-DNA nativo (dupla hélice).
- 4- Os anti-histonas são característicos (95-100% dos casos).

O tratamento é a suspensão do fármaco, eventualmente AINE, antimaláricos ou CTC em dose baixa.





Cap. 2

SÍNDROME DO ANTICORPO
ANTIFOSFOLIPÍDIO

SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLIPÍDIO

A Síndrome do Anticorpo Antifosfolipídio (SAF) foi descrita por *Hughes* em 1983 em pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Também conhecida como *Síndrome de Hughes*, é caracterizada por eventos tromboembólicos arteriais e venosos, abortamento espontâneo de repetição e a presença de anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico e anti- β 2 glicoproteína 1.

Outras manifestações podem ocorrer com frequência, tais como trombocitopenia, livedo reticular (trama reticulada na derme, dando uma coloração marmórea à pele do paciente – **FIGURA 1**), endocardite de Libman-Sacks e alterações neurológicas. Nos dias de hoje sabemos que a SAF não é uma exclusividade dos pacientes lúpicos, podendo se associar também a outras doenças ou aparecer de forma isolada.



Fig. 1: Livedo reticular – alteração cutânea na SAF.

Quando ocorre a associação entre SAF e LES, ou qualquer outra doença, seja ela reumatológica ou não, chamamos de SAF **secundária** (50% dos casos). A SAF é dita **primária** quando ocorre de forma isolada (50% restantes).

Por causa da forte associação com lúpus, a SAF secundária é mais frequente no sexo feminino, enquanto a primária tem igual distribuição entre os sexos. É importante ressaltar que muitos pacientes podem desenvolver os anticorpos da SAF sem que ocorra qualquer manifestação clínica, o que, como será visto adiante, **NÃO** permite o diagnóstico formal de SAF!

FISIOPATOLOGIA

Como os anticorpos antifosfolipídios promovem coagulação do sangue? A membrana plasmática de todas as células é composta por uma bicamada de fosfolipídios. A *Fosfatidilserina* (FS) é um fosfolipídio geralmente presente apenas na camada interna, voltada para o citoplasma celular. Entretanto, plaquetas e células endoteliais, quando entram em apoptose, expressam a FS na camada externa de suas membranas, e as células trofoblásticas – constituintes da placenta – expressam a FS na camada externa de maneira constitutiva (isto é, permanente)... Quando a FS se apresenta voltada para o lado externo da célula, uma glicoproteína plasmática, a beta-2-glicoproteína-1, se liga a ela imediatamente. Na presença de algum dos anticorpos antifosfolipídios (aPL), ocorre fixação do aPL ao complexo FS/beta-2-GP-1. Este processo é acompanhado de ativação do complemento, que por sua vez promove ativação de células endoteliais e plaquetas, além de induzir a liberação de fator tecidual. Logo, a ligação antígeno-anticorpo e posterior ativação do complemento promove um estado pró-trombótico que pode resultar no desenlace da cascata de coagulação!

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A SAF deve fazer parte do diagnóstico diferencial das trombooses arteriais e/ou venosas, principalmente em pacientes jovens. A manifestação mais comum da SAF é a **trombose venosa profunda**. *A trombose venosa superficial não configura um critério de SAF.*

Numa série de 1.000 pacientes, observou-se a seguinte frequência de manifestações: trombose venosa (32%); trombocitopenia (22%); livedo reticular (20%); AVE isquêmico (13%); tromboflebite superficial (9%); tromboembolismo pulmonar (9%); abortamento espontâneo (8%); ataque isquêmico transitório (7%).

Outros eventos tromboembólicos descritos são: trombose de veia renal, oclusão de veia hepática com desenvolvimento de síndrome de Budd-Chiari, infarto enteromesentérico, oclusão de vasos arteriais e venosos da retina, osteonecrose, trombose coronariana (infarto agudo do miocárdio), oclusão do enxerto coronariano.

A **endocardite de Libman-Sacks** pode se manifestar com embolia cerebral ou sistêmica ou com lesão valvar (insuficiência mitral e/ou aórtica).

O **abortamento espontâneo recorrente** é uma das manifestações mais importantes e se deve à oclusão de vasos uteroplacentários. O sofrimento fetal (com retardo no crescimento intrauterino), as perdas fetais, os partos prematuros, a pré-eclâmpsia e a síndrome HELLP podem ser observados. A morte fetal inexplicada com mais de dez semanas em feto morfologicamente normal é o critério obstétrico mais específico para SAF, enquanto o critério mais sensível é a história de abortamentos recorrentes.

A **trombocitopenia** é comum, mas geralmente é de grau leve a moderado, não determinando eventos hemorrágicos. O mecanismo é idêntico ao da PTI (Púrpura Trombocitopênica Imune Idiopática), ou seja, a presença de autoanticorpos na superfície das plaquetas induz sua fagocitose pelos macrófagos esplênicos.

Como manifestações cutâneas podemos nos deparar com o **livedo reticular**, que é sujeito a exacerbações em ambientes com baixas temperaturas, sendo encontrado principalmente nos membros inferiores. Este achado é decorrente do espasmo de algumas arteríolas ascendentes da derme (áreas de palidez) intercalado com vasodilatação de arteríolas adjacentes (áreas de eritema ou cianose), dando um aspecto mosqueado ou *marmóreo* à pele.

A **síndrome de Sneddon** é definida pela tríade AVE isquêmico + livedo reticular + anticorpos antifosfolipídios positivos, geralmente observada em pacientes jovens, fora da faixa etária típica de AVE isquêmico...

A presença de nódulos subcutâneos, úlceras cutâneas, púrpura necrosante e atrofia Alba de Millian são outras manifestações cutâneas. A atrofia Alba de Millian, conhecida também como vasculite livedoide, é uma úlcera dolorosa das extremidades inferiores, com bordas bem definidas, centro atrófico e esbranquiçado, sendo mais comum no sexo feminino e apresentando recorrências. O termo "vasculite livedoide" não é o mais adequado, posto que não se trata de um evento inflamatório, e sim pela formação de trombos na luz dos vasos sanguíneos superficiais. Justamente por este motivo (isto é, por não ser uma vasculite propriamente dita) não tem boa resposta à corticoterapia!!!

SAF catastrófica: ocorre num pequeno percentual de pacientes, quando a doença se apresenta de forma aguda e com múltiplas trombozes arteriais e venosas e em vasos de pequeno e grande calibre em diversos órgãos (pelo menos três órgãos, para definir a síndrome). Os eventos trombóticos podem ocorrer simultaneamente ou com intervalos de dias. Nesses pacientes a mortalidade é alta e gira ao redor de 50%, mesmo com o tratamento (ver adiante).



CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Devemos suspeitar da presença da SAF quando estivermos diante de eventos trombóticos em pacientes jovens, na presença ou não de LES. Diante de episódios oclusivos arteriais e venosos e de perdas gestacionais sem motivo aparente, o diagnóstico deve ser firmado pelos critérios da **Tabela** a seguir.

CRITÉRIOS CLÍNICOS	
1- Trombose Vascular	Um ou mais episódios de trombose arterial, venosa profunda ou de pequenos vasos em qualquer órgão ou tecido confirmada por Doppler ou exame histopatológico. A histopatologia deve excluir vasculite.
2- Morbidade Gestacional	(a) Uma ou mais mortes inexplicadas de feto morfologicamente normal com mais de dez semanas de idade gestacional. (b) Um ou mais nascimentos prematuros de feto morfologicamente normal com 34 semanas ou menos em virtude de pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou insuficiência placentária. (c) Três ou mais abortamentos espontâneos antes de dez semanas de idade gestacional com causas cromossômicas ou maternas excluídas.
CRITÉRIOS IMUNOLÓGICOS	
1- Anticoagulante lúpico presente no plasma detectado de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia*.	
2- Anticorpo anticardiolipina IgG ou IgM em títulos moderados a altos (> 40 unidades). O teste deve ser ELISA padronizado.*	
3- Anticorpo anti-β2 Glicoproteína 1 IgG ou IgM em altos títulos.*	
<i>A síndrome é definida na presença de pelo menos um critério clínico somado a pelo menos um laboratorial.</i>	
<i>*Os exames devem ser positivos em duas ou mais ocasiões com intervalo mínimo de 12 semanas.</i>	

Vejamos brevemente alguns detalhes sobre os anticorpos da síndrome...

(1) Anticoagulante lúpico: representa, na verdade, imunoglobulinas que, *in vitro*, prolongam algumas provas de coagulação, como o Tempo De Tromboplastina Parcial ativado (PTTa) e os tempos de coagulação induzidos pelo caolim e pelo veneno da víbora Russel (o teste mais sensível). O alargamento do PTTa não é corrigido com a adição de plasma humano, na proporção de 1:1, diferenciando a presença do anticorpo da deficiência de fatores da coagulação. O anticoagulante lúpico apresenta maior especificidade para o diagnóstico de SAF, porém, perde em sensibilidade.

Devemos ressaltar que, no LES, a presença do anticorpo antifator VIII é uma causa de anticoagulante lúpico falso-positivo. A diferença é clínica: o antifator VIII cursa com hemorragia e o anticoagulante lúpico com trombose.

(2) Anticardiolipina (aCL): seu teste utiliza placas de ELISA sensibilizadas com cardiolipina.

Ele permite a identificação e quantificação de isotipos específicos de aCL (IgG, IgA e IgM). Os anticorpos IgG estão mais relacionados a eventos trombóticos, enquanto o isotipo IgM tem uma relação mais forte com anemia hemolítica autoimune. O IgA não foi relacionado a uma manifestação específica... Os resultados são expressos em unidades GPL para IgG e MPL para IgM.

O anticorpo aCL apresenta maior sensibilidade do que o anticoagulante lúpico para o diagnóstico de SAF, no entanto, perde em especificidade.

(3) Anti-β2 glicoproteína 1 (anti-b2-GPI): como já dissemos, a b2-GPI é uma proteína que se liga à Fosfatidilserina (FS) na membrana das plaquetas e células endoteliais, e a ligação do anti-b2-GPI ao complexo b2-GPI/FS induz a expressão de um fenótipo pró-trombótico nessas células, justificando a ocorrência de trombozes clínicas. Apresenta maior especificidade que a aCL para o diagnóstico de SAF e em até 10% dos casos é o único anticorpo antifosfolipídio presente!

O VDRL falso-positivo foi retirado dos critérios diagnósticos devido a sua baixa sensibilidade. Sua positividade era definida pela presença de um VDRL positivo em baixos títulos (1:8), diante de testes sorológicos específicos para sífilis negativos (FTA-ABS ou MHA-TP). O antígeno utilizado no exame que pesquisa o VDRL é o complexo cardiolipina-colesterol-fosfatidilcolina, daí a grande frequência de VDRL falso-positivo em portadores de SAF!



T R A T A M E N T O

Medidas gerais: É recomendável a interrupção do tabagismo, do uso de estrógenos como contraceptivos orais ou terapia de reposição hormonal, além, é claro, do controle de outros fatores de risco cardiovascular como diabetes, obesidade, hiperlipidemia e hipertensão arterial.

Tratamento agudo: Na vigência de tromboembolismo agudo, a sequência terapêutica deve ser a mesma adotada em qualquer trombose aguda, isto é, **heparinização plena inicial com posterior introdução de cumarínicos, sobrepondo as duas medicações até que se obtenham 2 INR's dentro da faixa terapêutica (em dois dias consecutivos)**. Quando o INR se estabilizar na "faixa-alvo" a heparina poderá ser suspensa, e o cumarínico mantido.

As heparinas de escolha para a maioria dos casos são as *Heparinas de Baixo Peso Molecular* (HBPM), como a enoxiparina. Com elas pode-se iniciar o cumarínico já no primeiro dia de tratamento, e não é preciso monitorar o PTTa. Com a Heparina Não Fracionada (HNF), por outro lado, é mandatório um ajuste da dose

em função do PTTa (que deve ser medido de 6/6h) e, neste caso, o cumarínico só pode ser iniciado após obtermos pelo menos 2 PTTa consecutivamente dentro da faixa terapêutica...

Atente para o fato de que em certas situações é preferível iniciar o tratamento com heparina não fracionada... *Que situações seriam essas?* Veja: não há antídoto eficaz para a reversão imediata da anticoagulação com heparina de baixo peso molecular (o **sulfato de protamina**, por exemplo, não neutraliza o efeito da enoxiparina de forma consistente). Logo, quando houver risco significativo de sangramento agudo, bem como nos casos em que se prevê a necessidade de interrupção da anticoagulação em curto prazo (ex.: paciente com isquemia enteromesentérica e possibilidade de laparotomia de emergência), é preferível iniciar a anticoagulação com HNF! Se necessário, o efeito anticoagulante da HNF poderá ser prontamente revertido com o sulfato de protamina...

Perceba, no entanto, que quando o paciente possuir o *anticoagulante lúpico*, o uso de Heparina Não Fracionada será dificultado... Esses doentes já possuem o PTTa previamente alargado devido à presença do autoanticorpo, o que inviabiliza o ajuste nas doses de HNF pelo valor do PTTa... Assim, neste caso em particular, a heparina a ser utilizada é preferencialmente a de baixo peso molecular, já que com este tipo de heparina não é preciso monitorar o PTTa!

Tratamento crônico: A anticoagulação por tempo indeterminado (a princípio por toda a vida) é o tratamento a ser instituído nos pacientes com história de evento tromboembólico. Em tal contexto, as drogas de escolha são os **cumarínicos** (ex.: warfarin), cujo efeito anticoagulante deve ser monitorado pela dosagem do **INR**.

Há divergências na literatura com relação ao "alvo" ideal do INR para portadores de SAF em uso de warfarin... Tradicionalmente, recomenda-se manter o **INR entre 2-3** nos pacientes com história de trombose *apenas venosa*, elevando a faixa alvo (**INR > 3**, em geral entre 3-4) se houver algum episódio de trombose arterial e/ou trombose venosa recorrente na vigência de anticoagulação!

A última edição do Harrison (2012), por sua vez, recomenda como alvo para todos os doentes um **INR entre 2,5-3,5**, podendo-se associar ou não o AAS em baixas doses (ex.: 100 mg/dia). De acordo com outros autores, a associação de AAS em baixas doses só deveria ser considerada em pacientes com trombose venosa recidivante na vigência de INR entre 2-3 (como alternativa ao aumento do INR para níveis > 3). Controvérsias à parte, o que vale para a prova é o que está escrito na fonte de referência proposta pelo concurso (em geral, o Harrison)...

O Harrison também recomenda uma conduta diferente nos casos de tromboembolismo recorrente em pacientes adequadamente anticoagulados... Segundo esta fonte de referência, se tal fato ocorrer num paciente com INR entre 2,5-3,5, em vez de aumentar a faixa de anticoagulação pode-se administrar um curso de **imunoglobulina humana intravenosa** (400 mg/kg/dia por cinco dias) ou **rituximab** (anticorpo

monoclonal anti-CD20 na dose de 375 mg/m² uma vez por semana, por quatro semanas).

Pacientes que desenvolvem *Trombocitopenia Induzida por Heparina (HIT)* não devem mais usar nenhuma forma de heparina, podendo ser anticoagulados com outras drogas (ex.: *fondaparinux*). Vale ressaltar que a segurança de outros anticoagulantes que não a heparina durante a gestação não foi adequadamente definida na literatura, exceção feita ao warfarin, que é sabidamente teratogênico...

Não há indicação de profilaxia primária para TODOS os pacientes assintomáticos (sem história de trombose) apenas pela presença de anticorpos antifosfolipídios no sangue... *Exceção à regra, no caso específico dos portadores de LES, mesmo que não haja história prévia de trombose, se o paciente for positivo para algum anticorpo antifosfolipídio, o uso crônico de AAS em baixas doses (ex.: AAS 100 mg/dia) estará indicado, pois reduz a ocorrência do primeiro evento tromboembólico (profilaxia primária)!!!* Estes indivíduos também se beneficiam do uso de **antimalárico** (de preferência a *hidroxicloroquina*), pois tal classe é “cardioprotetora” nos portadores de LES que têm anticorpos antifosfolipídios sem história de trombose...

Profilaxia da morbidade gestacional

Pacientes com anticorpos antifosfolipídios que engravidam pela primeira vez e nunca apresentaram um evento tromboembólico (“assintomáticas”), não requerem tratamento específico, ainda que alguns autores recomendem AAS em baixas doses nesses casos... Se houver história de apenas um episódio de perda gestacional com < 10 semanas, o tratamento também não é necessário, mas, novamente, muitos autores recomendam AAS em baixas doses... Agora, se houver história isolada de uma ou mais *perdas fetais* (> 10 semanas), ou três ou mais *perdas embriônicas* (< 10 semanas), o seguinte esquema profilático deverá ser empregado:

AAS em baixas doses + Heparina em dose “profilática”
(81-325 mg VO/dia) (ver texto)

O esquema deve ser mantido durante toda a gestação, sendo suspenso somente após 6 a 12 semanas de puerpério. A heparina profilática pode ser do tipo “não fracionada”, na dose de 10.000 UI SC de 12/12h, ou, preferencialmente (menor risco de plaquetopenia e osteoporose pelo uso prolongado), heparina de baixo peso molecular (ex.: enoxiparina 0,5 mg/kg SC 1x/dia)...

Pacientes com passado de trombose, independente da história gestacional, já têm indicação de estarem permanentemente anticoaguladas e, portanto, durante a gestação, além do anticoagulante em dose plena, também devem receber AAS em baixas doses! Desse modo, um esquema razoável em tais casos seria:

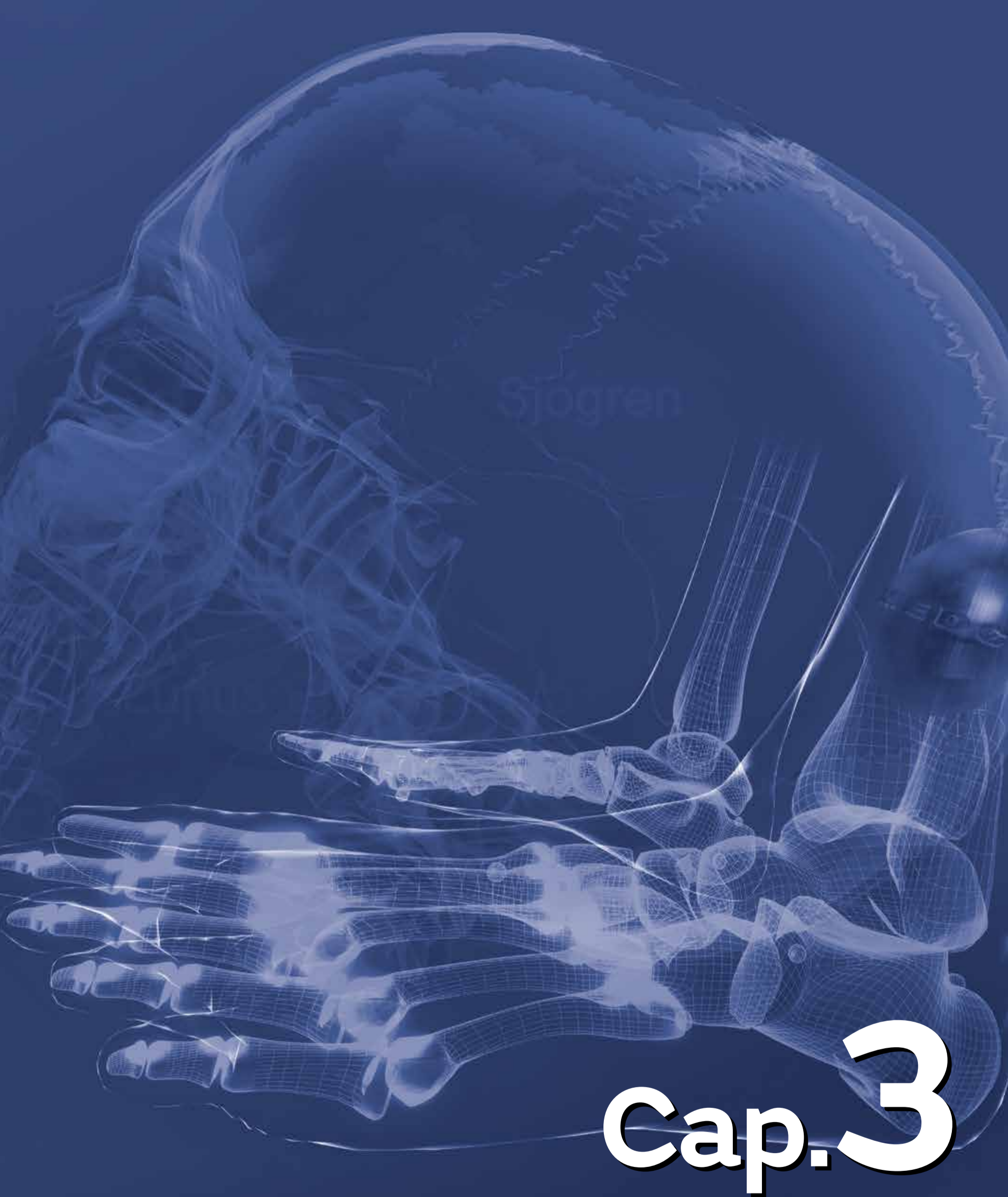
AAS em baixas doses + Heparina em dose “terapêutica”
(81-325 mg VO/dia) (enoxiparina 1 mg/kg SC 12/12h)

A heparina é a droga de escolha para anti-coagulação durante a gravidez (particularmente no 1º e 3º trimestres), mas os cumarínicos podem ser usados com cuidado somente no 2º trimestre (no 1º trimestre os cumarínicos aumentam o risco de teratogênese, e no 3º trimestre aumentam o risco de complicações hemorrágicas). Contudo, de uma forma geral, a maioria dos especialistas prefere usar heparina DURANTE TODO O CICLO GESTACIONAL, evitando por completo os cumarínicos (se o custo não for um fator limitante, já que a heparina é bem mais cara do que o warfarin)...

Veja agora um quadro-resumo com as principais recomendações terapêuticas encontradas na literatura para diferentes situações relacionadas à SAF:

Assintomático (apenas algum anticorpo antifosfolipídio persistentemente positivo no sangue)	Sem LES: observação Com LES: AAS em baixas doses + hidroxicloroquina
SAF “sintomática” Harrison Outras fontes da literatura	INR entre 2,5 e 3,5, com ou sem AAS em baixas doses Trombose apenas venosa: INR entre 2-3 Trombose arterial e/ou venosa recorrente (a despeito da anticoagulação): INR entre 3-4
Trombose recorrente em paciente com INR entre 2,5-3,5 (segundo o Harrison)	Imunoglobulina ou Rituximab
Plaquetas < 50.000 cél/ml ou anemia hemolítica	Imunoglobulina + corticoide
SAF “catastrófica” (três ou mais órgãos)	Tratar o evento deflagrador (ex.: infecção) + anticoagulação + corticoide (pulsoterapia) + plasmaférese, seguido de imunoglobulina humana intravenosa
Gestante “assintomática”	Observação ou AAS em baixas doses
Gestante com ≥ 1 perda fetal ou ≥ 3 perdas embriônicas	Heparina “profilática” + AAS em baixas doses
Gestante com história de trombose	Heparina “terapêutica” + AAS em baixas doses





Cap. 3

ESCLERODERMIA

ESCLERODERMIA



Fig. 1: Alterações fibróticas clássicas da esclerodermia. Observar a perda das pregas cutâneas dos dedos, com contraturas em flexão e a famosa e típica “fácies da esclerodermia”, com afilamento do nariz e retesamento dos lábios – cedido gentilmente pelo Prof. José Ângelo de Souza Papi.

O termo esclerodermia quer dizer *endurecimento fibrótico da pele*, e pode ser usado de duas maneiras distintas: (1) para se referir a um grupo de doenças dermatológicas que cursam com acometimento cutâneo isolado; (2) para se referir a uma síndrome clínica mais abrangente, onde além de acometimento cutâneo ocorre lesão em diversos órgãos internos (esclerose sistêmica).

Assim, a esclerodermia pode ser classificada inicialmente em dois grupos: (1) *Formas Localizadas*; (2) *Formas Sistêmicas*. As formas localizadas não afetam os órgãos internos, e são representadas pelas seguintes entidades: **morfeia, esclerodermia linear e lesão em “golpe de sabre”**. São mais comuns na **infância**, e serão revistas ao final deste capítulo. A forma sistêmica pertence à família das colagenoses e, por este motivo, será abordada com detalhes a partir de agora.

Um ponto muito interessante é que a esclerose sistêmica pode ser subdividida em função do padrão de acometimento da pele, veja:

1- Forma Cutânea Difusa, em que as lesões podem ser encontradas em qualquer parte do corpo, incluindo tronco e abdome;

2- Forma Cutânea Limitada, em que as lesões se limitam às regiões distais aos cotovelos e joelhos e superiores às clavículas;

3- Forma Visceral, caracterizada pelo comprometimento de órgãos internos, na ausência de qualquer lesão de pele.

O problema é que esta nomenclatura com frequência gera confusão na cabeça dos alunos... Perceba que os termos “cutâneo difuso” e “cutâneo limitado”, na realidade, referem-se *APENAS* ao padrão de acometimento cutâneo, e não se a doença é ou não exclusiva da pele... O fato é que tanto a forma cutânea limitada quanto a cutânea difusa são variações da “esclerose sistêmica”, quer dizer, ambas evoluem com comprometimento de órgãos internos!!!

A **Tabela 1** (pág. seguinte) reúne todas as formas de esclerodermia, tanto sistêmicas quanto localizadas.

I – ESCLEROSE SISTÊMICA

A esclerose sistêmica (forma sistêmica da esclerodermia) é uma doença rara, que afeta tanto a pele quanto os órgãos internos, e se origina a partir de uma superprodução e deposição de colágeno, caracterizando-se basicamente pela **fibrose** das estruturas envolvidas. Os órgãos mais frequentemente comprometidos, além da pele, são os pulmões, o trato gastrointestinal, os rins e o coração.

Trata-se de uma doença rara (incidência de 20 casos por milhão de habitantes, prevalência de 100-300 por milhão), com preferência pelo **sexo feminino** (média de 4:1) e predomínio na faixa etária entre **30-50 anos**, sendo mais comum e mais grave em negros (maior ocorrência de fibrose pulmonar)... Contudo, há que se ressaltar que a esclerose sistêmica pode aparecer em qualquer idade, sexo ou raça!

Tab. 1 CLASSIFICAÇÃO DA ESCLERODERMIA	
FORMA SISTÊMICA (Esclerose Sistêmica)	
DIFUSA (Cutânea Difusa)	Qualquer região da pele pode ser acometida. Qualquer tecido ou órgão interno pode ser acometido.
LIMITADA (Cutânea Limitada)	Envolvimento da pele limitado às regiões distais aos cotovelos e joelhos, e superiores às clavículas. Forma representada pela síndrome CREST*.
VISCERAL (Esclerose Sistêmica sem Esclerodermia)	Acometimento apenas de órgãos internos (não há envolvimento cutâneo).
FORMA LOCALIZADA (Esclerodermia Localizada)	
MORFEIA	Caracterizada pelo surgimento de placas de esclerose bem delimitadas na pele, isoladas ou múltiplas (podem ser coalescentes).
ESCLERODERMIA LINEAR	Bandas fibróticas longitudinais. Mais comum na infância e adolescência. Geralmente acomete membros (tipicamente de forma assimétrica).
LESÃO EM GOLPE DE SABRE	Geralmente em face ou couro cabeludo. Envolvimento da pele e também de tecidos profundos.

(*) **Síndrome CREST** = (1) Calcinose + (2) Raynaud + (3) Esofagopatia + (4) Esclerodactilia + (5) Telangectasias. O diagnóstico da síndrome é firmado com pelo **menos 3** dos 5 critérios acima.

ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

Devemos entender a esclerose sistêmica como membro do grupo das “Colagenoses”, ao lado do lúpus eritematoso sistêmico, da dermatomiosite e de muitas outras condições que têm no processo de **autoimunidade** seu marco fundamental.

Entretanto, seus mecanismos de lesão tecidual não encontram explicação no surgimento de “focos de inflamação aguda” por agressão autoimune, como no lúpus eritematoso sistêmico. São dois os processos patológicos básicos que justificam todos os sinais e sintomas da doença, e que determinam a extensão de sua morbimortalidade: (1) **disfunção vascular** de pequenas artérias; e (2) desenvolvimento insidioso de **fibrose** nos órgãos e tecidos afetados.

A deposição excessiva de colágeno, marco fundamental da doença, resulta do acúmulo de uma grande quantidade de *fibroblastos ativados*. Estas são, em última análise, as células efetoras do processo patológico. Tanto anormalidades imunológicas quanto lesão vascular certamente participam da fibrogênese, e existe um consenso geral de que a fibrose é secundária, em última análise, à ativação anormal do sistema imune (doença autoimune). Duas teorias são propostas:

(1) **Teoria Imunológica:** a fibrose seria secundária a uma ativação anormal do sistema imune, na qual linfócitos T autorreativos, respondendo a um estímulo ainda não identificado, acumular-se-iam nos tecidos envolvidos, liberando citocinas que recrutariam células inflamatórias (como os macrófagos). As células inflamatórias, em conjunto com as plaquetas ativadas e o endotélio, liberariam fatores de crescimento capazes de atrair e ativar os fibroblastos (particularmente o

TGF-beta). Não se conhece o real papel dos diversos autoanticorpos encontrados na esclerose sistêmica, isto é, apesar de característicos, não se sabe se são eles que causam diretamente a lesão ou se são apenas uma das consequências do processo patológico básico;

(2) **Teoria Vascular:** está bem documentado que as pequenas artérias e as arteríolas (microvasculatura) estão bastante afetadas na esclerose sistêmica. A **disfunção endotelial** e o espessamento fibrótico da camada íntima formam a base da lesão microvascular esclerodérmica. A origem desses eventos também não foi identificada... O endotélio lesado produz maior quantidade de fatores vasoconstritores, como a Endotelina-1 (ET-1), e menor quantidade de substâncias vasodilatadoras, como o Óxido Nítrico (NO) e a Prostaciclina (PGI₂). Além disso, a lesão endotelial predispõe à ativação plaquetária que, por sua vez, tem duas importantes consequências: formação de microagregados de plaquetas nos capilares e vênulas, e liberação de um potente vasoconstrictor, o tromboxane A₂. Em suma, os vasos estão propensos à vasoconstrição e ao vasoespasmo, provocando episódios repetidos de isquemia e reperfusão tecidual. A injúria isquêmica resultante é que seria o principal estímulo para o acúmulo dos fibroblastos ativados e formação da fibrose patológica.

Na verdade, as duas teorias (imunológica e vascular) não são mutuamente exclusivas... Muito pelo contrário, elas podem ser complementares! Postula-se que a injúria celular decorrente do dano vascular (isquemia-reperfusão), exporia autoantígenos desencadeando a resposta autoimune. As citocinas pró-inflamatórias, os fatores de crescimento e a própria Endotelina-1 seriam os responsáveis finais pela atração e ativação dos fibroblastos.

QUADRO DE CONCEITOS I

O processo de lesão da esclerose sistêmica é insidioso, e se realiza através da fibrose dos órgãos-alvo, especialmente da pele, dos pulmões, do coração e dos rins.

A fase inicial da esclerose sistêmica se caracteriza por edema inflamatório do órgão-alvo, seguido posteriormente por fibrose.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A esclerose sistêmica é uma “doença monofásica”, ou seja, em vez de evoluir com remissões e recidivas, como o LES, ela se instala como uma única “onda” de lesão tecidual, começando pelo edema inflamatório (fase precoce), seguido pela fibrose progressiva e atrofia tecidual (fase tardia). Os fenômenos vasculares (Raynaud) podem ser os primeiros a aparecer, numa fase chamada de pré-esclerodermia por alguns autores.

As manifestações variam em função da forma de apresentação clínica da doença (difusa, limitada ou visceral). Por enquanto, descreveremos os principais sinais e sintomas de forma isolada, dividindo-os em “manifestações vasculares, cutâneas e sistêmicas”. Adiante, analisaremos com mais clareza as combinações desses sintomas que caracterizam as diferentes formas clínicas.



MANIFESTAÇÕES VASCULARES (O FENÔMENO DE RAYNAUD)

A obstrução de pequenas artérias e arteríolas, agravada pelos episódios de vasoespasmo, pode ser documentada pelo fenômeno de Raynaud, observado nas extremidades.

Os órgãos acometidos pela doença também podem sofrer as consequências da lesão microvascular. Dois fenômenos vasculares orgânicos devem ser sempre lembrados: a crise renal da esclerodermia e a hipertensão arterial pulmonar. Ambos serão comentados em “Manifestações Sistêmicas”.

O FENÔMENO DE RAYNAUD

Palidez
Cianose
Rubor

O quadro clínico da esclerose sistêmica começa de forma insidiosa, e a primeira manifestação costuma ser o **fenômeno de Raynaud**, visto em **90-99%** dos casos.

Na verdade, este fenômeno pode ser definido como um episódio de vasoconstrição temporária de pequenas artérias e arteríolas digitais, precipitado frequentemente pelo *frio* ou por *estresse emocional*. Após cerca de 10 a 15 mi-

nutos costuma sobrevir uma vasodilatação de rebote, e os pacientes acabam manifestando as características alterações trifásicas de coloração, geralmente nesta ordem: **palidez, cianose, rubor**. A apresentação trifásica clássica ocorre em 65% dos casos, e não em 100%... Desse modo, uma história de episódios repetidos de palidez transitória de extremidades já suscita a possibilidade de fenômeno de Raynaud.

O fenômeno de Raynaud, quando plenamente desenvolvido, costuma se manifestar de forma simétrica em ambas as mãos, com frequência cada vez maior, especialmente no inverno. A palidez e a cianose costumam estar associadas à dormência e ao esfriamento dos dedos. O rubor costuma estar relacionado à dor e ao formigamento. Nos casos mais graves e prolongados, a isquemia digital pode levar ao aparecimento de pequenas úlceras dolorosas em polpa digital, que podem evoluir com gangrena e necessidade de amputação de dedos. Dependendo da forma clínica de esclerose sistêmica, o fenômeno de Raynaud pode preceder as alterações cutâneas por meses ou até mesmo anos (principalmente na forma limitada).

Apesar de a esclerose sistêmica ser a principal doença associada ao fenômeno de Raynaud, ela **não** é a sua principal “causa”. A principal “causa” desse fenômeno é a própria **Doença de Raynaud**, na qual ele aparece de forma idiopática e isolada, apresentando bom prognóstico. A doença de Raynaud tem algumas características que a diferenciam das formas secundárias: (1) Acometimento de mulheres mais jovens (< 30 anos); (2) Ausência de gangrena digital ou alterações no exame físico; (3) Autoanticorpos negativos ou em baixos títulos, com VHS normal; (4) Capilaroscopia normal (veja detalhes sobre capilaroscopia adiante). O **Quadro** a seguir revela a frequência do fenômeno de Raynaud nas doenças reumatológicas.

O FENÔMENO DE RAYNAUD NAS DOENÇAS REUMATOLÓGICAS

Esclerose Sistêmica	> 90%
LES	30%
Dermatomiosite – Polimiosite	20-30%
Síndrome de Sjögren	20-30%

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS (“EXTERNAS”)

LESÃO DE PELE E MUCOSAS

*Esclerodactilia
Fácies da Esclerodermia
Lesão em Sal e Pimenta
Necrose de Polpas Digitais
Telangiectasias
Calcinose*

Como já foi dito, as manifestações cutâneas são um marco da esclerose sistêmica. O termo “esclerodermia” significa, ao pé da letra, “pele dura”, referindo-se à **fibrose cutânea**, ou seja, depósito de colágeno na derme. A lesão esclerodérmica segue um curso típico em três fases: **edema, endurecimento e atrofia**. Obviamente, nem sempre se pode distinguir com precisão o ponto exato em que uma começa e a outra termina.

Nas fases iniciais, os pacientes experimentam um edema duro inflamatório nas áreas compro-

metidas, com uma sensação de que a pele está menos flexível e “inchada”, especialmente nas mãos e no antebraço. Surge um **intenso prurido** nessa fase, geralmente o sintoma que mais incomoda o paciente. Após um período de semanas a poucos meses, o endurecimento e espessamento da pele se tornam objetivos. A progressão do acometimento cutâneo é mais rápida na doença difusa do que na limitada, com grau máximo em 3-5 anos de doença. Na fase mais tardia da doença (atrófica), a pele torna-se fina e aderida aos tecidos subjacentes.

Os dedos contêm alterações características: estão edemaciados e a pele vai se tornando espessa, brilhosa, firmemente ligada ao tecido subcutâneo subjacente. As pregas cutâneas normais sobre as articulações vão desaparecendo, originando uma típica incapacidade de “pinçar” os tecidos moles dessas regiões (**FIGURAS 2 e 3**). A pele tensa sobre os dedos limita gradualmente a extensão completa, produzindo contrações fixas de flexão (**FIGURAS 4 e 5**). Há queda de pelos e redução da sudorese, pois a fibrose dérmica destrói os fâneros cutâneos.

Essas alterações fibróticas clássicas nos dedos são conhecidas como **esclerodactilia**. Embora isoladamente a esclerodactilia não seja patognomônica de esclerodermia, quando as alterações fibróticas tornam-se proximais às articulações metacarpofalangeanas (ou seja, atingem o dorso das mãos), o diagnóstico de esclerodermia já pode ser definido...

Quando plenamente tensa, a pele parece transformar-se num papel fino sobre os pontos de proeminência óssea, como as articulações interfalangeanas proximais. Podem surgir **úlceras nas pontas dos dedos** ou em proeminências ósseas, que frequentemente se infectam (**FIGURA 9**). Existe perda de tecido mole das poupas digitais e, em certas circunstâncias, ocorre **reabsorção óssea das falanges distais**, que ficam bastante comprometidas.

Em alguns pacientes, especialmente nos que desenvolvem a síndrome CREST, surgem depósitos de cálcio no tecido subcutâneo num processo conhecido como **Calcinose**. Em determinado momento, a pele sobrejacente pode se

ESCLERODACTILIA



Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4



Fig. 5

FÁCIAS DA ESCLERODERMIA



Fig. 6



Fig. 7

romper, drenando material calcificado (**FIGURA 11**). Os depósitos de cálcio podem ser visualizados na radiografia de mão (**FIGURA 12**).

O comprometimento da face provoca perda das pregas cutâneas normais, da expressão facial e da capacidade de abrir completamente a boca (microstomia). Os dentes costumam ficar à mostra. Os lábios apresentam-se adelgaçados, contendo pregas verticais que conferem um aspecto enrugado. O nariz do paciente torna-se afinado. É a famosa “**fácies esclerodérmica**” (**FIGURAS 1, 6 e 7**).

A pele pode ficar seca e áspera e tornar-se hiperpigmentada em certas áreas (mesmo sem exposição ao sol). Alguns pacientes desenvolvem áreas de despigmentação que se assemelham ao vitiligo... Às vezes, essa despigmentação poupa

as áreas perifoliculares, originando um aspecto salpicado conhecido como “*salt and pepper*” (**sal e pimenta**) ou leucomelanodermia.

Em pacientes com a forma difusa da doença, é comum a sensação de “aperto”, de dificuldade na movimentação do ombro e do tórax superior (**FIGURA 8**). A região anterior do pescoço pode desenvolver espessamentos horizontais da pele, formando o “sinal do pescoço” da esclerose sistêmica, que pode tanto ser encontrado na forma difusa quanto na limitada.

O número de capilares na pele é reduzido pelo processo fibrótico, e os capilares remanescentes sofrem dilatação originando **Telangiectasias** (**FIGURA 10**). Estas estão presentes na síndrome CREST e podem aparecer na face, no tórax, nas palmas das mãos e até nas mucosas (ex.: língua).

Fig. 8: Lesões fibróticas em tronco e abdome = forma cutânea difusa.



Fig. 10: As telangiectasias.



Fig. 11: Calcinose.

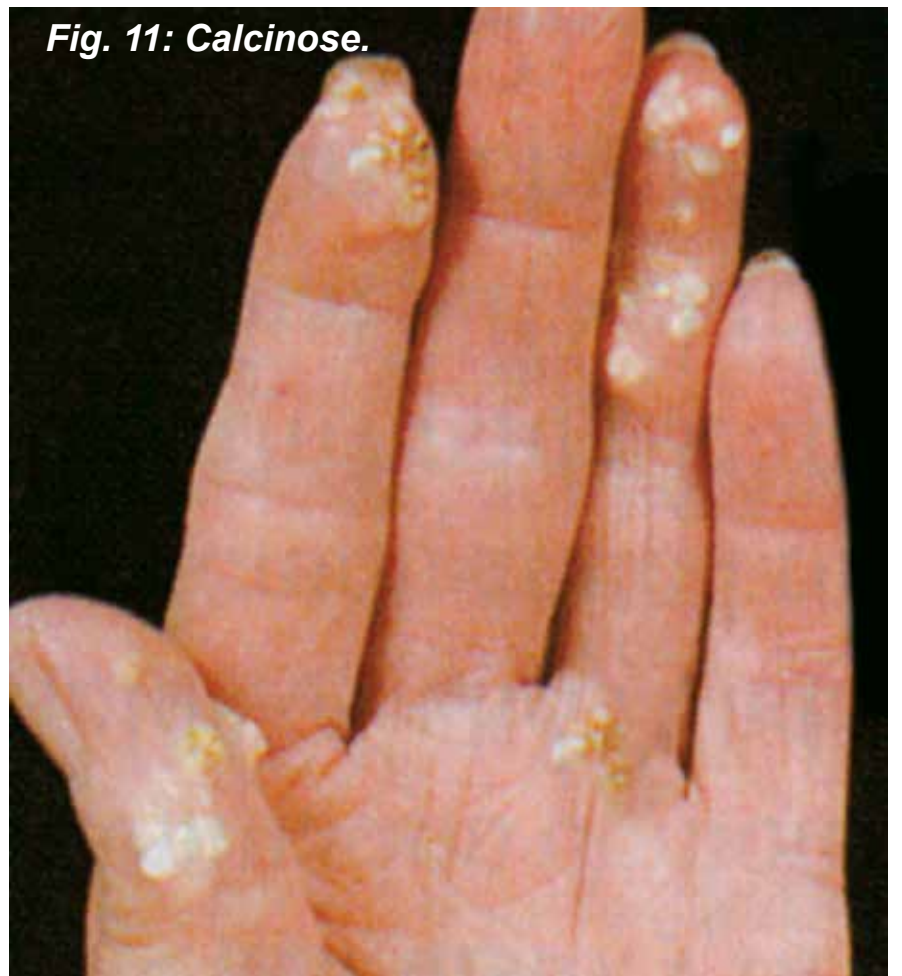


Fig. 9: Ulcerações rasas das pontas dos dedos.



Fig. 12: Calcinose na radiografia de mão.



Figs. 1, 4, 6, 7, 8 : Cedidas gentilmente pelo Professor José Ângelo de Souza Papi – UFRJ.

MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS ("INTERNAS")

CONSTITUCIONAIS	<i>Fadiga</i> <i>Perda de Peso</i> <i>Febre (rara)</i>
------------------------	--

Os achados constitucionais mais comumente encontrados na esclerose sistêmica são a perda ponderal e a fadiga. A febre não é um achado característico e, sempre que presente, deve estimular o médico a procurar outras causas, como infecções ou colagenoses superpostas.

MUSCULOES- QUELÉTICAS	<i>Poliartralgia/Mialgias</i> <i>Atrofia/Fraqueza Muscular</i> <i>Síndrome do Túnel do Carpo</i>
----------------------------------	--

Queixas musculoesqueléticas inespecíficas como **poliartralgia** e **mialgias** são alguns dos sintomas mais comuns e precoces da esclerose sistêmica. Alguns pacientes se queixam de *deficit* funcional nas mãos, mas geralmente ele é decorrente do acometimento cutâneo. Mais da metade dos pacientes queixa-se de dor, edema e rigidez de dedos e joelhos em algum momento da evolução da doença.

Raramente, uma poliartrite simétrica bastante semelhante à da artrite reumatoide aparece, mas não costuma perdurar por muito tempo.

Atrofia e fraqueza muscular, muitas vezes incapacitante, encontra explicação em três fenômenos:

- (1) Restrição da mobilidade das articulações pela retração fibrótica dos tecidos moles;
- (2) Extensão do processo fibrótico para os tecidos musculares;
- (3) Superposição de polimiosite (5-10% dos casos).

O espessamento das bainhas tendinosas do punho pode produzir a **Síndrome do Túnel do Carpo**, ao comprimir o nervo mediano (que passa por esse túnel), originando parestesias na região palmar (na distribuição daquele nervo, isto é, na face interna do polegar, indicador, dedo médio e metade do dedo anelar). As manobras utilizadas para precipitar os sintomas de parestesia da síndrome são:

- (a) Percussão do punho anterior (sinal de Tinel);
- (b) Flexão mantida dos punhos (sinal de Phalen).

A presença de um *atrato tendinoso palpável* indica a forma difusa da doença e, portanto, é um sinal de mau prognóstico. Esses atritos podem ser sentidos nos tendões flexores ou extensores dos dedos ou punhos e nos tendões do tríceps, da patela e do tornozelo.

GASTROIN- TESTINAIS	<i>Refluxo Gastroesofágico</i> <i>Esôfago de Barret</i> <i>Dismotilidade dos 2/3 do</i> <i>Esôfago Distal</i> <i>"Estômago em Melancia"</i> <i>Hipotonia e Estase Intestinais</i> <i>Divertículos Intestinais de "Boca</i> <i>Larga"</i>
--------------------------------	---

Esôfago

A esofagopatia é a terceira manifestação mais comum da esclerose sistêmica (o esôfago está comprometido em quase **90%** dos casos), perdendo em frequência apenas para o fenômeno de Raynaud e para o comprometimento cutâneo. Ocorre com igual frequência nas três formas principais da doença (limitada, difusa e visceral).

A **redução da pressão de repouso do EEI** (Esfíncter Esofágico Inferior) é a primeira anormalidade identificável, que pode ser um achado isolado ou estar associado à diminuição da contração da musculatura lisa dos 2/3 distais do esôfago. A incompetência do esfíncter transforma o **refluxo gastroesofágico** num problema comum dos pacientes com esclerose sistêmica. Embora possa provocar sintomas como pirose, regurgitação e dor retroesternal, o refluxo pode ser assintomático e geralmente é mais grave do que aparenta pela história clínica. A redução da peristalse dos 2/3 inferiores pode se manifestar como disfagia, especialmente para sólidos.

Se o refluxo se tornar grave (o que é comum) e o paciente não for corretamente tratado, podem ocorrer complicações como sangramentos, esôfago de Barret e estenose péptica. A estenose do esôfago distal pode levar a uma síndrome obstrutiva, com disfagia de condução progressiva (também chamada de disfagia baixa), com o paciente referindo sensação de "entalamento". Nesse caso, o diagnóstico de acalásia pode ser cogitado erroneamente.

Nos 2/3 inferiores do esôfago ocorrem atrofia da mucosa e da camada muscular lisa, com fibrose, sendo poupados os músculos estriados do terço superior. Se o terço superior estiver acometido, como se trata de músculo estriado, deve-se suspeitar de uma **superposição de polimiosite** (5-10% dos casos); esses pacientes apresentam queixa de disfagia alta (de transferência), com relato de engasgos frequentes.

Estômago

O envolvimento gástrico é pouco frequente (5-10%), com a presença de sintomas dispépticos, sendo decorrente do retardo do esvaziamento e de sua distensão. A ectasia vascular antral ("estômago em melancia") pode ser uma causa de sangramento alto em pacientes com esclerodermia, sendo geralmente um sangramento crônico não volumoso. O estômago em melancia também pode ser observado em pacientes

cirróticos (não tendo relação com hipertensão porta) ou ser de origem idiopática.

Intestinos

O acometimento intestinal é comum nos pacientes com esclerose sistêmica, geralmente acompanhando a esofagopatia.

O *intestino delgado* é afetado em **20-60%** dos casos, apresentando hipomotilidade, atrofia da musculatura lisa e fibrose submucosa periglandular. Os sintomas são representados por distensão abdominal e cólicas intensas. A **síndrome de má absorção**, com esteatorreia, é observada em **10-30%** dos casos, provocando deficiência nutricional e emagrecimento. Na maioria das vezes, é causada pela *superproliferação bacteriana*, decorrente da estase intestinal. O diagnóstico é feito pelo teste respiratório da glicose ou pelo aspirado duodenal (constatando mais de 10^6 bactérias/ml). O tratamento é a antibioticoterapia oral rotatória. A **pseudo-obstrução intestinal** é uma grave complicação caracterizada pela perda quase total da motilidade intestinal, manifestando-se com acentuada distensão, dor abdominal, náuseas e vômitos e constipação/diarreia. Pequenos vazamentos de gás pela parede intestinal doente podem provocar a *pneumatoxis cystoides intestinalis* (presença de ar na parede intestinal ou mesentério). A ruptura desses cistos pode resultar em pneumoperitônio benigno; não havendo sinais de peritonite, o tratamento é conservador.

O acometimento do *intestino grosso e anorretal* é observado em **10-50%** dos pacientes. A hipotonia colônica pode determinar constipação crônica, e a dismotilidade do esfíncter anal interno provoca incontinência fecal. A atrofia muscular do cólon permite a formação dos **divertículos com “boca larga”** (luz ampla), considerados patognomônicos de esclerose sistêmica (**FIGURA 13**).



Fig. 13: Os divertículos colônicos de “boca larga” na esclerose sistêmica.

Por fim, devemos lembrar a associação entre a esclerose sistêmica e a **cirrose biliar primária**, como uma das síndromes de *overlap*.

PULMONARES

*Alveolite com Fibrose do Parênquima Pulmonar
Hipertensão Pulmonar
(e Cor Pulmonale)*

Embora a doença renal tenha sido inicialmente a maior ameaça à vida na esclerose sistêmica, o impacto combinado das várias anormalidades pulmonares constitui atualmente a principal causa de morte desta condição.

As manifestações pulmonares são relativamente comuns (presentes em pelo menos 66% dos casos) e encontram justificativa em dois processos mórbidos principais: (1) **alveolite com fibrose intersticial**, típica da esclerose sistêmica cutânea difusa, e; (2) **vasculopatia pulmonar**, com hipertensão arterial pulmonar, característica da esclerose sistêmica cutânea limitada.

QUADRO DE CONCEITOS II

A hipertensão pulmonar é mais comum na forma limitada (CREST), ao passo que a fibrose intersticial é mais frequente na forma difusa.

Alveolite com fibrose pulmonar

A doença intersticial pulmonar é a manifestação pulmonar mais comum, consistindo no produto de uma alveolite com acentuada propensão à fibrose (“alveolite fibrosante”). Geralmente se manifesta com tosse seca e dispnéia de esforço e, eventualmente, estertorações crepitantes finas bibasais, também conhecidas como *estertores em velcro*.

A prova de função pulmonar é o melhor exame (mais sensível) para avaliar precocemente a disfunção pulmonar na esclerodermia, utilizando tanto a espirometria como o teste da difusão do Monóxido de Carbono (CO). A baixa difusão do CO e queda da Capacidade Vital (CV) são as alterações mais iniciais. O padrão característico é o restritivo puro, representado pela queda da CV; a relação VEF_{1,0}/CVF pode estar normal ou aumentada, visto que a queda da CVF é maior ou igual à diminuição de VEF_{1,0} (sendo VEF_{1,0} = Volume Expirado Forçado no primeiro segundo e CVF = Capacidade Vital Forçada). Lembrem-se: uma patologia obstrutiva (por exemplo, DPOC) teria caracteristicamente uma relação VEF_{1,0}/CVF menor que 0,7! Uma significativa redução da difusão de CO, na ausência de uma síndrome restritiva, indica a vasculopatia grave com hipertensão arterial pulmonar. Uma diminuição da saturação de O₂ também pode ser registrada durante o exercício.

A **radiografia de tórax** não é um bom exame de triagem, pois só apresenta alterações nas fases tardias do comprometimento intersticial pulmonar, mostrando um infiltrado reticulonodular com predomínio nos 2/3 inferiores, com aspecto em favo de mel e elevação diafragmática (redução volumétrica). A **TC de Alta Resolução (TCAR)** é um exame muito

mais sensível do que a radiografia simples para detectar a pneumopatia intersticial. Além disso, a TCAR é capaz de diferenciar a fase inflamatória (alveolite) da fase fibrótica. A fase inflamatória revela o aspecto de “vidro fosco” enquanto a fibrótica mostra mais precocemente os achados vistos apenas tardiamente na radiografia de tórax. O Lavado Broncoalveolar (LBA) costuma revelar uma celularidade aumentada, com predomínio de neutrófilos e eosinófilos, sendo um sinal de alveolite em atividade.

O prognóstico da alveolite fibrosante esclerodérmica não é bom: a sobrevida média oscila em torno de 6-8 anos.

Vasculopatia – Hipertensão Arterial Pulmonar

A doença vascular pulmonar, levando à Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP), é uma complicação clássica da forma cutânea limitada da esclerose sistêmica, ocorrendo em 10-25% dos casos. Sua patogênese envolve a obliteração de pequenos e médios vasos pulmonares decorrente de fibrose da íntima e hipertrofia da média. Um estudo mostrou uma prevalência de 15% para HAP leve (30-45 mmHg), de 7% para HAP moderada (46-55 mmHg) e de 11% para HAP grave (> 55 mmHg). O paciente pode se encontrar assintomático ou ter dispneia aos esforços, tonteira ou síncope. Pode instalar-se de forma brusca, constituindo uma emergência médica. O exame físico mostra uma hiperfonese de P2 e sinais de sobrecarga de VD, como insuficiência tricúspide, turgência jugular, hepatomegalia e edema. A radiografia de tórax mostra um abaulamento do segundo arco esquerdo e proeminência do hilo pulmonar (**FIGURA 14**).

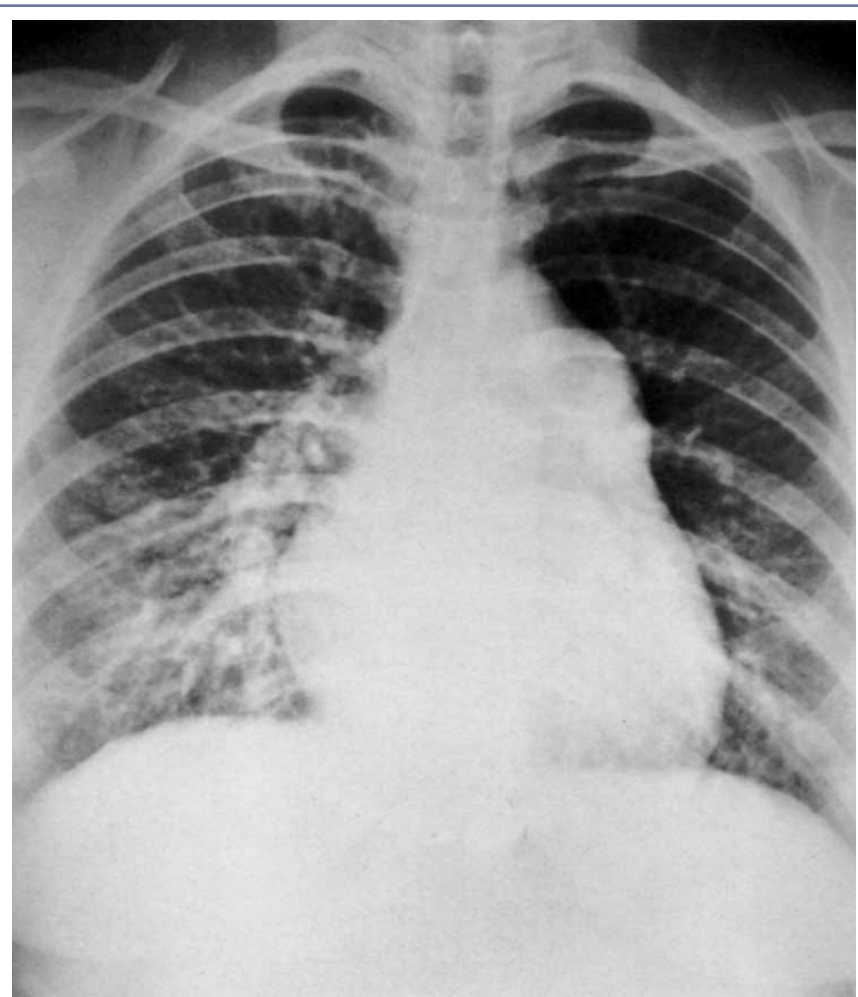


Fig. 14: Hipertensão Pulmonar – Há aumento seletivo de câmaras direitas e proeminência da artéria pulmonar.

O ecocardiograma e o eletrocardiograma trazem os sinais característicos da sobrecarga de VD (que você aprenderá no bloco de Cardio...), sendo que o ecocardiograma pode ainda inferir,

com relativa precisão, a pressão da artéria pulmonar através de medidas indiretas... O padrão-ouro é a medida da pressão diretamente através da cateterização da artéria pulmonar.

Outras manifestações

Episódios de pneumonia por aspiração, secundária à disfunção esofágica, causam problemas adicionais num paciente que já possui fibrose pulmonar. O derrame pleural (uni ou bilateral) é uma manifestação incomum que ocorre em alguns pacientes com esclerose sistêmica, consistindo em um exsudato e geralmente não atinge grandes volumes. Um achado raro na esclerose sistêmica é a adenopatia mediastinal, semelhante à sarcoidose. Contudo devemos lembrar que existe uma síndrome de *overlap* com a sarcoidose. Existe uma maior incidência de carcinoma de células alveolares e bronco-gênico nos pacientes que têm fibrose pulmonar.

CARDÍACAS

*Miocardiopatia Difusa Fibrótica
Bloqueios e Arritmias
Pericardite/Derrame Pericárdico*

O comprometimento cardíaco é causa de morte em 15% dos pacientes com a forma difusa, com anormalidades cardíacas sendo encontradas na maioria, porém geralmente silenciosas. Pode haver **pericardite** sintomática, com formação de derrame pericárdico, ou mesmo **miocardiopatia difusa**, resultante da substituição das fibras miocárdicas pelo tecido fibrótico. Fenômenos de vasoespasm transitório de pequenos vasos coronarianos podem explicar a presença de áreas de necrose com bandas de contração no miocárdio. O comprometimento dos feixes de condução pode acarretar bloqueios e arritmias.

RENAIS

Crise Renal da Esclerose Sistêmica

O envolvimento renal na esclerose sistêmica alcança 80% dos casos analisados por autópsia, sendo uma manifestação exclusiva da forma difusa. Antes do advento dos inibidores da ECA, a crise renal era a causa mais comum de óbito nos pacientes com esta forma da doença. Hoje em dia, como vimos, a insuficiência respiratória (por fibrose pulmonar) passou a ser a líder entre todas as causas de óbito.

Embora alterações renais crônicas, como proteinúria leve, hematúria microscópica, hipertensão arterial ou discreta elevação da creatinina sejam encontradas em até 50% dos pacientes com esclerose sistêmica cutânea difusa, é a “**crise renal**” que representa o acometimento renal mais significativo da doença!

Esta síndrome complica **5-15%** dos pacientes com a forma difusa, sendo caracterizada por uma evolução rapidamente progressiva com hipertensão maligna, insuficiência renal aguda e outros comemorativos.

A “crise” ocorre mais comumente durante os cinco primeiros anos do diagnóstico, sendo mais frequente em negros e naqueles com evolução rápida do envolvimento cutâneo. Os componentes da síndrome são:

- 1- Insuficiência renal aguda oligúrica;
- 2- Hipertensão arterial acelerada maligna;
- 3- Anemia hemolítica microangiopática;
- 4- Trombocitopenia.

Os sintomas que predominam são os da hipertensão acelerada maligna (cefaleia, borramento visual, encefalopatia, convulsões e edema agudo pulmonar), associados aos da síndrome urêmica que, na maioria das vezes, indicam diálise de urgência. A proteinúria é universal, mas raramente nefrótica, e o sedimento revela hematúria e cilindros granulados.

A **anemia microangiopática** pode ser o primeiro sinal da lesão renal, precedendo algumas vezes os demais comemorativos da síndrome. É decorrente da lesão mecânica das hemácias ao passar pelos microvasos renais obstruídos. O achado clássico no esfregaço do sangue periférico é a presença dos *esquizócitos* (fragmentos de hemácia).

Acredita-se que a crise renal da esclerose sistêmica seja causada por uma espécie de “fenômeno de Raynaud” dos rins – um vasoespasma prolongado, especialmente das *artérias interlobulares* (**FIGURA 15**), determinando isquemia cortical e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (como numa forma “periférica” de hipertensão renovascular). A atividade de renina plasmática está bastante aumentada durante a “crise”... Antes do advento dos IECA (década de 80), a maioria dos pacientes morria em decorrência das complicações hipertensivas num período de 1-3 meses. A hipertensão arterial pode estar ausente em alguns casos...

Do ponto de vista histopatológico, as alterações renais são as mesmas da nefrosclerose hipertensiva maligna. Os rins estão ligeiramente reduzidos e os infartos corticais cuneiformes com hemorragias petequiais são comuns.

As artérias interlobulares e arteríolas aferentes encontram-se estreitadas por uma **endarterite proliferativa** em “bulbo de cebola” (hiperplásica), com áreas de necrose fibrinoide.

Tab. 2 CARACTERÍSTICAS DA “CRISE RENAL DA ESCLEROSE SISTÊMICA”

Hipertensão Arterial Acelerada (Renovascular).
Insuficiência Renal Rapidamente Progressiva (a creatinina aumenta diariamente).
Aumento da Atividade de Renina Plasmática (90% dos casos maior que duas vezes o normal).
Anemia Hemolítica Microangiopática e Trombocitopenia em quase metade dos pacientes.
Insuficiência Cardíaca Congestiva e Derrame Pericárdico são comuns.

QUADRO DE CONCEITOS III

O envolvimento renal (crise renal) era, até bem pouco tempo atrás, a principal causa de morte por esclerose sistêmica. Com a introdução dos inibidores da ECA na década de 80, conseguiu-se um controle satisfatório para a grave hipertensão renovascular, reduzindo-se drasticamente sua morbidade.

Atualmente, o comprometimento pulmonar responde pela maior parte dos óbitos (seja na forma de fibrose do parênquima, seja através de doença vascular com hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*).

O reconhecimento precoce do quadro e o tratamento imediato com inibidores da ECA são os pilares para reduzir a morbidade da “crise renal da esclerose sistêmica” (ver adiante).

OUTROS

Síndrome Sicca
Fibrose da Tireoide
Impotência
Neuralgia do Trigêmeo
Lesão Fibrótica de Outros Órgãos

A “síndrome seca” (“olhos secos” ou *xerofthalmia* e “boca seca” ou *xerostomia*) se manifesta em **20-30%** dos pacientes com esclerose sistêmica,

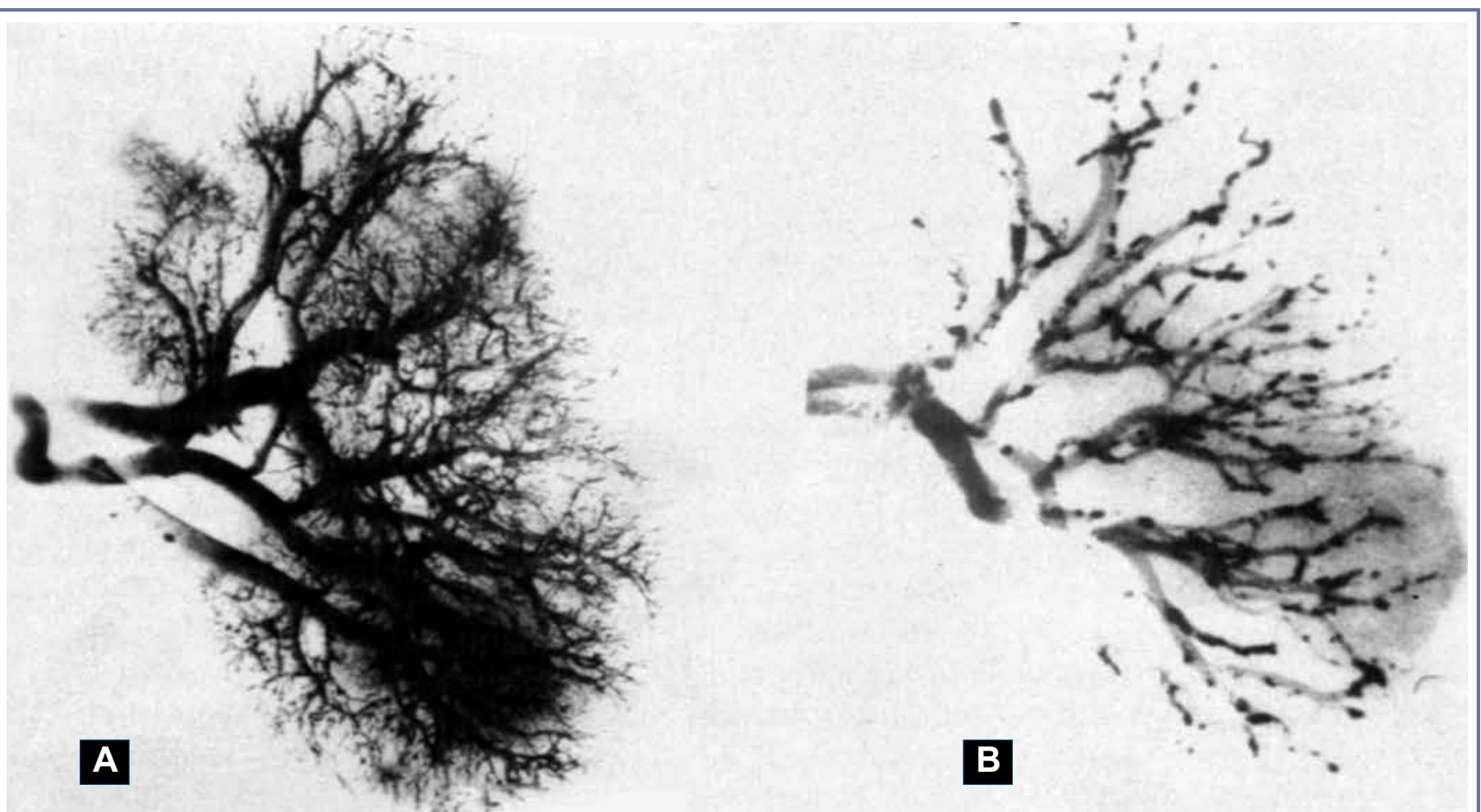


Fig. 15: “Crise Renal de Esclerodermia” – Observar o enchimento normal da árvore vascular (A) e a obstrução das interlobulares (B).

representando, na verdade, um overlap com a síndrome de Sjögren. Metade desses pacientes é positiva para os autoanticorpos anti-Ro (SS-A) e anti-La (SS-B). A secura da boca (pouca saliva) predispõe à cárie dentária e à doença periodontal.

Cerca de 20% dos pacientes apresentam anormalidades na função da tireoide, decorrentes de fibrose tecidual, manifestando-se principalmente com hipotireoidismo; níveis elevados de anticorpos contra tireoide também podem ser detectados. Outras manifestações clínicas da esclerose sistêmica incluem amenorreia e infertilidade. A gestação não exacerba as manifestações da doença, mas há relatos de prejuízo ao feto (baixo peso ao nascer, crescimento intrauterino restrito). Alguns pacientes com a forma limitada de doença experimentam neuralgia do trigêmeo (uni ou bilateral), que pode se tornar incapacitante. Um número cada vez maior de homens, principalmente aqueles com doença difusa, vem apresentando impotência, um a dois anos após o início dos sintomas.

PADRÕES CLÍNICOS DE APRESENTAÇÃO

Como já mencionado anteriormente, a esclerose sistêmica pode se manifestar de três formas clínicas diferentes, que descreveremos a partir de agora (o estado pré-esclerodermia será discutido mais adiante). A **Tabela 3** reúne e compara as frequências das principais manifestações clínicas.

1- FORMA LIMITADA (“CUTÂNEA LIMITADA”): CREST

A maioria dos pacientes com esclerose sistêmica limitada (mais conhecida como forma “Cutânea Limitada”) desenvolve um conjunto de sinais e sintomas que definem a síndrome CREST (“C” de Calcinose; “R” de Raynaud; “E” de Esofagopatia; “S” de Esclerodactilia – em inglês – e “T” de Telangectasias).

No geral, podemos encarar a doença limitada tanto como uma forma branda de apresentação da esclerose sistêmica quanto como uma entidade completamente diferente. O fato é que, embora possa haver comprometimento de qualquer estrutura interna, os pacientes têm uma menor chance de desenvolver lesões graves de órgãos vitais como o coração, pulmão, rins, etc. Cabe lembrar, entretanto, algumas complicações potencialmente graves, como é o caso do comprometimento esofágico, da hipertensão pulmonar e da lesão arterial obstrutiva periférica, muitas vezes exteriorizada por isquemia e amputação digital. Além disso, as lesões cutâneas características costumam se restringir a áreas específicas do corpo, como as distais aos cotovelos, distais aos joelhos e superiores às clavículas, poupando porção proximal de membros, tórax e abdome.

A síndrome de CREST é mais comum em mulheres com idade entre 35-50 anos e está associada a uma incidência elevada de Anticorpos **Anticentrômero (AAC): 80%**.

Tab. 3 COMPARAÇÃO ENTRE AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: ESCLEROSE SISTÊMICA LIMITADA X ESCLEROSE SISTÊMICA DIFUSA

	DIFUSA	LIMITADA
Fenômeno de Raynaud	90%	99%
Edema dos dedos	95%	90%
Artralgias	98%	90%
Fraqueza proximal	80%	60%
Calcinose	20%	40%
Telangectasias	60%	90%
Esofagopatia	80%	90%
Envolvimento do intestino grosso	40%	60%
Doença pulmonar intersticial	70%	35%
Hipertensão pulmonar	5%	25%
Miocardiopatia	15%	10%
Crise renal de esclerodermia	20%	1%
Síndrome seca (sem critério de biópsia para Sjögren)	15%	35%
Sobrevida em 5 anos/10 anos	70% / 50%	90% / 70%
COMPARAÇÃO ENTRE AS CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS: ESCLEROSE SISTÊMICA LIMITADA X ESCLEROSE SISTÊMICA DIFUSA		
	DIFUSA	LIMITADA
FAN	90%	90%
Anticentrômero	5%	80%
Anti-Scl-70 (antitopoisomerase)	40%	10%

Classicamente, esses pacientes podem apresentar o fenômeno de Raynaud de forma isolada por anos antes de desenvolver qualquer outro sinal de esclerose sistêmica. Dessa maneira, o paciente típico com a forma limitada é uma mulher, que inicia o quadro com fenômeno de Raynaud e, após anos convivendo isoladamente com essa condição, desenvolve outros sinais, caminhando paulatinamente para a síndrome CREST.

A primeira manifestação não Raynaud costuma ser a pirose, consequente ao acometimento esofágico (hipotensão do esfíncter esofageano inferior). Aliás, a doença por refluxo gastroesofágico é normalmente um problema sério para esses pacientes.

A calcinose aparece como depósitos de material calcificado principalmente nos tecidos moles das mãos e cotovelos, e as telangectasias costumam ser numerosas na face, mãos e mucosas. A associação a outras “colagenoses” (superposição) é mais comum do que na forma difusa.

2- FORMA DIFUSA (“CUTÂNEA DIFUSA”)

Em contraste com a forma limitada, os pacientes com esclerose sistêmica difusa desenvolvem as lesões cutâneas típicas em qualquer região do corpo, sem predileção por áreas específicas. São encontradas, na doença avançada, lesões fibróticas disseminadas em tronco, abdome, etc. (**FIGURA 8**).

Também em desacordo com a forma limitada, esses pacientes desenvolvem lesões graves em órgãos internos (principalmente rim, pulmão e coração), muitas vezes extremamente mórbidas, e o fenômeno de Raynaud, que na CREST aparece isolado por anos, na forma difusa costuma surgir logo antes, em concomitância ou logo depois (geralmente dentro do 1º ano) ao aparecimento dos outros sinais da doença.

Perceber: se um paciente desenvolve acometimento cutâneo em tronco, por exemplo, é mais provável que ele seja portador da forma difusa da esclerose sistêmica, tornando-se essencial o acompanhamento criterioso de suas funções viscerais.

Na esclerose sistêmica difusa não há predileção por sexo. Os anticorpos anticentrômero NÃO costumam estar presentes, mas os **antitopoisomerase I** (antigo anti-Scl-70) são positivos em até **40%** dos casos. O Fator Antinuclear (FAN) é positivo em 90% dos casos, tanto na forma difusa quanto na limitada (CREST).

3- FORMA VISCERAL

É uma forma rara de apresentação da esclerose sistêmica, que se caracteriza pelo acometimento visceral, sem que se possam detectar as alterações marcantes do envolvimento cutâneo esclerodérmico.

Ocorre em menos de 5% dos casos, mas sempre constitui um desafio diagnóstico. Na maioria das vezes é um diagnóstico de exclusão, sendo suspeitada em pacientes que surgem inexplicavelmente com fibrose pulmonar, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, etc.

DIAGNÓSTICO

Não existem critérios inquestionáveis ou exames laboratoriais definitivos que possam selar com 100% de certeza o diagnóstico de esclerose sistêmica. Na realidade, devemos sempre suspeitar desta colagenose na presença de seus sinais e sintomas típicos, como é o caso do fenômeno de Raynaud e da esclerodactilia; entretanto, é preciso individualizar o raciocínio diagnóstico, sempre eliminando outras condições que eventualmente também possam ser responsabilizadas – as

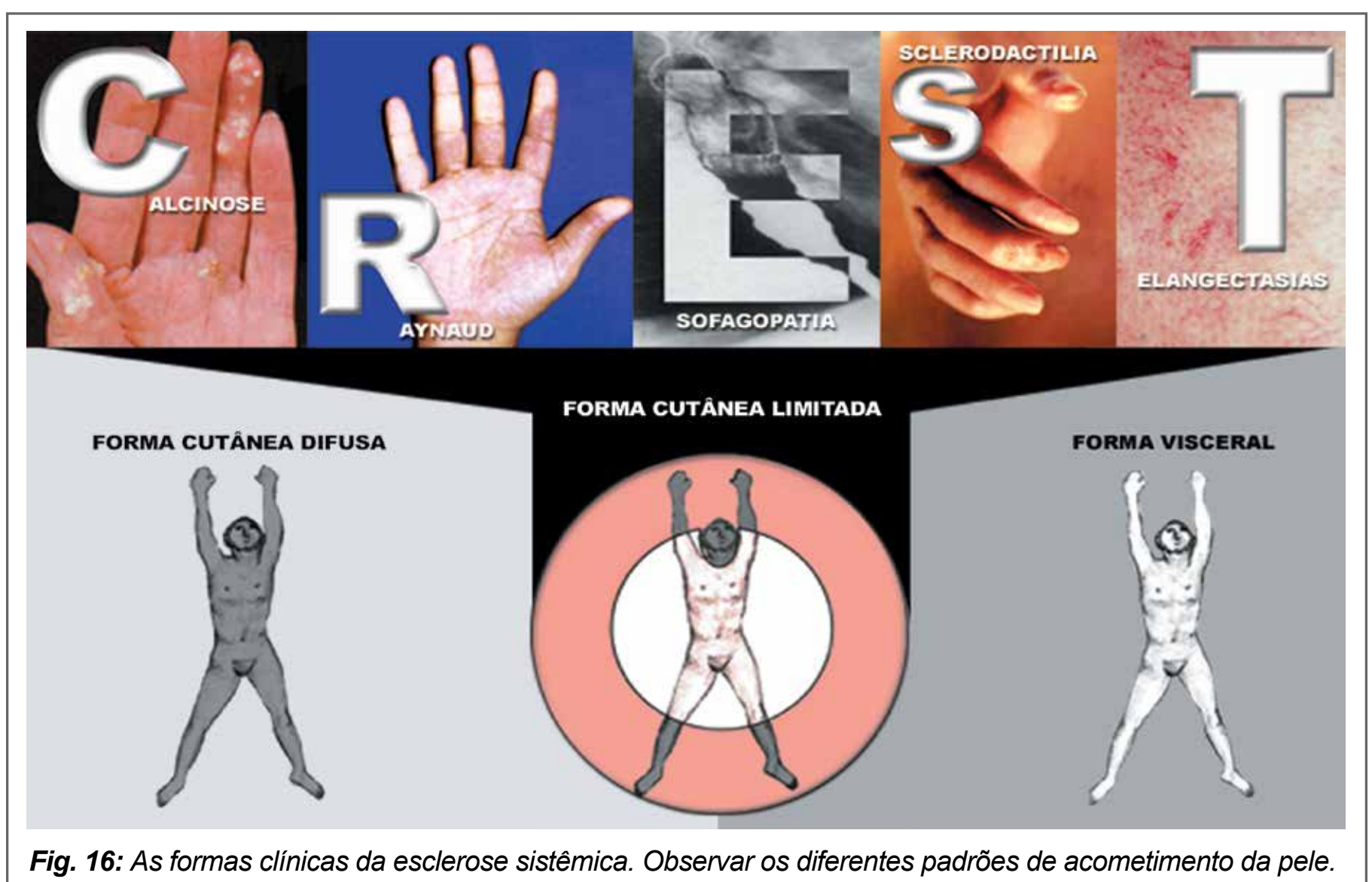


Fig. 16: As formas clínicas da esclerose sistêmica. Observar os diferentes padrões de acometimento da pele.

chamadas “doenças esclerodermia-like”, ou pseudoesclerodermia (**Tabela 4**).

A pesquisa dos autoanticorpos específicos e a capilaroscopia subungueal são os exames complementares mais importantes no diagnóstico da doença.

O ENVOLVIMENTO DA PELE...

Por ser imediatamente reconhecido ao exame clínico, o comprometimento cutâneo é, na maioria das vezes, o primeiro e principal indício da existência de esclerose sistêmica. Apesar de quase sempre realizada, a biópsia de pele não costuma acrescentar acurácia ao próprio exame ectoscópico, que deve focar atenção à textura da lesão e aos outros indícios do processo de fibrose. Como vimos, as alterações cutâneas são bastante estereotipadas quando ocorrem nas mãos ou face.

Embora característica, a mera fibrose dos tecidos moles dos dedos (esclerodactilia) não é específica de esclerose sistêmica – consideramos como lesões específicas da esclerose sistêmica aquelas que além de acometer os dedos estendem-se para as *regiões proximais às articulações metacarpofalangeanas e metatarsofalangeanas*. Conforme será visto adiante (em “critérios de classificação”), tal achado atualmente é considerado critério suficiente para classificar um caso como esclerose sistêmica, desde que não haja outra explicação mais provável...

O ENVOLVIMENTO DE ÓRGÃOS INTERNOS...

O comprometimento de determinados órgãos internos também pode sugerir fortemente o diagnóstico de esclerose sistêmica, especialmente quando associado à lesão de pele fibrótica característica. **Relacionem (e memorizem) as seguintes manifestações à lesão de pele:** (1) início agudo e inexplicado de insuficiência renal e hipertensão arterial grave, principalmente quando associado à anemia hemolítica microangiopática; (2) aparecimento de dispneia e infiltrados pulmo-

nares denunciando inflamação/fibrose do parênquima pulmonar; (3) desenvolvimento de edema de membros inferiores, hepatomegalia e turgência jugular, configurando um quadro de hipertensão arterial pulmonar com *cor pulmonale*; (4) existência de dismotilidade esofageana e refluxo gastroesofágico significativo.

Os MARCADORES SOROLÓGICOS...

São elementos fundamentais para o diagnóstico e para a classificação dos tipos clínicos de esclerose sistêmica. Alguns padrões do FAN são mais específicos da doença. Os autoanticorpos mais utilizados são o anticentrômero e o antitopoisomerase I (anti-Scl-70). Outros autoanticorpos relacionados à doença são: anti-RNA polimerase I, II e III, anti-U3-RNP e anti-Th-RNP.

O padrão nuclear pontilhado (salpicado) do FAN representa os anticorpos contra os Antígenos Nucleares Extraíveis (anti-ENA). Esse padrão pode ser encontrado no LES, na síndrome de Sjögren, na esclerose sistêmica e na doença mista do tecido conjuntivo. São exemplos de autoanticorpos anti-ENA: anti-Sm, anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B), anti-RNP. **Os padrões nucleolar (anti-RNA polimerase I, anti U3-RNP, anti-Scl-70) e o nuclear pontilhado centromérico (anticentrômero) são mais sugestivos de esclerose sistêmica.**

O autoanticorpo **anticentrômero** possui uma especificidade em torno de 99,5%, sendo encontrado especialmente na forma limitada – síndrome CREST, na qual é positivo em **70-80%** dos casos. Na forma difusa, é encontrado em apenas 5% dos pacientes. *A sua presença associada ao Fenômeno de Raynaud e à esclerodactilia praticamente sela o diagnóstico da forma limitada (CREST).*

O autoanticorpo **antitopoisomerase I** (antigo anti-Scl-70) possui uma especificidade em torno de 99,5%, sendo encontrado em **40%** dos pacientes com a forma difusa e em apenas 10% dos pacientes com a forma limitada (CREST).

Tab. 4

PSEUDOESCLERODERMIA

Fibrose Sistêmica Nefrogênica
Morfeia Generalizada
Fascite Eosinofílica
Scleredema Diabeticorum
Escleromixedema

Eritromialgia
Porfiria
Liquen Esclerosante
Doença enxerto *versus* hospedeiro
Quiroartropatia Diabética

QUADRO DE CONCEITOS IV

- O paciente suspeito para esclerose sistêmica geralmente é portador do fenômeno de Raynaud.
- Como não existe um teste específico e definitivo, o diagnóstico só pode ser dado na presença de um conjunto de manifestações clínicas típicas.
- A manifestação clínica que guia o diagnóstico costuma ser o padrão de acometimento cutâneo – a pele é o local em que a esclerose sistêmica incide de forma mais característica.
- O achado de pele tensa, firme e aderida, com acometimento dos dedos das mãos e extensão proximal às articulações metacarpofalangianas, representa o principal critério diagnóstico.
- A presença de alterações nas alças capilares do leito ungueal e/ou dos autoanticorpos *anticentrômero* (CREST) e *anti-topoisomerase I* (forma difusa) são importantes subsídios para o diagnóstico.

A sua presença, além de selar o diagnóstico, é um marco do comprometimento cutâneo difuso, pulmonar e renal.

Os autoanticorpos anti-RNA polimerase I e III são específicos da esclerose sistêmica, enquanto o anti-RNA polimerase II é descrito nessa doença e no LES; esses anticorpos estão associados à forma difusa e lesão renal. O autoanticorpo anti-U3 RNP (Ribonucleoproteína), também chamado de antifibrilarina, é específico da esclerose sistêmica, e marca uma tendência para hipertensão arterial pulmonar e prognóstico ruim na forma CREST. O anti-Th RNP tem um significado semelhante.

CAPILAROSCOPIA DO LEITO UNGUEAL...

Trata-se de um exame no qual se analisa pela microscopia de campo largo a microcirculação na região da cutícula (leito subungueal – **FIGURA 17**). Encontra-se alterada em **98%** dos pacientes com esclerose sistêmica, sendo um importante exame diagnóstico. A forma limitada (CREST) está associada com tortuosidade e dilatação das alças capilares, enquanto que a forma cutânea difusa revela também áreas avasculares (“*capillary drop-out*”), conhecidas como padrão “em praia deserta”. Este exame reflete o comprometimento de pequenos vasos, característico da doença, e pode ser utilizado na avaliação de pacientes com fenômeno de Raynaud a esclarecer.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O FENÔMENO DE RAYNAUD...

O diagnóstico da esclerose sistêmica não apresenta qualquer dificuldade na presença do Fenômeno de Raynaud (FR) associado às lesões cutâneas típicas e ao comprometimento visceral. Entretanto, o FR pode ser encontrado em até **15%** da população geral, sem que haja associação a nenhuma “colagenose”, sendo classificado numa forma idiopática: a “doença de Raynaud”. A incidência anual do fenômeno de Raynaud é maior do que a incidência da AR, LES, dermatomiosite e esclerose sistêmica somadas.

Mas se for identificada a ocorrência isolada do fenômeno de Raynaud em uma pessoa “normal”, o que devemos dizer a ela? Como saber se o paciente é portador apenas da condição isolada (doença de Raynaud) ou se esse fenômeno está representando o início de alguma colagenose, como a esclerose sistêmica (estado pré-esclerodermia)?

Essa dúvida é de extrema importância, especialmente se lembrarmos de que, em muitos casos de esclerose sistêmica (em especial na forma limitada), o fenômeno de Raynaud costuma ocorrer de forma isolada por anos ou até décadas.

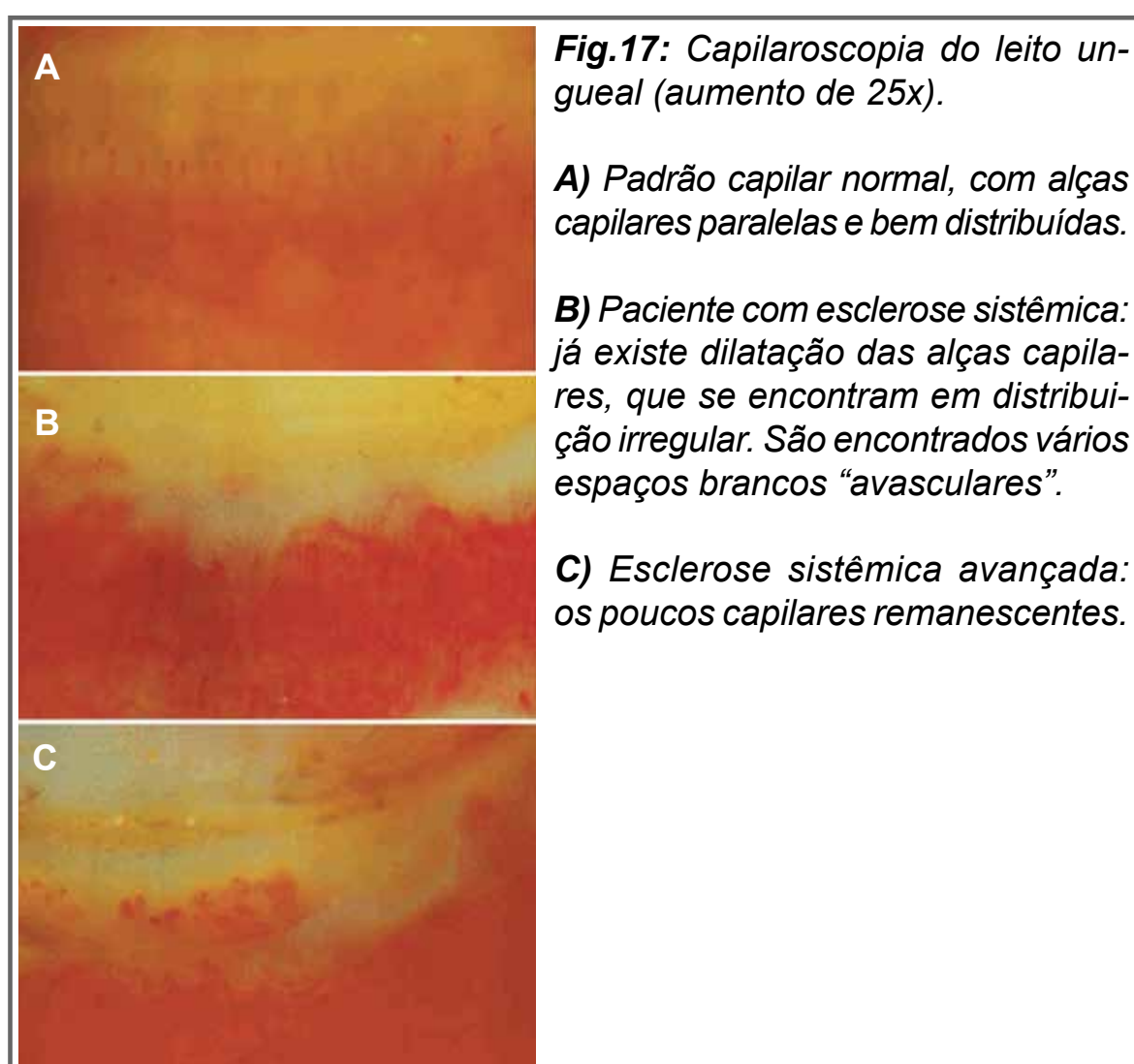
Uma observação importante é a de que a associação de fenômeno de Raynaud a edema digital é muito sugestiva de esclerose sistêmica, já que as outras condições que determinam esse fenômeno não são acompanhadas de edema, e as diversas doenças que resultam em edema não determinam o FR.

Outra característica importante diz respeito a um exame: a **capilaroscopia do leito ungueal**. É sabido que em algumas colagenoses, as alças capilares sofrem distorções, dilatações e, muitas vezes, até desaparecem.

“A presença de capilares ungueais com alças dilatadas e/ou perda ou ausência de capilares (padrão esclerodérmico) sugerem que o paciente deva ser portador de uma doença do tecido conjuntivo como a esclerose sistêmica.”

Assim, os pacientes que desenvolvem fenômeno de Raynaud associado a edema duro de mãos, artralgias, síndrome do túnel do carpo, ulcerações ou gangrena distal nos dedos e alterações das alças capilares do leito ungueal e, ao mesmo tempo, são positivos para FAN (altos títulos), anti-Scl-70 ou anticentrômero, provavelmente, são portadores de esclerose sistêmica.

Aqueles com fenômeno de Raynaud isolado, que têm VHS normal, alças capilares do leito ungueal preservadas, FAN, anti-Scl-70 e anticentrômero negativos, devem ser portadores apenas da doença de Raynaud.



Critérios de Classificação (2013)

Novos critérios de classificação para a *esclerose sistêmica* (“esclerodermia”) foram publicados no final de 2013 pelo consórcio ACR-EULAR (*American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism*). Assim como ocorreu com outras importantes doenças reumatológicas que tiveram seus critérios igualmente renovados (ex.: LES, AR), as principais vantagens dos novos critérios de esclerose sistêmica são a maior acurácia (sensibilidade e especificidade de 91% e 92%, respectivamente) e a possibilidade de uma deteção mais precoce da doença. Tal mudança era mais do que necessária, pois os critérios antigos pertenciam a uma época anterior aos conhecimentos diagnósticos e terapêuticos incorporados à prática médica nas últimas décadas... Os critérios do ACR de 1980 possuíam sensibilidade e especificidade de 75% e 72%, respectivamente, e de um modo geral só garantiam o reconhecimento da doença passados dois anos da primeira manifestação “não Raynaud”.

É interessante ressaltar que agora existem dois critérios de exclusão: **(1) espessamento cutâneo que poupa os dedos das mãos; (2) outra doença explica melhor os sintomas** – isto é, quando o mais provável for uma condição “esclerodermia-like”... Se algum dos critérios de exclusão estiver presente, o paciente definitivamente NÃO será classificado como portador de esclerose sistêmica! Caso contrário, isto é, na ausência dos critérios de exclusão, podemos lançar mão dos novos critérios, começando por aquele que é considerado PATOGNOMÔNICO e SUFICIENTE para a confirmação diagnóstica: espessamento cutâneo nos dedos das mãos que acomete a região proximal das metacarpofalangeanas. Para ser classificado como portador de esclerose sistêmica, é preciso que o paciente possua o critério patognomônico (que vale 9 pontos) ou que ele some 9 ou mais pontos pelos critérios listados na **Tabela 5**.

TRATAMENTO

A esclerose sistêmica não tem cura. O dano vascular e a fibrose subsequente de etiologia autoimune são os principais mecanismos patológicos conhecidos. O tratamento visa, portanto, o controle desse processo patogênico, devendo ser iniciado o mais precocemente possível, de forma a evitar a progressão para os estágios avançados de doença, caracterizados por fibrose irreversível dos órgãos e tecidos acometidos.

O arsenal terapêutico inclui: (1) agentes antifibróticos e anti-inflamatórios; (2) terapia imunossupressora; e (3) drogas de ação vascular. Como a esclerose sistêmica tem um curso clínico extremamente variável, é muito difícil avaliar a real eficácia da terapia farmacológica...

Nenhum estudo conseguiu demonstrar a capacidade de reverter ou mesmo suprimir o processo patológico da doença, com nenhuma das terapias propostas! Em estudos não controlados, entretanto, pacientes submetidos ao tratamento com *d-penicilamina*, um antifibrótico e imunossupressor, experimentaram uma redução do espessamento da pele, além de uma menor incidência de lesão de órgãos internos, quando comparados a um grupo controle... O principal problema da *d-penicilamina* é o potencial para sérios efeitos adversos. Podemos citar os mais importantes: (1) síndrome nefrótica; (2) mielotoxicidade – pancitopenia; (3) miastenia gravis. Isso sem falar nos efeitos mais brandos – febre, *rash* cutâneo, náuseas, vômitos e anorexia. Quase todos esses efeitos são dose-dependentes. Os estudos iniciais com a *d-penicilamina* utilizavam doses entre 0,5-1,5 g VO por dia. Um estudo randomizado comparou o uso de baixas doses de *d-penicilamina* (125 mg em dias alternados) com as doses convencionais, observando que não houve diferenças em termos de resposta clínica, porém, o grupo que tomou baixas doses teve uma incidência bem menor de efeitos adversos graves. Atualmente a indicação do uso

Tab. 5 Novos Critérios de Classificação da Esclerose Sistêmica (2013)

Espessamento cutâneo nos dedos de ambas as mãos que acomete a região proximal das MCF (<i>critério patognomônico</i>)	9 pontos
Espessamento cutâneo dos dedos	
1. Esclerodactilia (espessamento distal à MCF e proximal à primeira IF)	4 pontos
2. Dedos edemaciados (<i>puffy fingers</i>)	2 pontos
Lesões nas pontas dos dedos	
1. Cicatrizes (<i>pitting scars</i>)	3 pontos
2. Úlceras	2 pontos
Telangiectasias	2 pontos
Capilaroscopia ungueal alterada	2 pontos
Hipertensão pulmonar e/ou pneumopatia intersticial	2 pontos
Fenômeno de Raynaud	3 pontos
Autoanticorpos	
1. Anticentrômero	
2. Anti-topoisomerase I	
3. Anti-RNA polimerase III	3 pontos

Obs.: (1) *espessamento cutâneo* = endurecimento/fibrose espontâneos da pele, sem relação com qualquer tipo de injúria exógena; *MCF* = Metacarpofalangeana; *IF* = Interfalangeana; (2) nos critérios “espessamento cutâneo dos dedos” e “lesões nas pontas dos dedos”, contar apenas o item de maior pontuação; (3) no critério “autoanticorpos” a pontuação máxima é 3, independente dos autoanticorpos presentes.

de d-penicilamina continua controversa na literatura, sendo que os defensores do seu uso a utilizam em fase precoce da doença, nas quais ainda não existe grande componente fibrótico já instalado.

Em função dessas incertezas, apesar de existirem diversos esquemas terapêuticos gerais, que visam combater o processo patológico básico da doença (com medicamentos como ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato e micofenolato) e protocolos específicos de vanguarda (como a indução da tolerância oral ao colágeno e o transplante de fibroblastos heterólogos), nos limitaremos a comentar, separadamente, o tratamento do fenômeno de Raynaud, da doença pulmonar, da doença renal e dos distúrbios do trato gastrointestinal.

1- TRATAMENTO DO FENÔMENO DE RAYNAUD

Os indivíduos com fenômeno de Raynaud primário (doença de Raynaud) têm curso clínico brando. Eles não apresentam as anormalidades vasculares estruturais encontradas em condições como a esclerodermia ou mesmo o lúpus e, assim, não costumam desenvolver as consequências da isquemia tecidual grave, como necrose e perda das falanges distais. Pelo contrário, nesses indivíduos, embora a terapia farmacológica possa eventualmente ser necessária, na maioria das vezes conseguimos uma excelente resposta apenas com o tratamento não farmacológico.

As medidas não farmacológicas incluem: (1) interrupção do tabagismo; (2) interrupção do uso de drogas potencialmente prejudiciais, como os beta-bloqueadores (bloqueio da ação vasodilatadora periférica dos receptores β_2) e descongestionantes nasais (pela presença de simpaticomiméticos); (3) aquecimento das extremidades com luvas, meias e tecidos térmicos; e (4) estabilização adequada da temperatura ambiente.

A principal doença responsabilizada pelo surgimento do fenômeno de Raynaud é, como já visto, a esclerodermia. Em sua forma “secundária”, o FR manifesta-se com episódios clínicos mais frequentes e graves, necessitando de medidas farmacológicas em quase todos os casos.

Os antagonistas do cálcio, como os diidropiridínicos *nifedipina* (30-120 mg/dia, utilizando a formulação de liberação prolongada) e *amlodipina* (5-10 mg/dia), e os não diidropiridínicos como o *diltiazem* (120-480 mg/dia), são as drogas mais utilizadas no tratamento do fenômeno de Raynaud, possuindo efeito moderado. Vasodilatadores como a *nitroglicerina tópica*, aplicada ao longo do curso das artérias dos dedos mais afetados, também podem ser úteis. Outros vasodilatadores como a *hidralazina* e os *antagonistas da angiotensina II* podem igualmente ser considerados, lembrando que a principal limitação ao uso de todas essas drogas é a grande incidência de efeitos colaterais

cardiovasculares (ex.: taquicardia, hipotensão, lipotímia). Os IECA não têm efeito sobre o fenômeno de Raynaud...

Medicamentos simpaticolíticos, que bloqueiam os receptores alfa-1-adrenérgicos, tais como o prazosin, apresentam sucesso variável e efeitos colaterais intoleráveis em muitos pacientes. No momento, estão indicados apenas na fase aguda do fenômeno de Raynaud. Outros pacientes parecem se beneficiar de inibidores da fosfodiesterase (ex.: sildenafil) e inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ex.: fluoxetina).

As prostaglandinas venosas têm ação vasodilatadora potente, inibem a agregação plaquetária e aumentam a maleabilidade das hemácias. A droga mais conhecida é um análogo sintético da prostaciclina, o *iloprost*, administrado na dose de 0,5-2 ng/kg/min. Seu uso é reservado como terapia paliativa, de curta duração, nos pacientes com doença grave. Em pacientes com quadro agudo de úlceras digitais isquêmicas também podemos tentar um antagonista do receptor de endotelina-1, como o *bosentan*.

A terapia antiplaquetária com baixas doses de aspirina ou dipiridamol é recomendada, porém, não existe benefício claro definido. Em crises isquêmicas agudas pode ser tentada a heparinização, mas a anticoagulação crônica com cumarínicos não está indicada.

Diferentes formas de *simpatectomia* foram avaliadas no tratamento dos pacientes gravemente acometidos. A simpatectomia torácica mostrou ser superior à cervical, tanto em termos de resultados quanto de menor número de complicações. Quando há envolvimento grave dos pés, pode-se proceder à simpatectomia lombar. Mais recentemente, a simpatectomia digital mostrou-se útil no controle da dor, na cicatrização de úlceras digitais e na redução da gravidade das “crises” vasoespásticas, sendo atualmente o procedimento cirúrgico de escolha. A simpatectomia química com infusão de bupivacaína ou lidocaína produz alívio algico transitório. A injeção local de toxina botulínica (*Botox*) pode ser associada à simpatectomia digital.

2- TRATAMENTO DA DOENÇA PULMONAR

A doença pulmonar é atualmente a principal causa de óbito nos pacientes com esclerose sistêmica, e seu tratamento ideal ainda permanece incerto. Como vimos anteriormente, existem dois mecanismos básicos de lesão pulmonar: (1) a **alveolite fibrosante**, que leva à fibrose intersticial; e (2) a **vasculopatia pulmonar**, que leva à hipertensão arterial pulmonar.

O tratamento da fibrose alveolar e o da doença pulmonar intersticial dependem fundamentalmente da identificação da existência de lesão pulmonar ativa (alveolite) – melhor dizendo, só será eficaz (e, portanto, indicado) se o processo de lesão estiver em andamento, independente da gravidade dos sintomas respiratórios.

Os métodos mais utilizados para identificar a existência de lesão pulmonar ativa são a **TCAR** (TC de Alta Resolução) e o **Lavado Broncoalveolar** (LBA). A cintigrafia pulmonar com DTPA também pode ser usada.

Em relação à TCAR, percebeu-se que a existência de um padrão de “vidro moído ou fosco” (**FIGURA 18**) relaciona-se fielmente ao achado histopatológico de alveolite; enquanto que a identificação de um padrão reticulonodular relaciona-se à existência de fibrose já estabelecida. **Dessa forma, em um paciente com esclerose sistêmica e lesão pulmonar, o achado tomográfico de “vidro moído” indica tratamento específico.**

O LBA também pode ser usado para identificação da existência de lesão pulmonar ativa e permite descartar a coexistência de infecção. Sua positividade consiste na detecção de número excessivo de neutrófilos (> 3%) e/ou eosinófilos (> 1%) no material coletado.

A **cintigrafia pulmonar com DTPA** também pode ser utilizada para avaliarmos a atividade da doença. Uma depuração rápida do radioisótopo está relacionada a uma elevada taxa de progressão (“atividade”) da doença, devendo ser instituída terapia. Se a depuração do radioisótopo for normal, nenhuma terapêutica específica deve ser iniciada, pois a doença pulmonar encontra-se estável ou inativa.

Qualquer que tenha sido o método para identificação da alveolite, se ela for flagrada, devemos imediatamente iniciar o tratamento com dose baixa de **prednisona** (20 mg/dia) associada à **ciclofosfamida** (em dose acima de 125 mg/dia), durante três meses, com reavaliação do paciente após esse período. A duração ideal do tratamento da alveolite ativa permanece incerta, embora a maioria dos autores mantenha os medicamentos por, no mínimo, dois anos, antes de considerá-lo ineficaz.

Um problema tão ou mais grave que a fibrose intersticial é a vasculopatia com hipertensão arterial pulmonar desenvolvida por cerca de 10% dos pacientes com a forma limitada. Geralmente é tardia na evolução da doença, ocorrendo em média após dez anos, e possui alta mortalidade.

Oxigenioterapia, anticoagulação com warfarin (para tratar possíveis trombos arteriais pulmonares) e vasodilatadores arteriais convencionais, como a nifedipina, podem ajudar, mas atualmente a terapia de escolha baseia-se em um dos seguintes agentes: (1) antagonistas da endotelina-1 (bosentan); (2) análogos da prostaciclina (epoprostenol, treprostinil ou iloprost) utilizados por via inalatória, subcutânea ou em infusão venosa contínua. Para esta última forma de tratamento, deve ser instalada uma bomba portátil e acesso venoso profundo permanente. A redução da pressão arterial pulmonar é quase universal em curto prazo e se mantém por até 1-2 anos em alguns pacientes. A melhora clínica é significativa com esta terapia! O sildenafil (Viagra®), um inibidor da fosfodiesterase, também pode ser usado no tratamento da hipertensão pulmonar.

3- TRATAMENTO DA LESÃO DO TRATO GASTROINTESTINAL

Queixas gastrointestinais são muito frequentes nos portadores de esclerose sistêmica. As principais manifestações são o refluxo gastroesofágico, a hiperproliferação bacteriana do intestino delgado, a pseudo-obstrução intestinal e a desnutrição.

Com relação ao refluxo gastroesofágico, seu tratamento envolve mudanças de comportamento (ex.: ingestão de refeições pequenas e frequentes, evitar se deitar logo após as refeições, perda de peso, elevar a cabeceira da cama...) e uso de fármacos. A terapia farmacológica tem como base o uso de inibidores da bomba protônica, como o lansoprazol e o omeprazol, objetivando a redução da acidez gástrica. As drogas estimuladoras da motilidade como a metoclopramida (Plasil), a bromoprida (Digesan) ou a domperidona (Motilium) são utilizadas como terapia adjuvante. O tratamento cirúrgico pode ser necessário em alguns pacientes que não respondem à abordagem farmacológica, embora nem sempre seja possível devido à hipomotilidade esofágica, que, com a presença da valva antirrefluxo, pode levar à disfagia, por vezes severa.

Nos pacientes com diarreia crônica por estase do intestino delgado (hiperproliferação bacteriana), preconiza-se o uso de antibioticoterapia

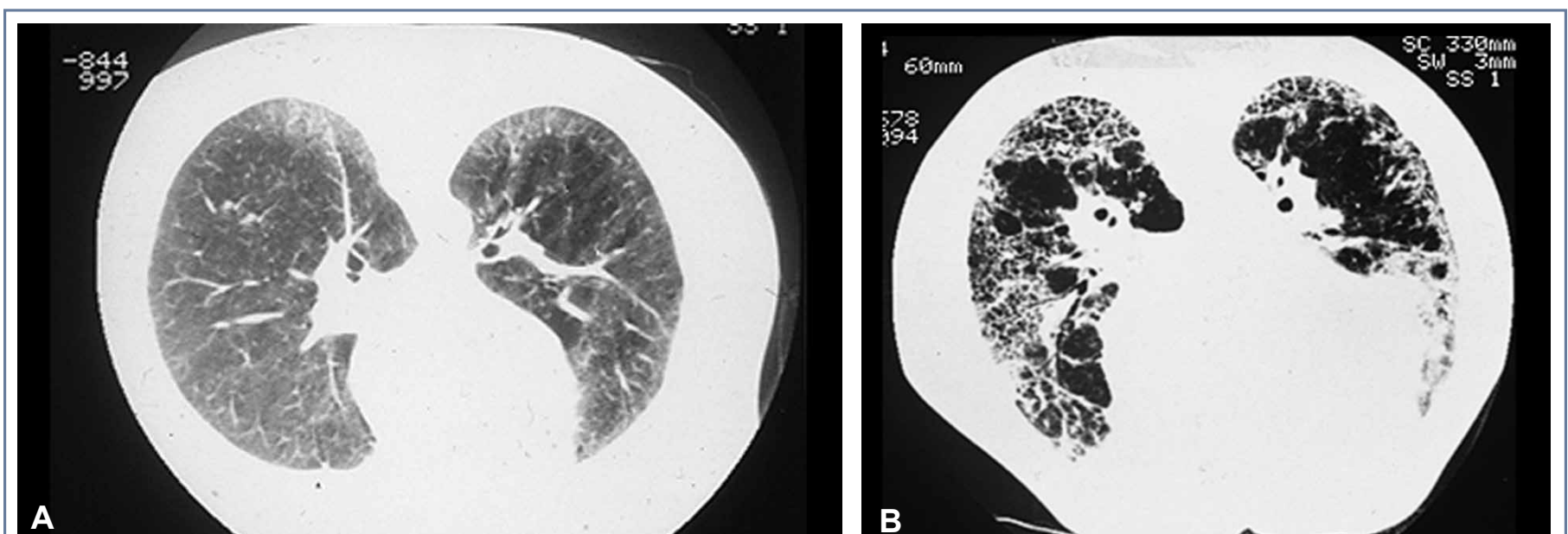


Fig. 18: TC de alta resolução: **A)** Padrão em “vidro moído” traduzindo existência de lesão ativa (alveolite) e **B)** Padrão reticulonodular traduzindo fibrose já estabelecida.

oral rotatória. Existem diversos regimes anti-bióticos, sendo um deles descrito a seguir: **ci-profloxacina** 250 mg 12/12h, amoxicilina-clavulanato 500 mg 8/8h, **metronidazol** 250 mg 8/8h e trimetropim 200 mg 12/12h. Em geral, cada antibiótico é utilizado por dez dias, com intervalos de 15 dias entre eles, para evitar a resistência bacteriana.

O uso do **octreotídeo**, na dose diária de 50 mg por via subcutânea, pode gerar bons resultados na pseudo-obstrução intestinal crônica.

Alguns pacientes com quadro intestinal grave de atonia, associado à caquexia causada pela síndrome de má absorção, podem necessitar do uso contínuo de antibióticos em rodízio e **nutrição parenteral** total prolongada.

4- TRATAMENTO DA LESÃO RENAL

Na “crise renal da esclerose sistêmica”, o aspecto mais importante, que define o prognóstico, é a sua detecção precoce, seguida do rápido controle da pressão arterial. Os **inibidores da ECA** são os agentes de escolha, seguidos pelos antagonistas da angio II (losartan, etc.). Devem ser administrados inicialmente em doses baixas (captopril 25 mg 8/8h) com aumento progressivo nos dias subsequentes até a normalização da pressão arterial (obtida preferencialmente nos três primeiros dias).

Tab. 6 ABORDAGEM DA CRISE RENAL DA ESCLEROSE SISTÊMICA

A) Reconhecimento e tratamento o mais precoce possível

- 1) Iniciar inibidor da ECA
- 2) Normalizar a pressão arterial

B) Manter os inibidores da ECA mesmo se houver insuficiência renal progressiva

- 3) Dialisar se necessário
- 4) Não indicar corticoides

Vale lembrar que a piora da função renal após a normalização da PA **deve ser esperada**, e que a manutenção dos IECA é fundamental para a recuperação posterior da função renal!!!

Nos pacientes que evoluem com síndrome urêmica, métodos dialíticos devem ser realizados (hemodiálise ou diálise peritoneal).

Cerca de metade dos pacientes que permanecem com diálise e IECA por três meses recupera a função renal em um prazo variável de 5-18 meses. O paciente só deve ser taxado como “refratário aos IECA” se a necessidade de diálise persistir após dois anos do início do tratamento.

Quando não se consegue o controle pressórico após dose máxima dos IECA, outros anti-hipertensivos podem ser utilizados, principal-

mente os antagonistas do cálcio. De maneira geral, os diuréticos devem ser evitados, pois a queda da volemia aumentaria ainda mais os níveis séricos de renina (através da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona).

Os corticoides e outros imunossupressores não são úteis e ainda podem agravar o dano renal. Muitos casos de crise renal são precipitados pelo uso de corticosteroides em altas doses.

Nos casos que evoluem para doença renal terminal, o transplante tem sido uma medida de sucesso e deve ser encorajado nos pacientes sem outras lesões orgânicas graves.

Não existe benefício com o uso “profilático” dos IECA para a *prevenção* dos episódios de crise renal em pacientes com esclerose sistêmica.

Os principais fatores preditivos da ocorrência da crise renal da esclerose sistêmica são rápida progressão do espessamento cutâneo, tempo de doença inferior a quatro anos, acometimento cardíaco sintomático (pericardite, insuficiência cardíaca congestiva), início recente de anemia, uso de corticosteroides (dose equivalente ou superior à prednisona 15 mg/dia) e presença do anticorpo anti-RNA polimerase III. Uma vez instalada a crise renal, a ausência de controle da pressão arterial em 72 horas e a manutenção dos níveis séricos de creatinina superior a 3,0 mg/dl são fatores de mau prognóstico.

II – ESCLERODERMIA LOCALIZADA

Vimos que a esclerose sistêmica é o protótipo das doenças que se caracterizam pela excessiva formação de colágeno e outros componentes do tecido conjuntivo, determinando a fibrose dos locais envolvidos, incluindo pele e órgãos sistêmicos. Até este momento, estudamos as três formas de doença sistêmica (cutânea localizada, cutânea difusa e visceral). Neste final de capítulo, entretanto, veremos os casos em que este mesmo processo patológico fibrótico acomete um indivíduo de forma realmente localizada, atingindo pele, tecido subcutâneo e até músculo: é a esclerodermia localizada. Apesar das fortes evidências da participação autoimune (os pacientes podem ter anticorpos antinucleares e fator reumatoide positivo), a etiologia deste tipo de esclerodermia ainda é desconhecida. A análise histopatológica das lesões revela as mesmas alterações encontradas nas formas sistêmicas da doença. É mais frequente em crianças e mulheres jovens, podendo acometer, contudo, qualquer faixa etária. (Ver **Tabela 1**)

Em função dos padrões da lesão de pele, este tipo de esclerodermia pode ser classificado em quatro grupos, sendo que a lesão em golpe de sabre é um tipo de esclerodermia linear... Estude com atenção a **Tabela 7** a seguir.

Tab. 7 CLASSIFICAÇÃO DA ESCLERODERMIA LOCALIZADA		
MORFEIA LOCALIZADA	Fig. 21	- Área circunscrita na pele apresentando alterações fibróticas. - Forma mais comum de esclerodermia localizada.
MORFEIA GENERALIZADA		- Múltiplas áreas de endurecimento cutâneo fibrótico.
ESCLERODERMIA LINEAR	Fig. 19 Fig. 20	- Forma mais comum de esclerodermia de início na infância. - Comum em membros mas tipicamente assimétrica. - É comum o prejuízo de desenvolvimento do membro afetado.
LESÃO EM GOLPE DE SABRE	Fig. 22	- Lesão esclerótica linear, em geral na face. - Envolve a pele e tecidos subjacentes mais profundos.



Fig. 19: Esclerodermia linear – forma mais comum de esclerodermia de início na infância.



Fig. 20: Esclerodermia linear – forma mais comum de esclerodermia de início na infância.



Fig. 21: Morfeia localizada.



Fig. 22: Lesão em golpe de sabre – lesão esclerótica linear, em geral na face.

ADENDO

FASCIÍTE EOSINOFÍLICA

A fasciíte eosinofílica foi descrita pela primeira vez por Shulman, em 1974, que observou o aparecimento súbito de edema e endurecimento nos membros inferiores e superiores de um empresário de 53 anos, um mês após ter começado a fazer exercícios físicos do tipo *cooper*. Este paciente descrevia uma sensação de aperto nas juntas, seguida de contratura em flexão dos joelhos e cotovelos. A pele dos quatro membros estava “aderida aos tecidos profundos” e os exames laboratoriais revelavam eosinofilia, hipergamaglobulinemia e aumento do VHS. A biópsia mostrou uma intensa reação inflamatória na fáscia muscular – a fasciíte.

Desde a descrição inicial da síndrome de Shulman, futuramente denominada fasciíte eosinofílica, diversos outros casos semelhantes foram documentados. Chegou-se a pensar que se tratava de uma forma atípica de esclerodermia, porém a doença não acometia os órgãos internos e possuía inúmeras diferenças clinicolaboratoriais.

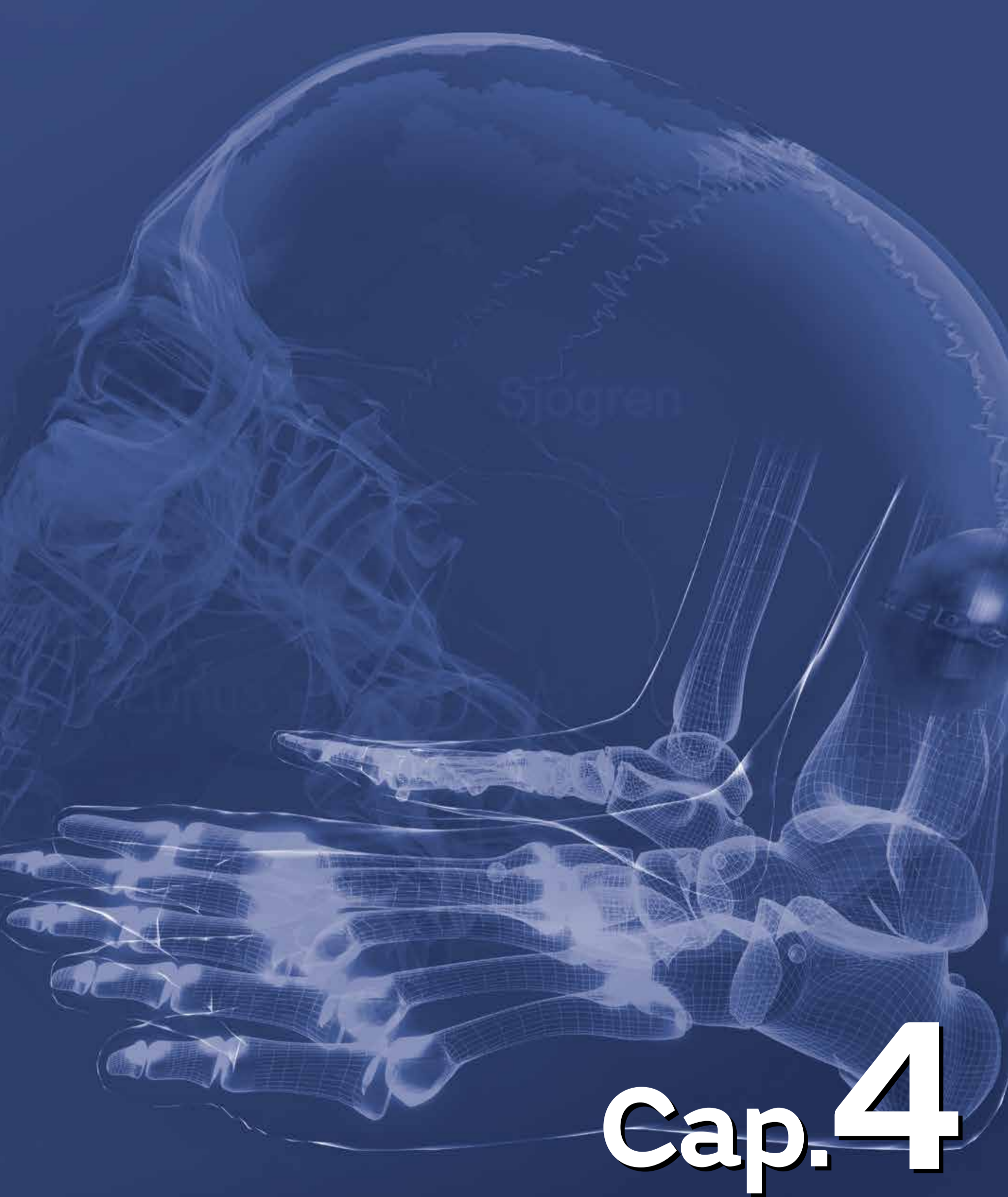
Quadro Clínico: Esta doença acomete indivíduos entre 30-60 anos, sem preferência por sexo ou raça. Em metade dos casos é desencadeada por atividade física vigorosa. O quadro começa com edema, eritema e endurecimento cutâneo nas extremidades, ocorrendo, por ordem decrescente de frequência, nos braços, antebraços, coxas, pernas, mãos, tronco e pescoço, pés e face. A pele adquire um aspecto de “cavinhas”, semelhante a uma casca de laranja. Quando o membro é elevado, podem surgir verdadeiros sulcos cutâneos no curso de veias superficiais (“sinal do sulco”). Nas áreas mais afetadas, a pele e o subcutâneo estão bem aderidos aos tecidos subjacentes, não mais podendo ser pinçada pelo examinador. Contudo a epiderme é poupada, mantendo-se geralmente as finas pregas cutâneas. O segundo sinal mais importante é a contratura articular, presente em 60-70% dos casos, tipicamente envolvendo os cotovelos, punhos, tornozelos, joelhos, mãos e ombros. A síndrome do túnel do carpo ocorre em 20% dos pacientes. Um quadro de poliartrite simétrica distal, semelhante à artrite reumatoide, pode estar presente em

até 40% dos casos. Os achados laboratoriais mais importantes são: (1) eosinofilia > 1.000/mm³; (2) hipergamaglobulinemia; (3) aumento leve a moderado do VHS. A doença possui a característica de poupar os órgãos internos! Em alguns poucos casos, a fasciíte eosinofílica se associa a doenças hematológicas, tais como a anemia aplásica, a trombocitopenia e a anemia perniciosa.

Diagnóstico: Em um paciente que apresenta um quadro clínico suspeito de fasciíte eosinofílica, **o diagnóstico deve ser confirmado pela biópsia de uma área cutânea afetada.** É importante ressaltar que a biópsia deve ser profunda, incluindo a pele, o subcutâneo e o músculo. O achado caracterís-

tico é o infiltrado inflamatório e o acúmulo de colágeno na fáscia (fasciíte), no perimísio (tecido conjuntivo que envolve o músculo esquelético) e nos septos interlobulares do tecido adiposo subcutâneo. A derme também pode ser afetada, mas a epiderme está sempre poupada.

Prognóstico e Tratamento: A fasciíte eosinofílica é considerada uma entidade benigna, havendo geralmente remissão espontânea após alguns meses. O tratamento tem como objetivo acelerar a recuperação do paciente e deve ser feito com prednisona 40-60 mg/dia ± hidroxiclороquina. Alguns autores utilizam a cimetidina, relatando bons resultados.



Cap. 4

POLIMIOSITE E
DERMATOMIOSITE

POLIMIOSITE E DERMATOMIOSITE



Fig. 1: Heliótopo – sinal cutâneo da dermatomiosite.

A Dermatomiosite (DM) e a Polimiosite (PM) são classificadas, juntamente com a Miosite por Corpúsculo de Inclusão (MCI), como miopatias inflamatórias idiopáticas. Essas doenças têm como característica o desenvolvimento inexplicado de um processo inflamatório não supurativo na musculatura esquelética, que se manifesta clinicamente por **fraqueza muscular**.

Tratam-se de doenças de baixa incidência na população geral, com taxas em torno de 1:100.000 habitantes. Na DM e PM existe uma predominância de mulheres em relação aos homens de cerca de 2:1 e uma distribuição bimodal, com o primeiro pico de incidência entre 7-15 anos (principalmente dermatomiosite) e o segundo entre 30-50 anos. A MCI incide mais frequentemente em homens acima dos 50 anos.

Embora as manifestações básicas de todas essas doenças sejam muito similares, existem algumas diferenças importantes para serem memorizadas:

- (1) Ao contrário da PM, a DM apresenta manifestações cutâneas características (heliótopo, pápulas de Gottron, etc.), além de estar mais frequentemente associada a malignidades;
- (2) Quanto à patogenia, a DM está associada com deposição de imunocomplexos em vasos na intimidade do músculo, com microangiopatia e isquemia muscular, enquanto na PM observa-se destruição da célula muscular esquelética por lesão direta pela ação de linfócitos T CD8+ autorreativos;
- (3) Na MCI o início do quadro pode ser marcado por um acometimento predominantemente *assimétrico* da musculatura *distal*, com destaque para o envolvimento do quadríceps (história de quedas precoces, por instabilidade do joelho) e dos flexores dos dedos das mãos (músculos do antebraço). Pode haver fraqueza da musculatura facial, também assimétrica.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

1- MUSCULARES

A fraqueza muscular é o sinal mais comumente observado nas fases iniciais. Geralmente

ela se desenvolve progressivamente durante semanas ou meses antes de o paciente procurar auxílio médico. Em raras situações o início é agudo e acompanhado de rabdomiólise e mioglobinúria.

A distribuição da fraqueza é habitualmente simétrica e proximal, acometendo músculos da cintura escapular e pélvica e progredindo para a musculatura proximal dos membros. Uma característica importante é o comprometimento dos flexores do pescoço, melhor observado quando solicitamos ao paciente, em posição supina, que flexione o pescoço e encoste o seu queixo na região anterior do tórax. Ele faz esse movimento com grande dificuldade. A musculatura ocular extrínseca por definição é poupada, mesmos nos casos avançados; *seu acometimento fala contra o diagnóstico de miopatia inflamatória!* Os músculos faciais raramente são acometidos, mas isso pode ocorrer na miopatia por corpúsculos de inclusão.

As queixas relacionadas à fraqueza muscular proximal incluem: dificuldade em pentear cabelos, apanhar objetos em posição alta (livros na estante, por exemplo), subir degraus de escada e levantar-se a partir de uma posição sentada. A dificuldade em elevar os braços acima do nível dos ombros é notada durante o exame clínico.

A musculatura esquelética da parede posterior da faringe e do terço proximal do esôfago é comprometida com frequência, dando origem à disfagia, que classificamos como de transferência, isto é, dificuldade em deglutir com sincronismo o alimento. Engasgos frequentes e, em casos avançados, aspiração broncopulmonar, podem ocorrer. Disfonia é outra manifestação encontrada (envolvimento dos músculos da laringe).

Hipersensibilidade muscular e mialgias podem estar presentes, ocorrendo de forma leve em cerca de 25-50% dos casos. O consumo muscular associado à atrofia e contraturas é observado somente em casos avançados. No exame neurológico, a sensibilidade permanece normal, com preservação dos reflexos tendíneos.

2- DERMATOLÓGICAS

As manifestações cutâneas não estão presentes na PM. Elas ocorrem de forma típica na DM, acompanhando ou, mais frequentemente, precedendo as manifestações musculares, com alguns achados sendo patognomônicos da doença. As principais alterações dermatológicas são descritas abaixo:

(1) As pápulas de **Gottron** (**FIGURA 2**) são caracterizadas por formações escamosas, elevadas, de coloração violeta, simetricamente distribuídas, observadas sobre os nós dos dedos. Lesões similares também podem ser encontradas nos cotovelos, joelhos e maléolos;

(2) O **Heliótropo** (**FIGURAS 1 e 3**) é uma erupção eritematoviolácea característica nas pálpebras superiores. O edema palpebral encontra-se presente em alguns casos;

(3) As **hemorragias das cutículas** ocorrem e são denominadas hemorragias em estilha. O eritema periungueal e o eritema das extremidades digitais podem estar presentes;

(4) A “**mão do mecânico**” é uma alteração caracterizada por fissuras e lesões ásperas, escuras em regiões lateral e palmar dos dedos das mãos. (**FIGURA 4**);

(5) **Erupções eritematosas** em face (*Rash Malar* – ao contrário do lúpus, envolve a região nasolabial, o queixo e a ponte nasal), pescoço, tórax ou superfície extensora das

extremidades podem ser notadas. Elas muitas vezes assumem a forma de um “V” principalmente em região anterior do tórax; quando acometem a região posterior dos ombros e tórax proporcionam o sinal do xale (ou manto). Em cerca de 10% dos casos de DM estas manifestações associam-se a um autoanticorpo conhecido como anti-Mi-2.

O heliótropo, o edema palpebral e as pápulas de Gottron são específicos da dermatomiosite. Já a “mão do mecânico” não é exclusiva da DM, pois também pode aparecer na polimiosite, em particular nos portadores da “síndrome antissintetase” (presença de autoanticorpos antissintetase no sangue, como o *anti-Jo-1*... Maiores detalhes adiante).

Alguns indivíduos desenvolvem alterações capilares das pregas ungueais, especialmente aqueles que têm fenômeno de Raynaud, como alças capilares dilatadas ou distorcidas, alternadas com áreas avasculares.

3- CONSTITUCIONAIS

Os sintomas constitucionais incluem fadiga e mal-estar. Febre é encontrada geralmente em pacientes jovens e crianças, uma perda ponderal significativa é incomum.



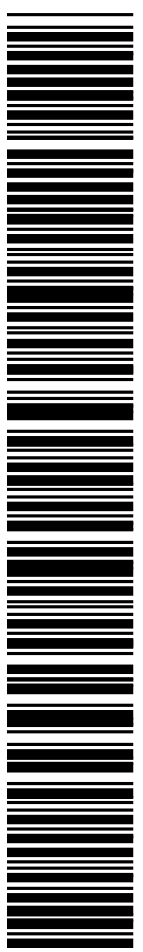
Fig. 2: Pápulas de Gottron.



Fig. 3: Heliótropo.



Fig. 4: A “mão do mecânico”.



4- ARTICULARES

Artralgias e, com menor frequência, artrite acompanhada de rigidez matinal, podem ser observadas. O comprometimento articular segue um padrão semelhante ao da artrite reumatoide, acometendo principalmente as mãos. Alguns pacientes podem apresentar subluxações e deformidades importantes, entretanto erosão óssea não costuma ser encontrada.

5- PULMONARES

Um fator que confere grande morbidade aos pacientes com miopatia inflamatória é, sem dúvida nenhuma, o comprometimento respiratório. Como vimos anteriormente, a broncoaspiração ocorre e pode ser fatal. A miosite do diafragma e da musculatura intercostal prejudica uma excursão respiratória adequada e favorece um acúmulo de secreções e hipoventilação alveolar. A atelectasia e infecções respiratórias de repetição resultam desse processo.

Outra forma de acometimento respiratório é representada pela **doença pulmonar intersticial**, que ocorre em 10% dos casos e pode preceder a miopatia. Em sua forma mais severa, caracterizada por lesão alveolar difusa, o quadro clínico é fulminante e muito parecido com a síndrome da angústia respiratória aguda. A doença arrastada, com lenta evolução para fibrose, representa o padrão mais característico. Nessa situação, queixas como dispneia aos esforços e tosse são frequentes. A ausculta respiratória pode revelar estertores bibasais (em “velcro”). O comprometimento pulmonar intersticial está relacionado a um autoanticorpo contra uma sintetase (enzima citoplasmática envolvida na tradução do RNA em proteína), chamado de **anti-Jo-1**.

6- CARDÍACAS

O envolvimento cardíaco é comum, entretanto, raramente é sintomático. As anormalidades clínicas mais evidentes são os distúrbios do ritmo e condução cardíacos, caracterizados por palpitações e arritmias sintomáticas. Os distúrbios de condução intraventriculares podem ser vistos em cerca de 30% dos pacientes, sendo o Hemibloqueio Anterior Esquerdo (HBAE) e o Bloqueio de Ramo Direito (BRD) os mais comuns. A insuficiência cardíaca congestiva decorrente de miocardite é incomum.

MIOSITE POR CORPÚSCULO DE INCLUSÃO

Como já dissemos, esta miopatia difere da DM e da PM primeiro pela faixa etária mais alta e preferência pelo sexo masculino, depois por algumas características referentes ao quadro clínico. Em pacientes acima de 50 anos, a Miosite por Corpúsculos de Inclusão (MCI) é a mais comum das miopatias inflamatórias! Nesta doença, o aparecimento de fraqueza muscular distal e assimétrica pode ocorrer em fases iniciais, com comprometimento seletivo do quadríceps (elevada frequência de quedas por instabilidade do joelho na posição ortostática) e dos flexores profundos dos dedos das mãos (musculatura do

antebraço). O comprometimento muscular distal tem como queixas uma dificuldade em abotoar camisas, alterações na escrita, dificuldade em desatar nós, incapacidade de virar uma chave na fechadura, etc. Fraqueza facial leve ocorre em 1/3 dos casos, não sendo encontrada na DM e PM. Em 20% dos casos existe associação com outras doenças autoimunes ou do tecido conjuntivo. Os níveis de CK são normais ou moderadamente aumentados (até dez vezes o valor da normalidade). O diagnóstico é feito pela biópsia muscular. O curso da doença é lento, mas contínuo, com progressão durante anos. *A MCI costuma ser refratária à corticoterapia...*



GRUPOS ESPECÍFICOS DE DOENÇA

As manifestações clínicas gerais encontradas em pacientes com dermatomiosite e polimiosite e as características próprias da miosite por corpúsculo de inclusão foram citadas. Descreveremos agora alguns subgrupos especiais em que essas doenças podem se manifestar com certas peculiaridades.

1- DERMATOMIOSITE E POLIMIOSITE ASSOCIADAS À MALIGNIDADE

A associação de miopatia inflamatória com malignidade é citada em trabalhos desde o primeiro caso de DM relatado na literatura. Atualmente sabemos que a frequência de câncer em pacientes com miosite varia de 15 a 25%. A incidência de neoplasia em indivíduos com DM é 2-3 vezes maior do que na população geral, sendo essa relação mais discreta nos pacientes com PM e MCI.

A neoplasia maligna pode ser identificada antes, no momento do diagnóstico ou após a confirmação de um quadro de DM ou PM, geralmente até um ano após o desenvolvimento de miosite.

Os pacientes com idade avançada, dano capilar na biópsia muscular, lesões necróticas em tronco e presença de vasculite leucocitoclástica são os de maior risco para apresentar a associação miosite-câncer.

O espectro de malignidades associadas tem uma distribuição semelhante à da população em geral, com exceção para o câncer ovariano em mulheres, que possui uma frequência aumentada. Os tumores de pulmão, mama, ovário, cólon e reto, estômago, pâncreas, melanoma e o linfoma não Hodgkin são os mais comumente encontrados.

A presença de um tumor maligno parece não afetar as manifestações de miosite nem influenciar na resposta à terapia. Além disso, a erradicação do tumor parece não afetar a evolução da doença muscular; alguns pacientes respondem favoravelmente, enquanto outros não.

No momento do diagnóstico da miopatia inflamatória, seja ela DM ou PM, um exame cuidadoso deve ser realizado, inclusive com toque retal e avaliação ginecológica (com coleta de exame preventivo para câncer de colo de útero). Caso nenhum indício de câncer seja encontrado (anemia, massa palpável abdominal, lesões em mama, massas pélvicas, etc.), a maioria dos autores recomenda apenas a solicitação de um RX de tórax, hemograma bioquímica, provas de função hepática, PSA e EAS. Para mulheres que se encontram em idade apropriada para o *screening* mamográfico, torna-se óbvio que ele deva ser efetuado. O *screening* colonoscópico de neoplasia de cólon deve também ter sua indicação habitual mantida. O limiar para a solicitação de um exame de imagem abdominal deve ser menor que o habitual, devido à maior incidência de neoplasia de ovário, podendo ser pedido associado à dosagem de CA 125. Alguns autores recomendam realização de TC de tórax, abdome e pelve nos subgrupos de maior risco, como, por exemplo, no paciente idoso.

2- DERMATOMIOSITE E POLIMIOSITE NA INFÂNCIA

A Dermatomiosite Juvenil (DMJ) e a Polimiosite Juvenil são doenças raras. A DMJ é cerca de 20 vezes mais comum do que a PMJ, com um predomínio de meninas em relação a meninos de 2:1 a 5:1. Por definição, ambas as doenças acometem pacientes com menos de 16 anos, com um pico de incidência girando em torno de cinco a dez anos de idade.

As manifestações clínicas da DMJ diferem das encontradas no adulto, principalmente pela exuberância de sintomas e sinais sistêmicos, como febre e perda ponderal. Outro dado importante é a presença de vasculite de tubo digestivo. A oclusão vascular consequente ao processo inflamatório determina o surgimento de dor e distensão abdominal, muitas vezes acompanhado de sangramento e perfuração.

A *calcinose*, raramente encontrada em adultos com DM, é observada em 40% dos casos de DMJ. Essa alteração está relacionada à gravidade da lesão cutânea, à presença de vasculopatia e ao atraso no reconhecimento e início da terapia para as manifestações cutâneas e musculares.

3- SÍNDROMES DE SUPERPOSIÇÃO

A síndrome de superposição descreve classicamente a associação de miopatia inflamatória com doenças do tecido conjuntivo. A presença de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), esclerose sistêmica e polimiosite define a doença mista do tecido conjuntivo. Esta última é caracterizada por altos títulos de um anticorpo dirigido a um antígeno nuclear (Anti-RNP U1), além de manifestações clínicas próprias (ver o capítulo de “Doença Mista do Tecido Conjuntivo”). A superposição de DM com esclerodermia apresenta altos títulos de um anticorpo contra um antígeno nucleolar chamado de PM/Scl.

Além das colagenoses, as miopatias inflamatórias podem associar-se a um grande número

QUADRO DE CONCEITOS I

Quais são as doenças pertencentes às miopatias inflamatórias idiopáticas?	Dermatomiosite (DM), Polimiosite (PM) e Miosite por Corpúsculos de Inclusão (MCI).
Quais são as manifestações comuns às doenças?	Fraqueza muscular da cintura escapular e pélvica e de músculos proximais dos membros, além de comprometimento dos flexores do pescoço e da musculatura estriada da faringe posterior e 1/3 proximal de esôfago. A musculatura ocular extrínseca não é afetada.
Quais são as manifestações dermatológicas características da dermatomiosite?	(1) Heliótopo – <i>rash</i> acometendo a pálpebra superior. (2) Pápulas de Gottron – lesões elevadas violáceas com descamação, acometendo nós dos dedos das mãos, cotovelos e joelhos. (3) Mãos do mecânico – descamação sobre a superfície lateral e palmar dos dedos. (4) Hemorragias em estilha – notadas nas cutículas. (5) <i>Rash</i> malar (envolvendo a região nasolabial). (6) <i>Rash</i> sobre a face, região anterior e posterior do tórax assumindo uma configuração em “V”.
A miosite por corpúsculo de inclusão difere da PM e DM?	Sim. A MCI acomete pacientes mais velhos (acima de 50 anos) e predomina em homens, tendo algumas manifestações sugestivas. Elas incluem comprometimento assimétrico e precoce da musculatura distal e, em alguns casos, um discreto acometimento da musculatura facial. Quedas são frequentes, pelo envolvimento preferencial do quadríceps.
Quais são as principais complicações pulmonares das miopatias?	Aspiração broncopulmonar, dificuldade em mobilizar secreções (miosite dos músculos intercostais e diafragma), causando pneumonias repetidas, e doença pulmonar intersticial (esta última na presença do anti-Jo-1).
Existe alguma miopatia inflamatória idiopática associada ao câncer?	Sim. A Dermatomiosite (DM) tem risco aumentado de câncer (2-3 vezes o da população geral). PM e MCI não apresentam uma associação tão exuberante.

de desordens autoimunes, como a cirrose biliar primária, a arterite temporal, a poliarterite nodosa, a tireoidite de Hashimoto e as doenças intestinais inflamatórias.

sidade da fraqueza muscular correlaciona-se com o grau de elevação enzimática... Em casos severos, a CK pode atingir valores mais de 100 vezes acima do normal.

LABORATÓRIO

AUTOANTICORPOS

Os anticorpos antinucleares (FAN), detectados por métodos de imunofluorescência, são encontrados em até 70% dos pacientes com DM e PM, entretanto eles não são específicos para essas doenças e apresentam-se em baixos títulos.

Por outro lado, uma titulação elevada do FAN é observada nas síndromes de superposição. Como vimos anteriormente, a presença de altos títulos de anticorpos contra o U1-RNP, por exemplo, está associada com a superposição de miosite com esclerose sistêmica e lúpus eritematoso sistêmico (doença mista do tecido conjuntivo). As presenças de anti-Ro, anti-La e anti-Sm também sugerem síndrome de superposição.

Nos últimos anos, autoanticorpos específicos para miosite direcionados contra sintetases do RNA, outras proteínas citoplasmáticas e ribonucleoproteínas têm sido objeto de grande interesse na literatura. Esses autoanticorpos encontram-se presentes em cerca de 20 a 30% dos pacientes com DM e PM. Embora seu significado patogênico permaneça incerto, eles podem ser considerados marcadores específicos de algumas apresentações clínicas (**Tabela 1**).

ENZIMAS MUSCULARES

As principais enzimas que devem ser solicitadas na avaliação de pacientes com miopatia são a Creatina Quinase (CK), a Lactato Desidrogenase (LDH), a Aldolase, a Aspartato Aminotransferase (AST) e a Alanina Aminotransferase (ALT). É importante que essas dosagens sejam realizadas antes da eletromiografia, uma vez que o trauma provocado pela inserção da agulha para realização do exame eleva os níveis enzimáticos.

Os níveis de CK são os mais sensíveis para a presença de miosite. De forma geral, a inten-

SAIBA MAIS...

A CK-MB é uma isoforma da CK expressa predominantemente no músculo estriado cardíaco, tanto é assim que, na prática, ela comumente é utilizada para o diagnóstico de miocardite e infarto agudo do miocárdio. Todavia, ela não é um marcador 100% específico de dano ao coração, pois também é expressa em grande quantidade pelas *fibras musculares esqueléticas em regeneração*! Como fibras em regeneração são comumente encontradas nos músculos acometidos por miosite inflamatória, a CK-MB em geral está aumentada nesses pacientes, sem que isso signifique, necessariamente, que existe lesão muscular cardíaca!!! Ora, como detectar então o acometimento miocárdico nesses doentes? Uma enzima mais específica de lesão miocárdica, que não se altera em consequência ao dano muscular exclusivamente esquelético, é a **Isoforma I da Troponina (TnI)**.

Em um pequeno número de casos, a CK pode encontrar-se dentro da normalidade, apesar de DM em atividade, especialmente quando associado a uma outra doença do tecido conjuntivo; esse achado ocorre com menor frequência na PM. Outras causas de CK com valor normal incluem malignidade, alguns casos de DM na infância e doença de longa duração com atrofia muscular acentuada.

ELETROMIOGRAFIA

A Eletromiografia (EMG) registra a atividade elétrica muscular em repouso e durante esforço. Uma agulha-eletródo é inserida no músculo para a realização do exame. Um dos grandes objetivos da EMG é a diferenciação entre desordens neurogênicas e miopáticas. Dessa forma, esse é um método de grande importância para compor o diagnóstico das miopatias.

O músculo em repouso é eletricamente silencioso, com exceção da região da placa motora.

Tab. 1: Principais anticorpos miosite-específicos.

AUTOANTICORPOS	PREVALÊNCIA NA DM E PM	AUTOANTICORPOS	PROGNÓSTICO (sobrevida em 5 anos)
Anti-Jo-1*	20% (mais comum na PM)	Doença pulmonar intersticial Artrite Fenômeno de Raynaud Mãos do mecânico	Ruim (~75%)
Anti-Mi-2	10% (somente na DM)	DM de início agudo com <i>rash</i> em forma de "V" e manta e com alterações em cutículas	Bom (>95%)
Anti-SRP	5%	Doença de início agudo, envolvimento cardíaco, fraqueza severa	Muito ruim (~35%)
Anti-PI-7*	5% (quase exclusivo da PM)	PM com doença pulmonar intersticial	
Anti-PI-12			

* Anticorpos antissintetases.

Em indivíduos com miopatia, potenciais de fibrilação e ondas positivas de ponta (irritação da célula muscular) são observados.

Os potenciais trifásicos, normalmente registrados durante a contração voluntária, dão lugar a potenciais polifásicos (mais de quatro fases), de baixa amplitude (normal de 200 μ V até 2 mV) e curta duração – o chamado “padrão miopático”.

Nas doenças musculares observamos também um padrão excessivo de recrutamento de unidades motoras para a realização de uma contração voluntária.

BIÓPSIA MUSCULAR

A biópsia muscular representa o padrão-ouro para o diagnóstico de DM e PM, afastando com total segurança outras causas de miopatia. O fragmento deve ser proveniente de um músculo afetado, geralmente o deltoide ou quadríceps. Se o exame clínico falhar em definir com exatidão qual grupamento muscular a ser biopsiado, pode-se optar por biopsiar o músculo contralateral no qual tenha sido demonstrada lesão pela EMG ou fazer a escolha pelo acometimento visto pela RNM. Grupamentos musculares atrofícos e locais submetidos à EMG não devem ser biopsiados. O procedimento é geralmente aberto, o que permite a obtenção de material adequado, além de preservar a orientação das fibras musculares.

Os achados histológicos comuns à DM e PM incluem necrose da fibra muscular, degeneração e regeneração e infiltrado de células inflamatórias mononucleares.

A DM é considerada uma desordem mediada pela imunidade humoral, em que a lesão primária localiza-se nos vasos sanguíneos. Os componentes terminais do complemento – o complexo de ataque à membrana (C5b-9) – são detectados na parede vascular antes do aparecimento de um infiltrado inflamatório rico em linfócitos B e linfócitos T CD4+, presente na região perivascular ou nos septos interfasciculares. O achado microscópico de atrofia perifascicular, decorrente da isquemia proporcionada pela obstrução dos capilares, é diagnóstico de DM, mesmo na ausência de inflamação.

Por outro lado, na PM, o infiltrado celular localiza-se no interior do fascículo, com as células inflamatórias invadindo as fibras musculares saudáveis individuais. Não existem sinais de comprometimento vascular nem deposição de imunocomplexos, ou seja, a inflamação é dita “primária”. A lesão da PM é mediada pela imunidade celular, com os linfócitos T CD8+ reconhecendo e destruindo determinados antígenos localizados na superfície do sarcolema. Observa-se, por meio da imunofluorescência, uma grande expressão do **MHC classe I** na superfície dos miócitos, o que não acontece nas células de pacientes sem miopatia inflamatória...

A biópsia de pele pode ajudar no diagnóstico de dermatomiosite, mostrando uma atrofia leve

da epiderme, com alterações vacuolares na camada de queratinócitos e presença de infiltrado linfoide perivascular. A análise pela imunofluorescência revela dermatite de interface, indistinguível da encontrada no LES, e complexos de ataque na junção epiderme/derme e nas paredes dos vasos da derme.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COM ESPECTROSCOPIA

A imagem por Ressonância Magnética (RM) e a Ressonância Magnética com Espectroscopia (RME) são métodos recentes e promissores empregados para a análise de doenças musculares. A RM pode demonstrar áreas de inflamação muscular, edema com miosite em atividade, fibrose e calcificação.

Por ser um exame não invasivo, a RM pode ser repetida em intervalos pré-determinados para avaliar o curso da doença e resposta à terapia. Além disso, esse exame detecta com segurança grandes áreas de comprometimento muscular, o que facilita muito a realização de biópsias de regiões acometidas.

A RME avalia metabolismo muscular. Em casos de miosite, a geração de compostos de alta energia no músculo, como a fosfocreatina, encontra-se reduzida, sendo essa alteração detectada pelo exame.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de miopatia inflamatória idiopática deve ser dado, satisfazendo-se os critérios apresentados na **Tabela 2**.

A existência da doença é provável quando encontramos todos os achados característicos de uma miopatia inflamatória mas a biópsia muscular não é confirmatória. Citamos como exemplo o achado de três dentre quatro critérios (biópsia negativa) em indivíduos com suspeita de PM.

O diagnóstico de PM é definitivo se o paciente apresentar um quadro clínico característico (preenchendo os critérios de exclusão para outras doenças), níveis de CK elevados e a biópsia muscular positiva.

O diagnóstico de DM é definitivo nas mesmas condições citadas acima. Entretanto a presença do *rash* cutâneo típico indica a existência da doença mesmo em casos de biópsia muscular não evidenciando inflamação, uma situação incomum.

Apesar de não fazer parte dos critérios tradicionais, o encontro dos autoanticorpos miosite-específicos descritos na **Tabela 1** ajuda a fortalecer o diagnóstico de miosite inflamatória idiopática.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Quando um indivíduo se apresenta com fraqueza muscular proximal e lesões dermatológicas

Tab. 2: Critérios utilizados para o diagnóstico das miopatias inflamatórias idiopáticas.

CRITÉRIO	DERMATOMIOSITE	POLIMIOSITE
Força Muscular	Padrão Miopático (*)	Padrão Miopático
Rash Cutâneo ou Calcinose	Presente e Diagnóstico	Ausente
Enzimas Musculares (CK)	Aumentada (até 10 vezes) ou Normal	Aumentada (até 100 vezes)
Achados à Biópsia	Deposição de complemento na parede dos vasos capilares. Atrofia perifascicular.	Expressão de MHC classe I nos miócitos + infiltração por linfócitos T CD8+, inclusive em fibras musculares saudáveis. Ausência de complemento na parede vascular.
Eletromiografia	Miopática	Miopática

(*) Fraqueza simétrica dos músculos das cinturas escapular, pélvica e dos flexores anteriores do pescoço, com ou sem disfagia. As alterações miopáticas subagudas devem poupar musculatura ocular e facial e ocorrer em um período de semanas a meses. É necessário excluirmos história familiar de doença neuromuscular, endocrinopatia, exposição a drogas miotóxicas e doença bioquímica do músculo (somente excluída na biópsia, pela análise histoquímica).

características de DM, não existe praticamente nenhuma outra doença a ser considerada no diagnóstico diferencial. Por outro lado, em pacientes com suspeita clínica de PM, algumas patologias necessitam ser afastadas para que o diagnóstico se faça de uma maneira correta.

A **Miastenia Gravis (MG)** é uma desordem autoimune adquirida, desencadeada pela produção de anticorpos contra receptores de acetilcolina na placa motora. As manifestações clínicas incluem fraqueza muscular proximal e, ao contrário das miopatias, a musculatura facial e ocular extrínseca encontram-se envolvidas na maioria dos casos. A fraqueza caracteristicamente piora ao longo do dia, com a utilização repetida da musculatura. Os achados nos exames complementares incluem níveis de enzimas musculares normais (a fibra muscular está íntegra), o achado típico à EMG de resposta decremental dos potenciais de ação muscular e presença de anticorpos contra receptores da acetilcolina (presentes em 80% dos casos), que podem ser titulados no plasma. O teste do edrofônio, com a administração do inibidor da acetilcolinesterase, também pode ser realizado, sendo positivo quando há melhora sintomatológica.

A **síndrome miastênica de Eaton-Lambert**, mais frequentemente uma desordem paraneoplásica (*oat cell* – pulmão), ocorre em homens acima dos 40 anos e tem em sua patogênese a produção de autoanticorpos. Essas imunoglobulinas são responsáveis pela redução de canais de cálcio (sensível à voltagem) na porção terminal do neurônio motor. Normalmente, quando esses canais são ativados, o cálcio penetra no citoplasma da célula neuronal e tem função importante na extrusão de vesículas ricas em acetilcolina.

Os músculos proximais são comprometidos, com os membros inferiores afetados em maior intensidade, apresentando a típica melhora da força muscular com o uso repetitivo. Manifestações autonômicas ocorrem com frequência (sudorese excessiva, hipotensão, impotência, alteração de reflexos pupilares, etc.). Os achados oculares (especialmente a ptose) são menos intensos e frequentes do que na MG. A EMG revela um potencial de amplitude muito baixa que, após

estímulos repetitivos (10 Hz), alcança níveis dentro da normalidade (resposta incremental).

A **doença do neurônio motor** (esclerose lateral amiotrófica) é uma patologia neurológica que possui apresentação única: o comprometimento concomitante do 1º e 2º neurônios motores. Fraqueza muscular proximal e disfagia podem estar presentes, entretanto a fraqueza muscular distal é mais comum do que a proximal, e existem sinais associados compatíveis com doença do neurônio motor superior (espasticidade, hiper-reflexia e sinal de Babinski). A EMG não demonstra um padrão miopático e as enzimas musculares são geralmente normais, embora eventualmente possam ser encontrados valores bastante elevados.

Um comprometimento muscular afetando grupos proximais pode ser encontrado em algumas doenças endócrinas, com destaque para o **hipotireoidismo**. Os pacientes com doença de longa duração e de maior gravidade são os mais propensos a apresentar alterações musculares. Em alguns casos, uma fraqueza muscular simétrica e proximal com elevação da CK desenvolve-se. Nessa situação, a coexistência de um quadro clínico de hipotireoidismo, incluindo uma lentificação na fase de relaxamento de reflexos tendinosos profundos, pele fria e seca, bradicardia, entre outros, uma EMG normal e uma ausência de inflamação na biópsia do músculo nos auxiliam na diferenciação com a PM. Outras endocrinopatias que estão associadas com miopatia incluem: hipercortisolismo, hiper/hipoparatiroidismo e hipertireoidismo.

É importante termos em mente que uma elevação dos níveis de CK (inferior a dez vezes o valor normal) pode preceder em alguns anos as manifestações clínicas do hipotireoidismo (inclusive os sintomas musculares). Dessa forma, essa condição deve ser pesquisada, através de exames laboratoriais, em todo indivíduo com aumentos isolados e inexplicáveis da enzima.

As distrofias musculares também devem ser incluídas no diagnóstico diferencial das miopatias inflamatórias, embora esses distúrbios surjam lentamente ao longo de anos em vez de

semanas a meses e raramente se manifestam após 30 anos de idade. Contudo, existem algumas distrofias de evolução rápida, como a distrofia muscular facioescapuloumeral, miopatia por disferlina e nas distrofinopatias, que podem até apresentar infiltrados inflamatórios precocemente. Nos casos duvidosos pode-se fazer uma prova terapêutica com glicocorticoides. Vamos aproveitar para lembrar as características da mais famosa e importante entre as distrofias musculares: Duchenne.

A **distrofia muscular de Duchenne** é uma desordem autossômica recessiva ligada ao cromossoma X, que ocorre por mutações em um gene responsável por codificar a molécula de distrofina. Esta última (em conjunto com outras glicoproteínas) é de fundamental importância para conferir estabilidade ao sarcolema (membrana da célula muscular esquelética). Na doença notamos enfraquecimento do sarcolema e lesões em sua estrutura, condições que propiciam uma série de eventos intracelulares que acabam levando à necrose da fibra muscular.

A doença afeta meninos, e o início dos sintomas gira em torno dos três a cinco anos, apesar de uma CK elevada (20 a 100 vezes o valor de referência) ser encontrada ao nascimento. A criança sofre quedas frequentes quando brinca com seus colegas e, por volta dos cinco anos, uma fraqueza muscular é observada ao exame clínico. Ao levantar-se do chão a criança usa suas mãos para ajudá-la a erguer-se (manobra de Gower); uma postura lordótica e o caminhar nas pontas dos dedos se devem a contraturas do tornozelo e iliotibiais. O comprometimento muscular inicialmente é proximal, com predileção pelos membros inferiores, afetando também a musculatura flexora do pescoço.

Em torno dos oito anos os pacientes utilizam “andadores” e aos 12 anos encontram-se restritos à cadeira de roda. A morte, por complicações respiratórias, ocorre ao fim da segunda década (18 anos). Os níveis de CK encontram-se elevados desde o nascimento, com diminuição progressiva com o agravamento da atrofia muscular. O Quociente de Inteligência (QI) é diminuído em cerca de um desvio-padrão da média; a presença de miocardiopatia é quase universal, porém raramente sintomático. A distrofia de Duchenne pode ser confundida em suas fases iniciais com os raríssimos casos de PM da infância, uma vez que a DM apresenta lesões cutâneas características. Entretanto uma história familiar compatível, a ausência de manifestações sistêmicas e o comprometimento progressivo são elementos mais característicos da distrofia. O diagnóstico é realizado através da biópsia muscular que evidencia a deficiência de distrofina ou através da análise genética de leucócitos periféricos, que identifica a mutação do gene.

A miopatia ocasionada por determinadas **drogas**, como a penicilamina e a colchicina, pode mimetizar uma apresentação típica de PM, com fraqueza muscular de início subagudo somada à elevação de enzimas musculares. Um início

agudo e fulminante de miosite, com presença de rbdomiólise e mioglobínúria, pode seguir-se ao uso de cocaína, heroína e combinações de drogas (fibratos e inibidores da HMG-CoA redutase). Entretanto essa apresentação da doença é muito rara em pacientes com PM.

Em pacientes infectados com o **vírus HIV**, manifestações de fraqueza muscular podem ser de difícil interpretação. Uma miopatia inflamatória idêntica à PM pode ocorrer. Nessa situação, o tratamento envolve a administração de esteroides em doses imunossupressoras, um risco para esses pacientes. Além disso, uma miopatia pode se desenvolver com o uso de zidovudina, com o diagnóstico dessa condição sendo firmado com a biópsia muscular, que demonstra injúria mitocondrial.

A **miofasciíte macrofágica** é uma doença que recentemente foi descrita na Europa. Os pacientes apresentam-se com mialgias difusas, fadiga e fraqueza muscular branda e a CK encontra-se elevada em metade dos casos. A cintigrafia com gálio revela captação no músculo, fásia e áreas periarticulares, sobretudo nos membros inferiores. A biópsia revela macrófagos PAS positivos infiltrando o tecido conjuntivo em torno do músculo (epimísio, perimísio e endomísio). O envolvimento histológico é focal e em áreas de vacinação prévia, podendo esta ter ocorrido meses ou anos antes. Essa desordem tem sido correlacionada a um substrato contendo alumínio usado na preparação das vacinas.

TRATAMENTO

A base terapêutica das miopatias inflamatórias idiopáticas consiste na associação de **imunossupressão farmacológica** com a prática de **atividades físicas supervisionadas e personalizadas**. No entanto, existem poucos estudos clínicos prospectivos, randomizados e controlados sobre este tema, logo, há muitas incertezas a respeito de quais seriam as melhores opções para cada tipo de miopatia... Na realidade, as recomendações terapêuticas vigentes estão essencialmente baseadas em séries de casos e opinião de especialistas!

Seja como for, as drogas de primeira escolha são tradicionalmente os **glicocorticoides**, com preferência pela *prednisona* oral na dose de 0,75 a 1-2 mg/kg/dia, por um mínimo de **4 a 12 semanas** (resposta clínica em cerca de 75% das vezes). Pacientes que abrem quadros fulminantes, com fraqueza da musculatura diafragmática e insuficiência ventilatória, devem ser tratados com *pulsoterapia* de metilprednisolona (1 g/dia IV, por três dias). De um modo geral, nos dias de hoje inicia-se junto com o glicocorticoide um outro imunossupressor de início de ação mais lento, com o intuito de aumentar a eficácia terapêutica e garantir o futuro desmame do corticoide. A escolha deste segundo imunossupressor depende da presença ou não de pneumopatia intersticial associada (ver adiante). Vale lembrar que a MCI tende a apresentar uma pior resposta

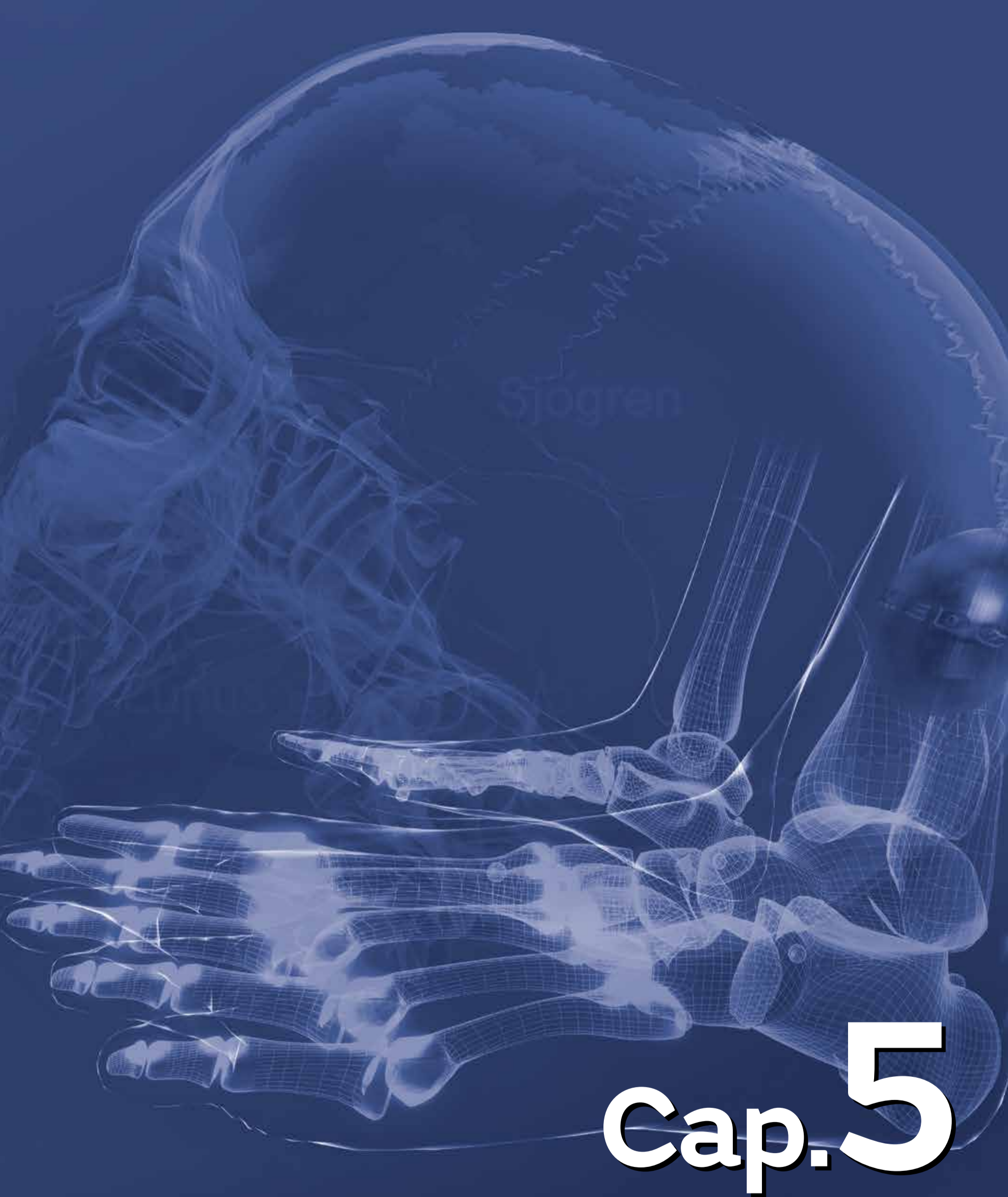
à corticoterapia em comparação com as demais miopatias inflamatórias... Em todos os casos de tratamento prolongado com glicocorticoides deve ser instituída a quimioprofilaxia contra a osteoporose induzida por essas drogas, prescrevendo-se cálcio 1,2 g/dia + vitamina D 800 UI/dia + bisfosfonados em dose profilática (ex.: alendronato 35 mg/semana).

O uso prolongado de glicocorticoides também pode agravar a fraqueza muscular (com níveis de CK dentro da normalidade ou inalterados), condição que chamamos de *miopatia induzida por esteroides*. Isso geralmente ocorre em pacientes que, a princípio, estavam respondendo bem à terapia. Neste contexto, a dosagem de CK se torna muito útil para diferenciar a miopatia dos esteroides da recidiva da doença... Na presença de piora da fraqueza (após melhora inicial) com níveis enzimáticos normais ou inalterados, uma redução empírica na dose de prednisona deve ser tentada...

Quando o paciente não apresenta sinais de pneumopatia intersticial, o segundo imunossupressor pode ser a **azatioprina** (2 mg/kg/dia) ou o **metotrexate** (15-25 mg/semana, junto com ácido fólico para diminuir a chance de toxicidade). Pacientes que não respondem à azatioprina podem tentar o metotrexate, e vice-versa. Se houver pneumopatia intersticial, o tratamento deve ser iniciado com **ciclofosfamida** (2 mg/kg/dia) ou **ciclosporina A** (3-5 mg/kg/dia) ou **tacrolimus** (0,075 mg/kg/dia). A troca entre essas drogas também pode ser efetuada na ausência de resposta satisfatória.

O melhor critério de resposta clínica, que permite dar início ao desmame dos imunossupressores, é a recuperação da força muscular. Os níveis de CK e outras enzimas musculares não são tão fidedignos a ponto de orientarem o tratamento, já que raros pacientes podem ter melhora da CK sem que haja qualquer indício de recuperação da força (desse modo, não devemos “perseguir” os níveis de CK como muitos médicos erroneamente fazem)... Pacientes que não apresentam qualquer sinal de melhora após 3-6 meses de tratamento com determinado imunossupressor devem ter aquele fármaco completamente desmamado, pois o mesmo não será eficaz. Em tais casos, pode-se tentar outra classe ou partir direto para terapias alternativas.

Quando a doença se mostra verdadeiramente refratária, diversas estratégias podem ser empregadas. Nos pacientes sem pneumopatia associada, pode-se combinar metotrexate com azatioprina, com alguns estudos mostrando benefício. O **micofenolato** também vem sendo usado em tal situação. Outra opção é o emprego de **imunoglobulina humana intravenosa em altas doses**, que mostrou resultados favoráveis especificamente na DM resistente à corticoterapia. É válido ressaltar, no entanto, que o benefício da imunoglobulina é temporário, sendo necessária a readministração periódica deste caríssimo hemocomponente... Por fim, a mais recente novidade no tratamento das miopatias inflamatória idiopáticas é a depleção de linfócitos B com o uso do anticorpo monoclonal anti-CD20, o **rituximab**. Tal droga mostrou benefício na PM e na DM refratárias... O papel de agentes anti-TNF-alfa, como o *infiximab*, está sendo estudado.



Cap. 5

SÍNDROME DE SJÖGREN

SÍNDROME DE SJÖGREN

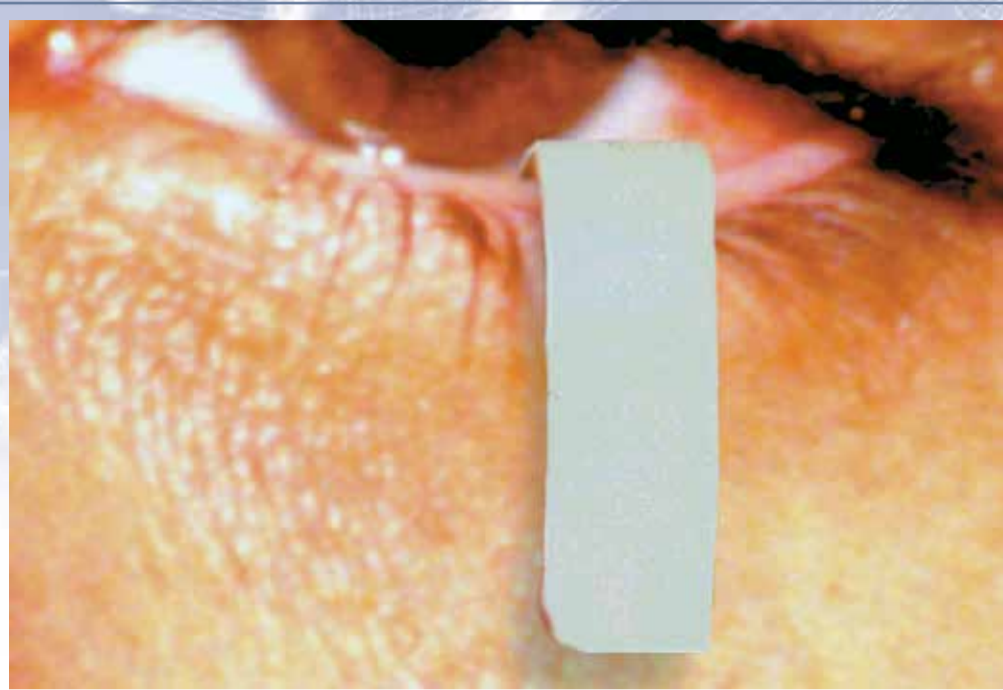


Fig. 1: Teste de Shirmer – identificação da síndrome seca para o diagnóstico de Sjögren.

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune crônica, caracterizada por infiltração linfocítica das glândulas exócrinas, especialmente as salivares e lacrimais. O achado mais característico da doença é a “síndrome seca”, que resulta da destruição glandular progressiva e menor produção de saliva e lágrimas.

As manifestações mais frequentes da síndrome, isto é, “olhos secos” e “boca seca”, são extremamente comuns na população, o que faz muitos autores questionarem a definição e a real prevalência dessa condição. Pode ser simulada por uma série de outras condições, tais como: infecção pelo HIV ou HCV, sarcoidose e, mais comumente, pelo uso de medicamentos que exercem algum efeito anticolinérgico (como, por exemplo, anti-histamínicos e antidepressivos).

A SS é única entre as doenças do tecido conjuntivo em que o principal sítio de acometimento (glândulas exócrinas) é facilmente acessível à biópsia. Embora seja uma condição benigna, veremos mais adiante, a SS predispõe ao desenvolvimento de linfoma.

O aumento bilateral das glândulas parótidas, submaxilares, sublinguais e lacrimais é conhecido como **síndrome de Mikulicz**, sendo geralmente relacionado a causas secundárias.

A síndrome de Sjögren pode ser **primária**, quando ocorre isoladamente, ou **secundária**, quando associada a outras doenças autoimunes, principalmente a Artrite Reumatoide (AR).

A forma secundária é encontrada em 30-50% dos pacientes com AR, em 10-25% dos pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e em 1% dos pacientes com esclerose sistêmica progressiva.

Alguns autores ainda dividem a doença nas formas **glandular**, quando as manifestações se limitam às glândulas exócrinas, e **extraglandular**, quando também há comprometimento de outros sítios.



ATENÇÃO

A forma primária da doença, ou seja, sem nenhuma patologia associada, é a que possui maior probabilidade de acometimento extraglandular.

A prevalência da síndrome de Sjögren primária varia em torno de 0,5-1% da população geral, é mais comum em mulheres (tem a mesma predominância do LES - 9:1) e incide principalmente na quarta e quinta décadas de vida, podendo acometer, porém, qualquer idade. Em estudos em centros reumatológicos é a segunda doença mais frequente, superada apenas pela AR e seguida bem de perto pelo LES, sendo, porém, muitas vezes subdiagnosticada fora desses centros.

PATOGÊNESE

Os dois principais mecanismos de destruição tecidual na síndrome de Sjögren são: (1) infiltração linfocitária (glândulas exócrinas com síndrome seca); e (2) deposição de imunocomplexos (vasculite/glomerulonefrite).

Nas glândulas exócrinas, ocorre uma grande infiltração de células mononucleares, que geralmente resulta em fibrose. Consequentemente, há comprometimento do tecido normal e obstrução ductal, que determinarão o quadro clínico principal da doença – a síndrome seca. A presença de citocinas nas glândulas inflamadas parece inibir também a produção das secreções exócrinas nas regiões das glândulas não lesionadas pelo processo infiltrativo, contribuindo na gênese da síndrome seca.

A deposição de imunocomplexos nos diversos órgãos e tecidos pode causar quadros de vasculite e glomerulonefrite (ver adiante).



MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Na maioria dos pacientes, a síndrome de Sjögren segue um curso lento e benigno. Como já visto anteriormente, as manifestações mais comuns são

a “ceratoconjuntivite seca” e a “xerostomia”, frequentemente relatados como sensação de areia nos olhos e secura na boca, respectivamente.

A **Tabela 1** mostra os diagnósticos diferenciais dos principais sintomas encontrados na SS.

Além da sensação de areia nos olhos, os pacientes podem notar fotofobia, diminuição do lacrimejamento, vermelhidão e prurido ocular, acúmulo de secreções espessas nos ângulos mediais e redução da acuidade visual. O ressecamento das córneas pode ser grave, a ponto de provocar lesões ulcerativas (situação que é complicada pela blefarite estafilocócica em 2/3 dos casos!).

A diminuição da produção de saliva e a infiltração das glândulas da mucosa esofagiana, com redução da motilidade, podem causar disfagia, principalmente para alimentos sólidos e secos. A mucosa oral pode apresentar atrofia, com fissuras inflamatórias e ulcerações, sendo frequentes a halitose, mudança no sabor dos alimentos, sensação de queimação e a ocorrência de cáries. Pode haver dor na ingestão de comidas apimentadas ou salgadas.

A disfagia da síndrome de Sjögren pode ser causada por três fatores: (1) ausência de saliva; (2) infiltração da mucosa esofagiana; e (3) alteração da motilidade.

Cerca de 10% dos pacientes desenvolvem um processo linfoproliferativo, semelhante ao linfoma, mas com evolução benigna – é o pseudolinfoma, que costuma se manifestar por linfadenopatia generalizada, esplenomegalia, aumento de volume das parótidas e nódulos pulmonares. Além disso, 10% dos pacientes com síndrome de Sjögren e pseudolinfoma acabam por desenvolver um linfoma linfocítico não Hodgkin.

O envolvimento das demais glândulas exócrinas sistêmicas bem como as demais manifestações extraglandulares (seja por linfoproliferação ou deposição de imunocomplexos) podem causar as seguintes alterações: (lembrar que os sintomas extraglandulares costumam ser mais comuns na síndrome de Sjögren primária).

1- O TRATO GASTROINTESTINAL

Além das alterações provocadas na fase de deglutição pela ausência de saliva e pela redução

da motilidade esofagiana, existem alterações das demais glândulas gastrointestinais, podendo resultar em: (1) acloridria (gastrite atrófica crônica com infiltrados linfocíticos); (2) diminuição leve da secreção pancreática (com eventual associação com pancreatite autoimune); e (3) alterações do ritmo intestinal.

As parótidas apresentam aumento de volume difuso, indolor e de consistência firme em metade dos pacientes, devido à infiltração celular com obstrução ductal. O aparecimento de característica nodular ou endurecida deve levar à pesquisa de neoplasia. O aumento das glândulas salivares ocorre em cerca de 2/3 dos pacientes com SS primária, sendo mais rara na forma secundária da doença. Os testes diagnósticos incluem sialografia e cintigrafia.

Trinta por cento dos pacientes apresentam hepatomegalia, aumento da fosfatase alcalina e anticorpos antimitocondriais – “uma síndrome seca caracterizada por secura dos olhos e da boca, definindo a síndrome de Sjögren, complica cerca de 75% dos casos de cirrose biliar primária”.

2- O TRATO RESPIRATÓRIO

O envolvimento das glândulas da mucosa respiratória é observado com menos frequência, porém, quando ocorre, produz diminuição das secreções, com ressecamento do trato respiratório, causando rinite, sinusite, tosse seca irritativa, rouquidão e bronquite recorrente.

O acometimento pulmonar geralmente apresenta padrão intersticial, sendo representado pela Doença Intersticial Linfocítica (LIP), característica da SS primária, e pela fibrose intersticial, presente em diversas doenças reumatológicas. Geralmente os pacientes apresentam-se com crepitanes bibasais que precedem as queixas de tosse e cansaço aos esforços.

Deve-se suspeitar sempre de pseudolinfoma quando são encontrados nódulos pulmonares ou hilares nos pacientes com síndrome de Sjögren.

3- Os RINS

O acometimento renal pode ser causado por: (1) **nefrite intersticial linfocitária** (forma mais comum);

Tab. 1

Xeroftalmia	Xerostomia
Blefarite ou conjuntivite crônica	Drogas (antidepressivos, anti-histamínicos, anticolinérgicos, diuréticos e neurolépticos)
Uso de lente de contato	Ansiedade
Penfigoide ocular	Desidratação
Queimadura química	Amiloidose
Síndrome de Stevens-Johnson	Sarcoidose
Hipovitaminose A	Infecção por HIV
Disfunção do nervo trigêmeo	Diabetes mellitus descontrolado

(2) glomerulonefrite por imunocomplexos.

A nefrite intersticial se caracteriza por infiltração linfocitária do interstício renal, frequentemente associada à fibrose. Os túbulos renais se atrofiam e também podem estar infiltrados. Desse modo, os defeitos da função tubular, como hipostenúria, acidose tubular renal distal e síndrome de Fanconi, podem estar presentes. A ocorrência de *diabetes insipidus* nefrogênico também é descrita nos casos de SS.

A glomerulonefrite por deposição de imunocomplexos é mais rara e, geralmente, observada dentro de um contexto de vasculite sistêmica – quando se suspeita de glomerulonefrite por imunocomplexos, é prudente suspeitar de LES associado.

Tab. 2: Manifestações extraglandulares na síndrome de Sjögren.

Artralgias/Artrite (não erosiva)	60-70%
Fenômeno de Raynaud	35-40%
Linfadenopatia	15-20%
Vasculite	5-10%
Envolvimento Pulmonar	10-20%
Envolvimento Renal	10-15%
Envolvimento Hepático	5-10%
Neuropatia Periférica	2-5%
Miosite	1-2%
Linfoma	5-8%

4- AS ARTICULAÇÕES

A maioria dos pacientes com síndrome de Sjögren apresenta episódio de artrite não erosiva em algum momento da evolução da doença e, em alguns casos, a artrite pode preceder a síndrome seca. Eventualmente, há o desenvolvimento da artrite de Jaccoud (descrita para o LES e DMTC).

5- O FENÔMENO DE RAYNAUD

O fenômeno de Raynaud é a manifestação cutânea mais frequente, ocorrendo em 35% dos pacientes com síndrome de Sjögren primária, frequentemente precedendo os sintomas da síndrome seca por vários anos.

6- VASCULITE

A vasculite da síndrome de Sjögren ocorre por deposição de imunocomplexos (com padrão leucocitoclástico predominante) e se manifesta basicamente com púrpuras cutâneas, ulcerações, urticária recorrente, glomerulonefrite e mononeurite múltipla.

Na maioria das vezes, a vasculite se manifesta apenas sob a forma de alterações cutâneas, embora alguns pacientes possam apresentar vasculite sistêmica grave.

Observou-se também tromboangiíte obliterante, principalmente em pacientes com fenômeno de Raynaud preexistente. Em geral, as síndromes de vasculite observadas na síndrome de Sjögren são mais episódicas que crônicas.

Os pacientes com vasculite geralmente apresentam anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB ou fator reumatoide positivo.

7- A TIREOIDE

A síndrome de Sjögren é comumente acompanhada de doença autoimune da tireoide, semelhante à tireoidite de Hashimoto – alguns pacientes podem necessitar de reposição de hormônios tireoidianos.

8- O SISTEMA NERVOSO

As manifestações neurológicas da síndrome de Sjögren incluem as neuropatias periféricas sensitivo-motoras, que resultam de vasculite dos “*vasa nervorum*”. Os nervos cranianos também podem estar comprometidos, levando a uma série de sinais e sintomas neurológicos específicos. Pode haver acometimento do SNC com doença multifocal, recorrente e progressiva (“*esclerose múltipla like*”).

9- A DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA

Pacientes com síndrome de Sjögren têm um risco 40 vezes maior de desenvolverem linfoma, quando comparados à população normal, geralmente em estágios mais tardios da doença. Como já mencionado anteriormente, 10% dos pacientes com síndrome de Sjögren desenvolvem um distúrbio linfoproliferativo semelhante a um linfoma, mas sem os critérios diagnósticos para linfoma (a diferenciação histopatológica pode ser difícil) – destes, 10% realmente desenvolverão Linfoma Não Hodgkin (LNH).

A variedade mais comum do LNH na SS é o linfoma MALT (*Mucosa-Associated Lymphoid tissue*), agora chamado de linfoma extranodal de células B da zona marginal (classificação REAL). Os sítios mais comuns de desenvolvimento da neoplasia são as glândulas salivares e lacrimais e os linfonodos cervicais.

Alguns achados clínicos sugerem um maior risco de linfoma, entre eles: aumento persistente de parótidas, vasculite cutânea, presença de crioglobulinemia, leucopenia e consumo de complemento (C4). Vale dizer que todos esses fatores também sinalizam risco aumentado de *glomerulonefrite por imunocomplexos...*



LABORATÓRIO

Os achados laboratoriais são inespecíficos, revelando na maioria das vezes uma anemia (geralmente de doença crônica, porém, eventualmente, por hemólise autoimune), aumento da VHS e hipergamaglobulinemia. Leucopenia e trombocitopenia também podem ocorrer. Em grande parte dos pacientes, estão presentes autoanticorpos anti-SSA e anti-SSB (anti-Ro e anti-La).

O anti-Ro/SSA é encontrado em cerca de 60 a 75% dos pacientes com SS e em 35 a 50% dos indivíduos com LES. Esses anticorpos são da classe IgG1 e reconhecem duas proteínas ligadas ao RNA. Embora estes antígenos sejam nucleares, eles também são expressos no citoplasma e na superfície das células. O anti-La/SSB é encontrado em 40% dos pacientes com SS.

Os autoanticorpos antinucleares (FAN) são positivos em 80-90% dos casos, e o fator reumatoide pode ser positivo em 75-90% dos pacientes.

DIAGNÓSTICO

1- CERATOCONJUNTIVITE SECA

Existem vários testes para evidenciar de forma direta a secreção lacrimal exócrina ou as sequelas de sua perda. Dois testes têm importância especial:

Teste de Shirmer: visa avaliar a produção normal das glândulas lacrimais e utiliza uma fita colocada sob uma das pálpebras inferiores. Após cinco minutos, a parte umedecida do papel é medida – um valor inferior a 5 mm de área úmida é bastante sugestiva de redução da secreção lacrimal (**FIGURA 1**);

Coloração de Rosa Bengala: a ceratoconjuntivite seca, sequela da redução da secreção lacrimal, é facilmente diagnosticada quando se utiliza a coloração de rosa bengala no epitélio corneano. Essa substância cora as regiões danificadas do epitélio e da conjuntiva (que ficam rosadas – **FIGURA 2**) – o exame com lâmpada de fenda, após a utilização do rosa bengala, revela a ceratite ulcerativa.

2- XEROSTOMIA

Evidências objetivas do acometimento das glândulas salivares podem ser demonstradas por três exames principais:

- (1) Cintilografia salivar: exame relativamente insensível, mas de alta especificidade para SS (positivo em 1/3 dos pacientes). Avalia principalmente as glândulas salivares maiores;
- (2) Fluxo salivar total não estimulado: é realizado através da expectoração do paciente de toda a saliva acumulada na boca durante 15min e então este volume é medido. Coleta $\leq 1,5$ ml é considerada positiva;
- (3) Sialografia das glândulas parótidas: é feito pela canulação dos ductos salivares maiores, com injeção de contraste e avaliação da anatomia dos ductos. Correlaciona-se pior com a função da parótida do que a cintilografia salivar.

3- BIÓPSIA DO LÁBIO INFERIOR

A biópsia do lábio inferior (para exame das glândulas salivares menores) pode auxiliar a confirmar o diagnóstico, além de permitir a quantificação do grau de lesão tecidual. Apresenta 94% de sensibilidade e especificidade em torno de 90%.

São registrados os agregados de linfócitos dentro do tecido acinar (contendo 50 células ou mais) – cada agregado representa um foco. O número de focos dentro de uma área de 4 mm representa um registro ou escore – um escore de foco 1 é característico de Sjögren.

4- UTILIZAÇÃO DOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Os critérios para o diagnóstico da SS foram desenvolvidos por um estudo multicêntrico europeu e posteriormente publicados em diversos trabalhos e livros-texto.

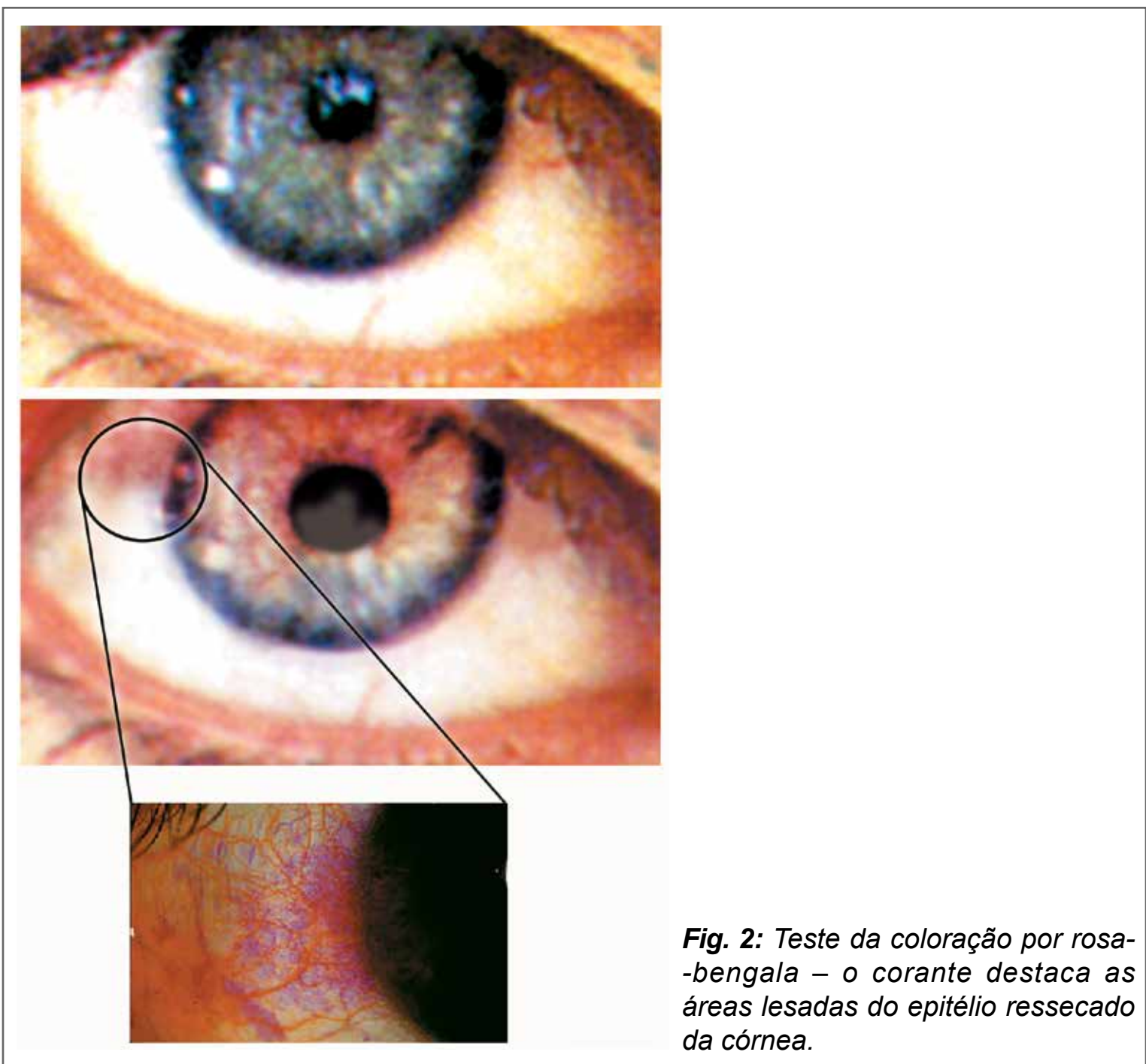


Fig. 2: Teste da coloração por rosa-bengala – o corante destaca as áreas lesadas do epitélio ressecado da córnea.

O diagnóstico da síndrome de Sjögren é firmado quando encontramos os seguintes achados clínicos e laboratoriais:

(I) **Sintomas Oculares**: presença de pelo menos um dos sintomas abaixo: olhos secos todos os dias por mais de três meses, sensação recorrente de corpo estranho (areia) ou uso de colírios substitutos das lágrimas mais de três vezes ao dia;

(II) **Sintomas Oraís**: presença de pelo menos um dos sintomas abaixo: sensação de boca seca por mais de três meses, glândulas parótidas edemaciadas de forma recorrente ou persistente ou uso de líquidos para auxílio na deglutição de alimentos;

(III) **Sinais Oculares**: teste de Schirmer positivo (≤ 5 mm em 5min) ou escore de rosa-bengala maior ou igual a 4 de acordo com sistema de escore de Bijsterveld;

(IV) **Histopatologia**: escore de foco ≥ 1 em uma glândula salivar menor;

(V) **Envolvimento de Glândula Salivar**: resultado positivo em um dos seguintes testes: cintigrafia salivar, sialografia de parótida e fluxo salivar $\leq 1,5$ ml em 15min;

(VI) **Presença de Autoanticorpos**: Anti-Ro/SSA e/ou Anti-La/SSB.

- SS primária: presença de quatro ou mais dos seis critérios, desde que item IV (histopatologia) ou VI (sorologia) seja positivo, ou presença de quaisquer três dos quatro critérios objetivos (itens III, IV, V e VI).

- SS secundária: presença de itens I ou II associado à presença de dois entre os itens III, IV e V.



T R A T A M E N T O

Não há terapia específica comprovadamente capaz de mudar o curso da doença, logo, o tratamento da síndrome de Sjögren deve ser dirigido para o alívio sintomático do ressecamento das mucosas. Deve-se fazer uso de: (1) colírio de ciclosporina 0,05%; (2) pomadas oftalmológicas para lubrificação; (3) lágrimas artificiais contendo metilcelulose; (4) soro fisiológico nasal; (5) substâncias hidratantes para a pele; (6) uso de saliva artificial; (7) lubrificantes vaginais; e (8) uso de óculos de natação à noite (para evitar a evaporação). A pilocarpina e a cevimelina (medicações orais), com ação agonista colinérgica muscarínica, aumentam as secreções glandulares de forma sistêmica, com resultados variados dependendo da “reserva glandular” do paciente.

Já que a blefarite estafilocócica ocorre em 2/3 dos casos, as secreções palpebrais devem ser cultivadas, a fim de se detectar e erradicar a infecção.

O uso de corticoides e AINEs tópicos deve ser evitado, pois tais drogas promovem o adelgaçamento da córnea, facilitando a ulceração, e predispondo às infecções secundárias. O cuidado extremo com os dentes é imperativo, pois a síndrome de Sjögren aumenta muito a incidência de cáries. Como regra geral, deve-se associar a estas condutas uma ingestão frequente e parcelada de água.

Para as Manifestações Extraglandulares

Podem-se utilizar glicocorticoides no tratamento da glomerulonefrite, da pneumonite intersticial e do pseudolinfoma. A prednisona também pode suprimir o aumento das parótidas. Os pacientes com vasculite sistêmica podem obter benefício com associação de terapia imunossupressora (com drogas citotóxicas como a ciclofosfamida, ou agentes como a azatioprina e o micofenolato).

Deve-se lembrar que a vasculite sistêmica na síndrome de Sjögren é uma manifestação episódica, não necessitando de terapia imunossupressora crônica como as demais formas de vasculite necrosante sistêmicas. A utilização de terapia imunossupressora está atualmente restrita a pacientes com manifestações renais ou pulmonares graves.

O **Rituximab** (anticorpo monoclonal anti CD-20, uma medicação que depleta linfócitos B) se mostrou promissor em ensaios clínicos recentes para o tratamento de manifestações sistêmicas graves associadas à SS (ex.: vasculite, glomerulonefrite etc). No entanto, como seu emprego ainda não se encontra plenamente consolidado pela literatura, recomenda-se lançar mão dessa medicação somente como “terapia de resgate” para os casos refratários à imunossupressão convencional.

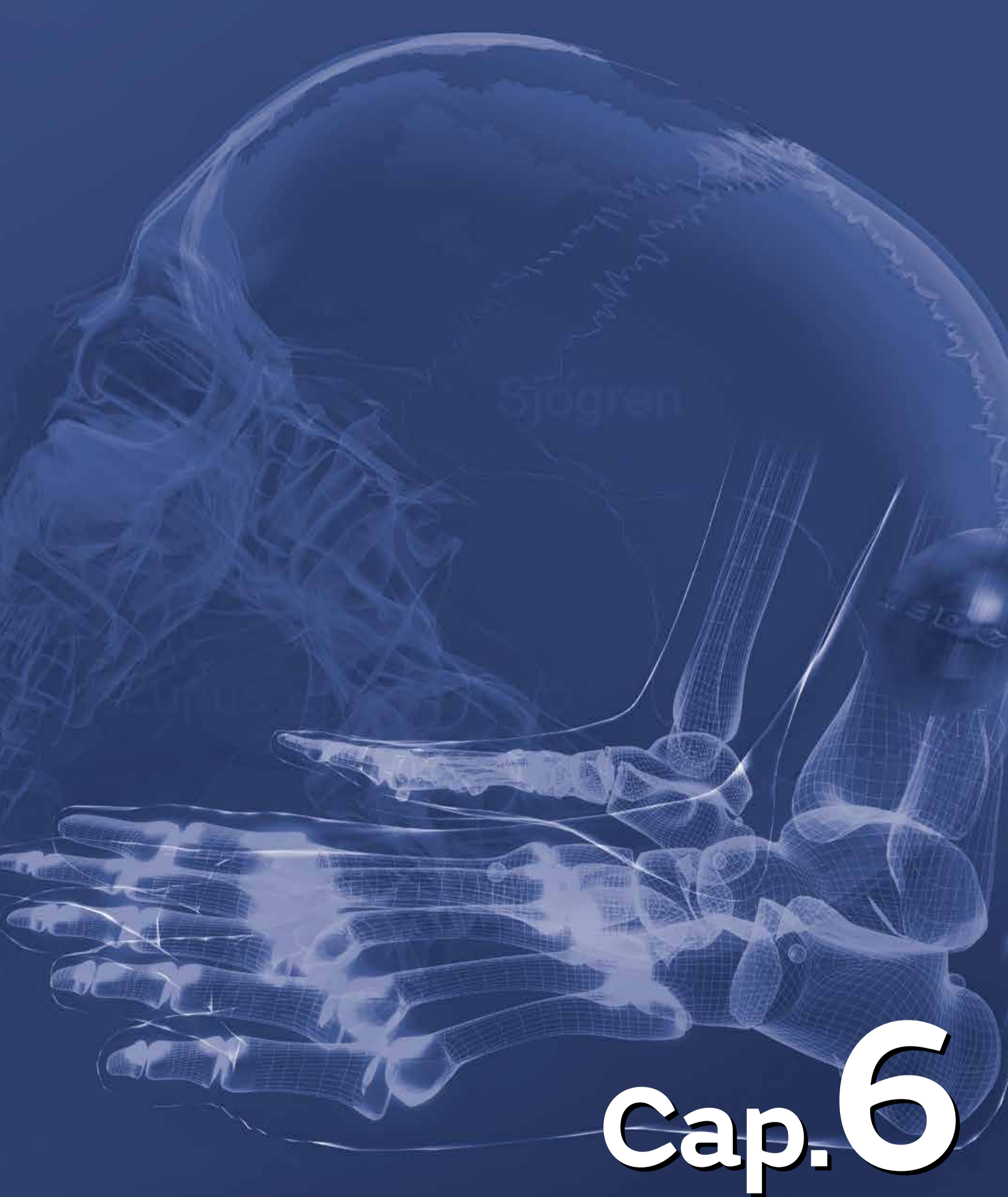
Pacientes que desenvolvem artrite podem fazer uso de hidroxiquina ou metotrexate, associados ou não à prednisona.

O tratamento do pseudolinfoma fica reservado aos casos em que houver comprometimento da função de órgãos vitais. Há uma suspeita de que o uso de drogas citotóxicas possa aumentar o risco de malignização do pseudolinfoma.

Deve-se fazer monitorização periódica da função tireoidiana.

O prognóstico dos pacientes com síndrome de Sjögren, em geral, é bom. Os pacientes com a forma primária costumam ter manifestações mais graves; mas, mesmo assim, conseguem ser bem controlados com os lubrificantes e hidratantes, sem que a doença curse com diminuição da sobrevida.





Cap. 6

DOENÇA MISTA DO
TECIDO CONJUNTIVO

DOENÇA MISTA DO TECIDO CONJUNTIVO

QUADRO DE CONCEITOS I

Quais são as principais doenças do tecido conjuntivo envolvidas nas síndromes de superposição?	Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), esclerodermia, polimiosite e Artrite Reumatoide (AR).
Qual é o anticorpo presente na DMTC?	Anti-U1 RNP. Ele será identificado após a solicitação de um FAN, que é sempre positivo (padrão salpicado).
Quais são os achados importantes que sugerem a DMTC?	a) Fenômeno de Raynaud associado a edema das mãos “ <i>puffy hands</i> ”. b) Ausência de comprometimento grave dos rins e do sistema nervoso central. c) Artrite grave com deformidades. d) Início insidioso de hipertensão pulmonar não relacionada a fibrose. e) Autoanticorpos contra o RNP U1.
O rim e o sistema nervoso central nunca são envolvidos?	Errado! O que não temos é o comprometimento grave destes órgãos, como glomerulonefrite difusa aguda, cerebrite, convulsões, psicose, etc.
Qual é a manifestação neurológica mais frequente?	Neuropatia do trigêmio (5º par).
Qual é a lesão renal mais encontrada?	Nefropatia membranosa.
Qual é a principal causa de morte em pacientes com DMTC?	Hipertensão pulmonar.
Quais são os achados laboratoriais principais da DMTC?	Além do anti-RNP U1 e FAN, temos: a) Fator reumatoide positivo (50 a 70% dos casos); b) Anemia, leucopenia (linfocitopenia) e trombocitopenia; c) Hipergamaglobulinemia; d) Anticorpo antifosfolípido (em uma minoria de pacientes).

As síndromes de superposição são aquelas que se caracterizam por apresentar, simultaneamente, sinais e sintomas clássicos de diversas “colagenoses”. Algumas são relativamente bem definidas, como é o caso da doença mista do tecido conjuntivo, enquanto outras, extremamente questionadas. A Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC) é caracterizada, em última análise, por dois conceitos: (1) por ser uma espécie de “mistura clínica” das principais desordens reumatológicas, especialmente a esclerodermia, o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), a polimiosite e a artrite reumatoide; e (2) pela presença definidora de altos títulos de anticorpos circulantes contra um antígeno nuclear: o **anti-RNP U1**.

A identificação da DMTC como entidade clínica isolada já foi bastante questionada, e ainda hoje alguns especialistas não acreditam em sua existência. Certamente o marco mais importante para sua aceitação foi a identificação, no soro dos pacientes acometidos, do autoanticorpo anti-RNP U1, que se tornou o grande marcador da doença, decisivo para o diagnóstico.

As mulheres são mais frequentemente acometidas (16:1 em relação aos homens), e o início da doença ocorre predominantemente em torno da segunda e terceira décadas de vida.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Nos estágios iniciais da doença é raro encontrarmos pacientes com um quadro de superposição entre as principais colagenoses. Mais comumente, uma determinada doença do colágeno domina a apresentação clínica, e manifestações referentes a outras desordens aparecem no decorrer do tempo... As manifestações iniciais são pouco específicas e incluem febre, mal-estar, mialgias e artralguas. Como descreveremos a seguir, qualquer órgão pode ser acometido pela DMTC, entretanto alguns achados sugerem fortemente a existência da doença:

- (1) Fenômeno de Raynaud associado a edema das mãos;
- (2) Ausência de comprometimento grave dos rins e do sistema nervoso central;
- (3) Artrite de apresentação e evolução mais grave do que a encontrada no LES;
- (4) Início insidioso de hipertensão pulmonar não relacionada a fibrose, o que diferencia a DMTC da esclerodermia;
- (5) Autoanticorpos contra o U1-RNP.

1- PELE E MUCOSAS

As manifestações dermatológicas ocorrem na maioria dos pacientes. O achado mais

comum é o fenômeno de Raynaud, que está presente nas fases iniciais da doença. Edema dos dedos e, eventualmente, de toda a mão, são manifestações características. Esclerodactilia e calcinose também podem ser observadas; as alterações esclerodérmicas limitam-se em geral às partes distais dos membros, poupando o tronco. Outras manifestações incluem placas discoides e *rash* malar (idênticos ao do LES). Sinal de Grotton e heliótropos são raramente encontrados.

O envolvimento de membranas mucosas se apresenta como úlceras orais ou genitais, perfuração do septo nasal e síndrome seca (ceratoconjuntivite).

2- ARTICULAÇÕES

O envolvimento articular é mais comum e mais grave do que o encontrado no LES. Artralgia está presente na quase totalidade dos pacientes e cerca de 60% desenvolvem artrite franca, muitas vezes com deformidades características da AR, como dedos em “casa de botão” e deformidade em “pescoço de cisne”, porém, geralmente sem erosões ósseas. Em certas ocasiões, contudo, observa-se a presença de poliartrite deformante. Alterações sugestivas da artropatia de Jaccoud são frequentemente encontradas (ver capítulo de LES).

Um fator reumatoide positivo (geralmente em baixos títulos) encontra-se presente em cerca de 70% dos pacientes com DMTC. Alguns desses casos preenchem os critérios da *American College of Rheumatology* para AR e são diagnosticados inicialmente como portadores da doença.

3- MUSCULARES

Um dos três achados de superposição necessários para o diagnóstico é a presença de miosite. Esta miopatia inflamatória se comporta do ponto de vista clínico e histológico de forma idêntica à polimiosite clássica, porém normalmente de forma mais branda. A apresentação geralmente é oligossintomática, com elevação discreta de enzimas musculares. Em alguns pacientes, todavia, os episódios de miosite acontecem em surtos agudos, com fraqueza muscular proximal, frequentemente associados à febre; nesses casos as enzimas encontram-se bastante elevadas (principalmente CK) e a eletroneuromiografia apresenta achados miopáticos.

4- PULMONARES

A hipertensão pulmonar é a principal causa de morte em pacientes com DMTC. Esta complicação é causada por uma proliferação e hipertrofia da túnica média das arteríolas pulmonares.

Devemos suspeitar da existência de hipertensão pulmonar com base na história, exame físico e dados laboratoriais, principalmente, se pelo

menos quatro dos seguintes achados estiverem presentes: (1) dispneia aos esforços; (2) pulsação sistólica na borda esternal esquerda; (3) acentuação do componente pulmonar da segunda bulha; (4) dilatação do tronco da artéria pulmonar observado no RX de tórax; (5) hipertrofia ventricular direita no ECG; e (6) aumento do ventrículo direito no ecocardiograma.

Outras manifestações pulmonares, além da hipertensão, incluem doença intersticial, derrame pleural e pleurite. Uma redução na capacidade de Difusão do Monóxido De Carbono (DLCO) na prova de função respiratória é o achado mais precocemente observado no acometimento intersticial pulmonar.

5- CARDÍACAS

Serosite com derrame pericárdico é a manifestação mais comum (30% dos casos), sendo raro a ocorrência de tamponamento. Sobrecarga de cavidades direitas são frequentes e tem como causa a hipertensão pulmonar. Podem também ser encontrados miocardite, arritmias, distúrbios da condução e prolapso de valva mitral.

6- GASTROINTESTINAIS

O acometimento gastrointestinal é registrado em 70% dos pacientes com DMTC, sendo o mais comum o comprometimento esofágico. O padrão observado à manometria é idêntico ao da esclerodermia, com peristalse reduzida no corpo do esôfago em seus 2/3 inferiores e relaxamento do esfíncter esofágico inferior. O paciente apresenta disfagia de condução e refluxo gastroesofágico.

Outros achados mais raros na DMTC incluem os pseudodivertículos, localizados na borda antimesentérica do cólon, síndrome disabsortiva, hepatite crônica ativa e vasculite mesentérica, que pode ser fatal.

7- RENAIS

O comprometimento renal grave, como o observado no LES, em geral não ocorre. Acredita-se que os títulos altos do anti-RNP U1 exerçam um efeito protetor para o desenvolvimento de glomerulonefrite difusa aguda.

Por outro lado, cerca de 25% dos pacientes apresentam algum grau de acometimento dos rins. A nefropatia membranosa é a forma de doença renal mais comum nesses casos. A crise renal da esclerodermia raramente ocorre.

8- NEUROLÓGICAS

Devemos ter em mente que manifestações graves do sistema nervoso, como cerebrite, psicose e convulsões, geralmente não ocorrem em pacientes com DMTC.

Entretanto, a neuropatia do trigêmio (manifestação mais comum do SNC) acomete 25% dos pacientes e pode ser a manifestação inicial da doença. Meningite asséptica e neuropatia periférica também podem ser encontradas.

LABORATÓRIO

Cerca de 75% dos pacientes apresentam anemia de doença crônica. O teste de Coombs direto é positivo em muitos pacientes, porém a anemia hemolítica é rara. Uma leucopenia comprometendo os linfócitos, observada no LES, assim como plaquetopenia, também ocorre e guarda correlação com atividade de doença. Hipergamaglobulinemia é encontrada na maioria dos casos. O fator reumatoide é positivo em 50 a 70% dos pacientes.

O anticorpo antifosfolípido pode estar presente, entretanto com menor frequência do que nos pacientes com LES. Na DMTC eles guardam correlação com a gravidade da hipertensão pulmonar e com trombocitopenia, e não com abortos e/ou trombozes. O FAN é positivo com um padrão salpicado, em títulos maiores do que 1:1.000 em geral acima de 1:10.000. Na DMTC, o sistema de anticorpo dominante é o anti-RNP U1, apresentando relação com o HLA-DR4.

Na presença de um FAN padrão salpicado, com um sistema de anticorpo dominante e persistente do tipo anti-dsDNA (dupla hélice), anti-Sm e/ou anti-Ro, devemos avaliar a possibilidade de outras doenças como o LES.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de DMTC deve ser dado através da associação entre achados clínicos típicos superpostos e altos títulos de anticorpos antinucleares anti-RNP.

A DMTC vem sendo mais precocemente diagnosticada em pacientes que apresentam sinais mínimos, como fenômeno de Raynaud, artralgias, mialgias e mãos edemaciadas, devido a

um maior entendimento da síndrome, e realização do anti-RNP.

Um estudo comparativo entre todos os sistemas utilizados para o diagnóstico da DMTC foi conduzido na França e publicado no *Journal of Rheumatology*, em 1996. Destes critérios, um dos mais consagrados foi o de Alarcon-Segovia (**Tabela**), com uma sensibilidade e especificidade de 63 e 86%, respectivamente.

Critérios de Alarcon-Segovia para o diagnóstico de DMTC.

CRITÉRIOS SOROLÓGICOS	Anticorpos anti-RNP com um título na hemaglutinação > 1:1.600.
CRITÉRIOS CLÍNICOS	Mãos Edemaciadas, Sinovite, Miosite, Fenômeno de Raynaud e Acroesclerose com ou sem Esclerose Sistêmica Proximal.

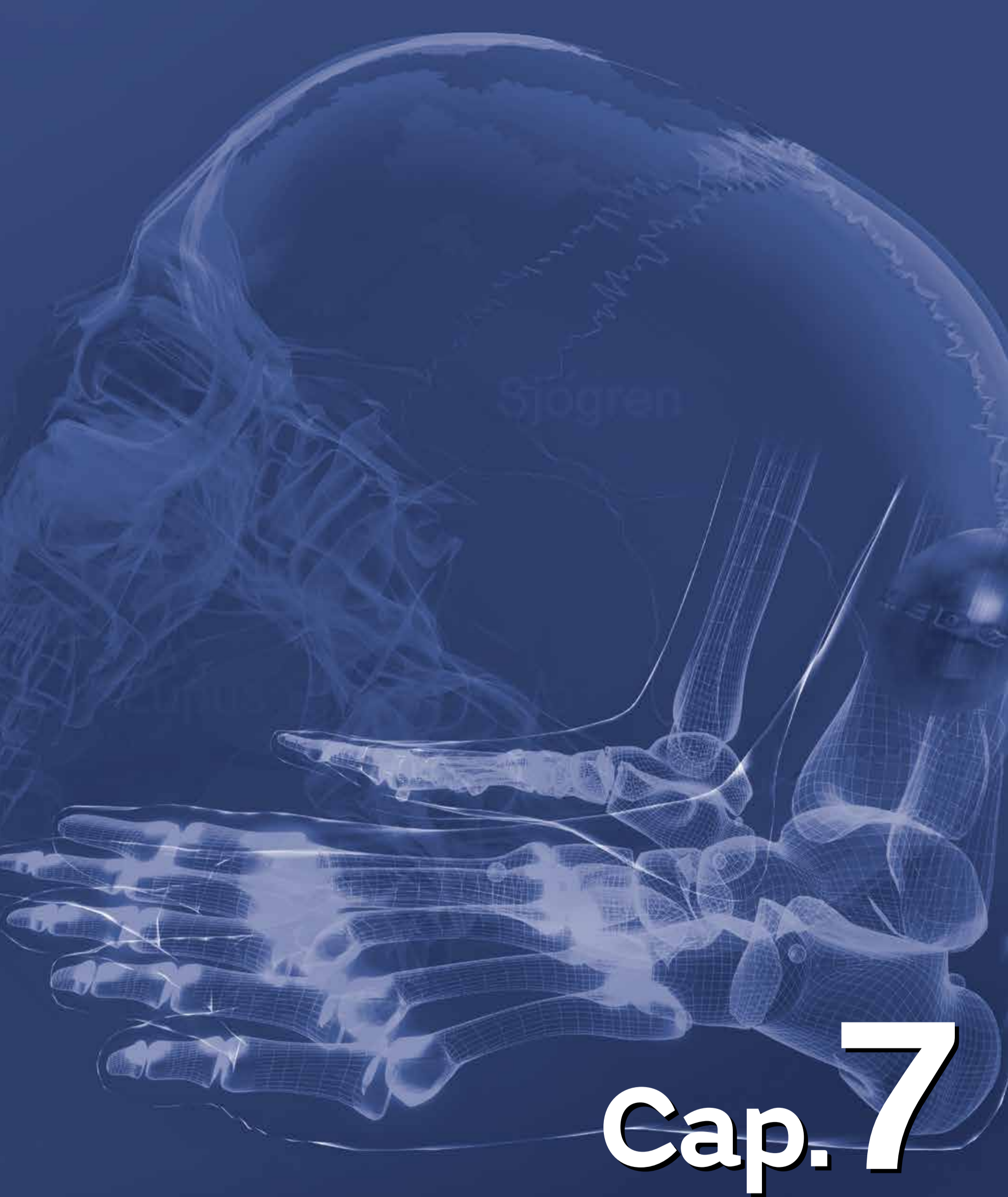
Se o critério sorológico e três dos cinco clínicos estiverem presentes, temos o diagnóstico de DMTC. Sinovite ou miosite devem sempre estar presentes.



T RATAMENTO

O arsenal terapêutico usado para a DMTC não difere do utilizado para as principais “colagenoses”. As drogas do grupo da aspirina, a hidroxiquina e até os glicocorticoides em baixas doses podem ser usados em caso de doença leve. Para formas mais agressivas da doença, doses imunossupressoras de glicocorticoides (1-2 mg/kg diários de prednisona), muitas vezes associados aos agentes citotóxicos, precisam ser utilizados.

O prognóstico tipicamente é melhor na DMTC do que nas outras colagenoses, com uma taxa de sobrevida após dez anos de cerca de 80%.



Cap. 7

AS VASCULITES

AS VASCULITES



Fig. 1A



Fig. 1B

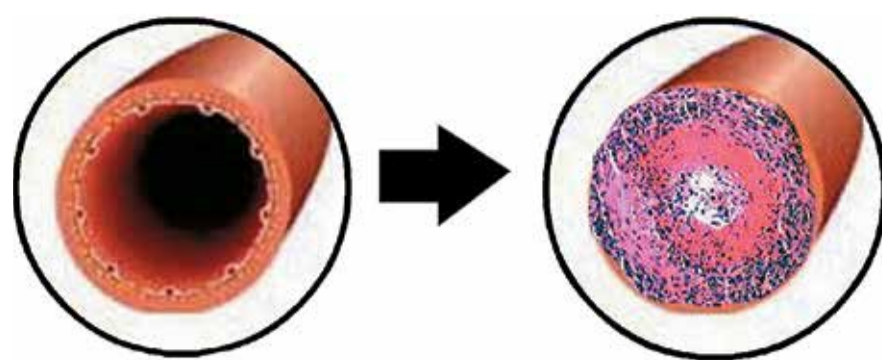


Fig. 1A: Múltiplos infartos renais: autópsia de um paciente com poliarterite nodosa clássica, uma vasculite necrosante que afeta artérias de médio e pequeno calibre, como os ramos da artéria renal. Histologicamente (à direita), uma vasculite necrosante se caracteriza por edema infiltrado inflamatório e necrose fibrinoide da parede vascular. Compare o vaso normal com o vaso acometido.

Fig. 1B: Vasculite comprometendo os vasos cutâneos, manifestando-se como lesões purpúricas e elevadas (“púrpura palpável”). Este tipo de lesão caracteriza as vasculites de pequenos vasos, como as vênulas pós-capilares cutâneas. A vasculite por hipersensibilidade a drogas e a púrpura de Henoch-Schönlein são exemplos clássicos.

O QUE SÃO VASCULITES?



E ntraremos agora na “terceira gaveta” da Reumatologia – o grande grupo das vasculites. Aí vai a definição: **vasculites são entidades clínicas que se caracterizam pelo comprometimento inflamatório da parede dos vasos sanguíneos.**

Na prática médica, é relativamente comum observarmos a vasculite no contexto de outro processo mórbido, tal como infecções, collagenoses, hipersensibilidade a fármacos e neoplasias. Nestes casos, nos referimos às **Vasculites Secundárias**. Outrora nos deparamos com entidades clínicas que se caracterizam por serem vasculites de causa desconhecida, portanto denominadas **Vasculites Primárias** (ou idiopáticas).

Ainda, a vasculite pode ser um processo localizado, como é o caso das vasculites cutâneas isoladas, ou pode comprometer diversos órgãos e sistemas, trazendo graves consequências à saúde do paciente (chegando por vezes ao êxito letal). Neste último caso, definimos as **Vasculites Sistêmicas**.

Neste capítulo discutiremos o importante grupo das **Vasculites Sistêmicas Primárias**, descrevendo as principais “Síndromes Vasculíticas” encontradas na prática médica. Veremos a Poliarterite Nodosa Clássica e a Poliarterite Microscópica (PAN e PAM), a Angeíte de Churg-Strauss, a Granulomatose de Wegener, a Arterite Temporal, a Púrpura de Henoch-Schönlein e muitas outras... Apesar de serem classicamente primárias, algu-

mas dessas síndromes também podem se manifestar como vasculites secundárias, a exemplo da PAN clássica, que pode estar associada à infecção crônica pelo vírus da hepatite B.

Na verdade, “vasculite” é um termo meramente histopatológico... Como você observa na **FIGURA 1**, o vaso acometido apresenta um infiltrado inflamatório (numerosos leucócitos, importante edema) em meio a áreas de necrose (zonas acelulares), nas quais pode acumular-se um material proteico (de origem plasmática), que adquire um aspecto semelhante à fibrina (“necrose fibrinoide”). Embora essa seja a descrição histopatológica do protótipo das vasculites sistêmicas primárias – a Poliarterite Nodosa Clássica (PAN) –, ela serve para nos ensinar o significado de uma vasculite: **inflamação e agressão ao tecido da parede vascular.**



Quais são as consequências de uma vasculite?

São várias... A primeira delas é comum a todas as vasculites sistêmicas: como há muitos vasos inflamados no organismo, os mediadores liberados (citocinas, etc.) provocam uma série de sintomas constitucionais (febre, fadiga, mal-estar, perda ponderal), em associação com “provas laboratoriais de inflamação” positivas: VHS alto, proteína C reativa elevada, leucocitose neutrofílica, trombocitose e anemia normocítica, normo ou hipocrômica.

As outras consequências são decorrentes das alterações estruturais no vaso inflamado. Em muitos casos, este processo resulta em prejuízo à integridade da parede vascular, podendo levar à formação de **aneurismas** e, principalmente, ao **estreitamento** inflamatório da luz dos vasos acometidos, com isquemia dos tecidos por eles supridos. A lesão endotelial está sempre presente no segmento vascular afetado, predispondo a formação do trombo luminal. A **trombose vascular** é a grande responsável pelos eventos oclusivos.

PATOGÊNESE

A causa da reação inflamatória da parede vascular que ocorre nas síndromes vasculíticas permanece desconhecida, acreditando-se que mecanismos imunológicos estejam implicados no surgimento destas doenças. Tem sido proposta, como um modelo genérico, a clássica sequência em que um indivíduo geneticamente predisposto (incluindo determinados HLA) expor-se-ia a algum fator ambiental não identificado, acarretando uma alteração da tolerância imunológica. Como consequência, seriam desencadeados fenômenos de **hipersensibilidade**, ou seja, tipos específicos de reação inflamatória imunomediada. Já está bem documentada a participação dos vírus das hepatites B e C, e do HIV, em algumas formas de vasculite...

A partir desses conceitos, os estudos conduziram a uma correlação das diferentes vasculites com a classificação de *Gell & Coombs* para as reações de hipersensibilidade, de acordo com o que se julgou ser o mecanismo patogênico predominante em cada síndrome:

Tipo I – Hipersensibilidade Imediata: dependente da imunoglobulina IgE, que passa a revestir a superfície dos mastócitos. Quando o antígeno se combina com a IgE, os mastócitos degranulam, liberando uma série de mediadores inflamatórios, de ação imediata (histamina, bradicininas, leucotrienos, PAF), além de fatores quimiotáticos para eosinófilos. Está relacionada a formas de rinite e asma, que são componentes da síndrome de Churg-Strauss;

Tipo II – Hipersensibilidade Mediada por Anticorpos: neste tipo, são produzidos autoanticorpos contra antígenos presentes em neutrófilos e células endoteliais, ativando-as e dando início a eventos pró-inflamatórios. Os ANCA (Anticorpos Anticitoplasma de Neutrófilo) estão relacionados à granulomatose de Wegener, à PAN microscópica (ou poliangeíte microscópica) e à síndrome de Churg-Strauss. Já os anticorpos anticélulas endoteliais podem ativar o endotélio, fazendo com que moléculas de adesão leucocitária sejam expressas em sua superfície, o que permite a infiltração da parede vascular por leucócitos oriundos da circulação sanguínea...

Mas o que são, afinal, os famosos ANCA?

São anticorpos contra proteínas específicas encontradas dentro dos grânulos citoplasmáticos dos neutrófilos (grânulos azurófilos)... Quando os ANCA são pesquisados pela técnica de imunofluorescência indireta, os grânulos são rompidos durante a fixação dos neutrófilos com álcool, e as proteínas-alvo são derramadas no citoplasma, distribuindo-se conforme suas propriedades eletroquímicas em dois padrões distintos (**FIGURA 2**):

- (1) **c-ANCA** (citoplasmático): considerado altamente sensível e específico para granulomatose de Wegener, direcionado contra a proteínase 3. Distribui-se de forma homogênea pelo citoplasma do neutrófilo;
- (2) **p-ANCA** (perinuclear): reage com a mieloperoxidase que, por ser catiônica, é atraída pelas cargas negativas do núcleo, depositando-se em torno dele. É encontrado na Poliangeíte microscópica (PAN microscópica), mas também na síndrome de Churg-Strauss, na doença de Goodpasture e nas glomerulonefrites crescênticas idiopáticas pauci-ímmunes (uma forma de vasculite de pequenos vasos limitada ao rim).

As vasculites ANCA positivas também têm sido chamadas de “**pauci-ímmunes**”, devido à ausência de imunocomplexos demonstrados de forma significativa nos tecidos...

Muita atenção agora, pois ocorreram importantes mudanças em relação aos ANCA recentemente... Referências como a última edição do “*Kelley’s Textbook of Rheumatology*” afirmam ser imprescindíveis as dosagens de anticorpos específicos (**antiproteínase 3** e **antimieloperoxidase**) toda vez que a pesquisa de ANCA por imunofluorescência indireta for positiva!!!

O motivo é que outros antígenos intracelulares podem dar resultados “falso-positivos” na pesquisa de ANCA por imunofluorescência, geralmente com um padrão semelhante ao p-ANCA (o chamado “a-ANCA” – “a” de atípico). Tal achado não se associa a nenhuma vasculite primária! Os antígenos responsáveis pelo ANCA “atípico” são: *elastase*, *catepsina G*, *lactoferrina*, *lisozima* e *certas proteínas bactericidas* (ex.: *azuroidina*). Assim, **a dosagem do antiproteínase 3 e do antimieloperoxidase aumenta a especificidade da pesquisa de ANCA para o diagnóstico de vasculite!**

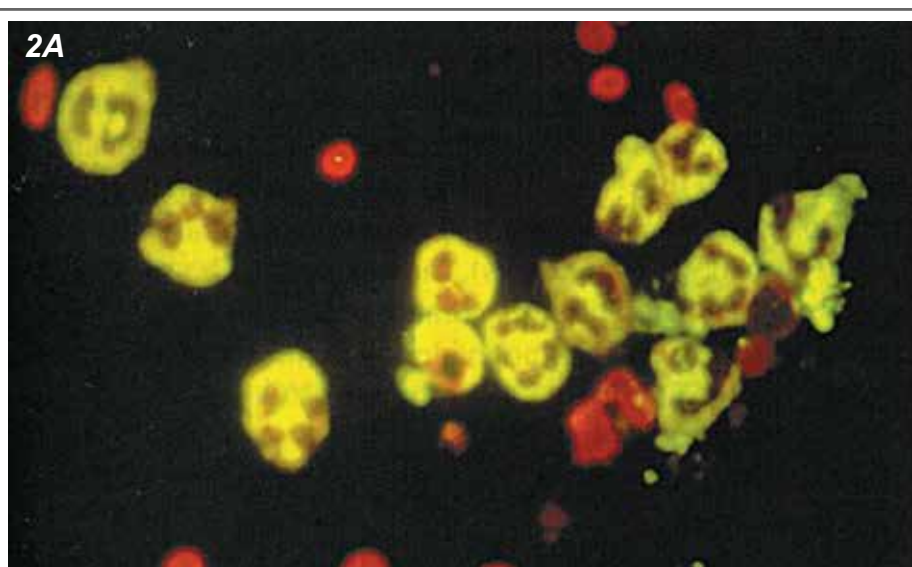
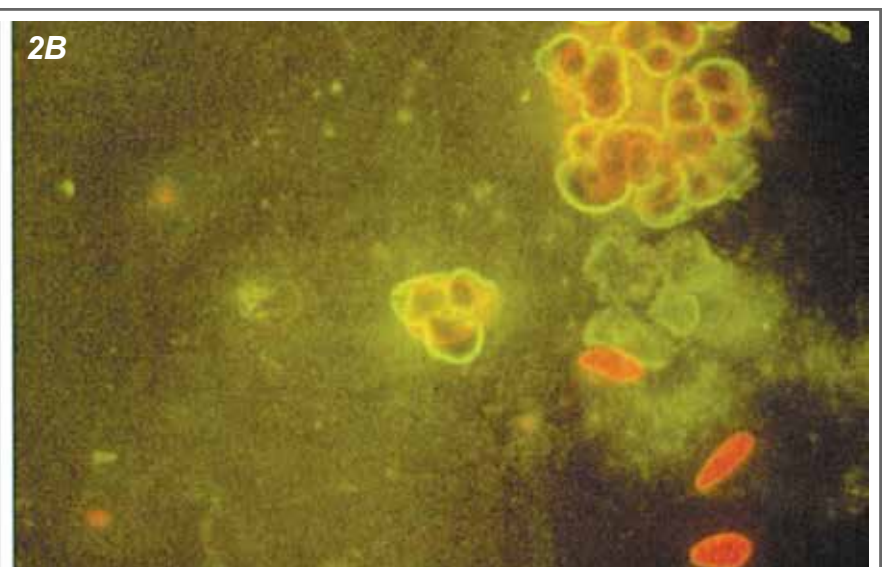


Fig. 2: Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilo (ANCA). **2A:** Padrão C-ANCA (citoplasmático), específico para *G. Wegener*.



2B: Padrão P-ANCA (perinuclear), que pode ser encontrado em outras vasculites (PAN microscópica, síndrome de Churg-Strauss).

Quando a pesquisa de ANCA por imunofluorescência é positiva, porém não se detectam anticorpos antiproteinase 3 (no caso do c-ANCA) ou antimieloperoxidase (no caso do p-ANCA), costumam-se encontrar condições não vasculíticas (autoimunes ou não) como: *doença inflamatória intestinal, hepatite autoimune, cirrose biliar primária, endocardite bacteriana, pneumonia em portadores de fibrose cística e reação a certos fármacos*. Logo – vamos frisar bem isso – é fundamental a pesquisa dos respectivos autoanticorpos, até porque algumas das doenças citadas podem mimetizar clinicamente uma vasculite, e fazem parte, portanto, do diagnóstico diferencial (ex.: endocardite infecciosa, que faz parte do grupo das “pseudovasculites”). Neste último exemplo, a implementação de tratamento imunossupressor, por erro diagnóstico, traria consequências desastrosas para o paciente...

Outra causa de p-ANCA “falso-positivo” é a presença de anticorpos antinucleares (que pode justificar o p-ANCA no portador de colagenoses como o LES)! Ressalte-se ainda, a título de curiosidade, que no caso das doenças inflamatórias intestinais aquela mais associada à presença de ANCA (em geral padrão “p-ANCA”) é a Retocolite Ulcerativa... Drogas capazes de induzir o surgimento dos ANCA são: *hidralazina, propiltiuracil, d-penicilamina e minociclina*. Outro dado interessante: pacientes com vasculite ANCA-positiva nunca possuem os dois autoanticorpos ao mesmo tempo! Ou o paciente é positivo para o antiproteinase 3, ou para o antimieloperoxidase...

SAIBA MAIS

Quando os neutrófilos são estimulados por citocinas pró-inflamatórias, como o TNF-alfa e a IL-1, algumas enzimas que antes estavam restritas ao interior de seus grânulos citoplasmáticos são translocadas à membrana celular e têm suas porções antigênicas expostas para o meio extracelular, permitindo a interação com os ANCA. Evidências laboratoriais recentes demonstraram que a ligação dos ANCA a tais antígenos é capaz de ativar a degranulação do neutrófilo, o que libera enzimas proteolíticas e gera espécies reativas de oxigênio (radicais livres), além de aumentar a síntese de outros mediadores inflamatórios (IL-2, IL-8). Foi proposto que isso aconteceria in vivo, fornecendo um interessante subsídio experimental para explicar o provável mecanismo patogênico desses autoanticorpos.

Tipo III – Hipersensibilidade Mediada por Imunocomplexos: em que a deposição tecidual de complexos antígeno-anticorpo leva à ativação da cascata do complemento e suas consequências. Aqui, os maiores exemplos são a vasculite crioglobulinêmica (em que os antígenos encontrados nos imunocomplexos são derivados do vírus da hepatite C), a vasculite por hipersensibilidade a drogas e a púrpura de Henoch-Schönlein (depósitos de IgA). Os casos de poliarterite nodosa clássica associados à hepatite B também apresentam este mecanismo, por deposição de imunocomplexos contendo antígenos do VHB;

Tipo IV – Hipersensibilidade Tardia: mediada por linfócitos T e suas propriedades imunorreguladoras e citotóxicas, foi implicada na Arterite de Células Gigantes (Arterite Tempo-

ral) e na Arterite de Takayasu, bem como nas outras vasculites “granulomatosas” (Granulomatose de Wegener, Angeíte de Churg-Strauss). É interessante citarmos que o processo imunopatogênico parece estar centrado na túnica adventícia, como se os granulomas se formassem em torno de um antígeno localizado nesta camada vascular! Na arterite de Takayasu ocorre predomínio de linfócitos T CD8⁺, os quais secretam mediadores diretamente citotóxicos (perforina, granzima B). Já na arterite de células gigantes há predomínio de linfócitos T CD4⁺ que secretam interferon gama e atraem numerosos macrófagos (os quais também secretam enzimas proteolíticas, como as metaloproteinases). Tanto os supostos antígenos quanto as células autorreativas chegariam à camada adventícia dos grandes vasos através dos *vasa vasorum*...

Outra forma de reação imunológica não contemplada pela antiga classificação de *Gell e Coombs* é a recém-descrita “tempestade de citocinas”, secundária à exposição a um **superantígeno**... Este tipo de molécula deriva de **micro-organismos** patogênicos, como algumas cepas de *S. aureus*, e é capaz de hiperativar um grande número de linfócitos T (cerca de 20% do total circulante, segundo alguns estudos), resultando na estimulação sistêmica de neutrófilos e monócitos, os quais liberam enzimas proteolíticas e radicais livres dentro da circulação. Acredita-se que este seja um dos mecanismos da doença de Kawasaki e que participe nas recidivas da granulomatose de Wegener (em pacientes carreadores nasais de *S. aureus*).

A importância e a contribuição real de cada um desses, assim como de outros mecanismos, no surgimento das diversas síndromes vasculíticas permanece, mesmo que com diferentes graus de evidência, especulativos, e como alvo de contínua investigação! Faz-se necessário ressaltar, contudo, que há condições em que a vasculite pode ter pequena ou até mesmo nenhuma relação com processos imunes como, por exemplo, nos casos associados à infecção direta dos vasos sanguíneos (riquetsioses), nos traumatismos e na irradiação...

CLASSIFICAÇÃO



Como classificar as vasculites? As diversas “síndromes vasculíticas” apresentam importantes diferenças clínicas, mas também compartilham de muitos achados em comum. Por isso, a tendência dos especialistas é agrupá-las em diferentes “classes”. Atualmente, a classificação mais utilizada é a da “*Chapel Hill Consensus Conference*”, com algumas adaptações que se seguiram. Esta última se baseia no **tamanho dos vasos mais acometidos** pela vasculite (**Tabela 1**).

Tab. 1: Classificação das vasculites “Chapel Hill Consensus Conference” 1994 (modif.).

VASCULITES COM PREDOMÍNIO DE GRANDES VASOS – (artérias de grande e médio calibre)			
	<i>Principais vasos acometidos</i>	<i>Outros vasos acometidos</i>	
- Arterite temporal (de células gigantes)	Ramos extracranianos da carótida.	Artéria oftálmica, aorta e seus ramos.	
- Arterite de Takayasu	Aorta e seus ramos (carótidas, subclávias, coronárias, mesentéricas, renais, femorais).	Artéria pulmonar e seus ramos.	
VASCULITES COM PREDOMÍNIO DE MÉDIOS VASOS – (artérias de médio e pequeno calibre)			
	<i>Principais vasos acometidos</i>	<i>Outros vasos acometidos</i>	<i>Vasos poupados</i>
- Poliarterite Nodosa Clássica (PAN)	Artérias renais, dos nervos periféricos, mesentéricas, hepáticas, coronárias, musculares, subcutâneas, testiculares.	Artérias cerebrais.	Artéria pulmonar, Microvasos, Grandes vasos.
- Doença de Kawasaki	Artérias coronárias.		
- Vasculite isolada do SNC	Artérias cerebrais.		
VASCULITES COM PREDOMÍNIO DE PEQUENOS VASOS – (artérias de médio e pequeno calibre e microvasos: arteríolas, vênulas, capilares)			
	<i>Principais vasos acometidos</i>	<i>Outros vasos acometidos</i>	
- Granulomatose de Wegener	Artérias e arteríolas do trato respiratório superior, parênquima pulmonar e capilares glomerulares.	Artérias cutâneas, subcutâneas dos nervos periféricos.	
- Poliarterite microscópica	Microvasos (arteríolas, vênulas, capilares): capilares pulmonares e glomerulares, vênulas cutâneas.	Artérias renais, dos nervos periféricos, mesentéricas, hepáticas, coronárias, musculares, subcutâneas, testiculares.	
- Síndrome de Churg-Strauss	Artérias pulmonares, dos nervos periféricos, coronárias, cutâneas e subcutâneas.	Microvasos: capilares glomerulares.	
(somente microvasos: arteríolas, vênulas, capilares)			
	<i>Principais vasos acometidos</i>		
- Púrpura de Henoch-Schönlein	Vênulas cutâneas, arteríolas da mucosa gastrointestinal, capilares glomerulares.		
- Vasculite crioglobulinêmica	Vênulas cutâneas, arteríolas ou peq. artérias digitais, capilares glomerulares.		
- Vasculite cutânea leucocitoclástica (vasculite por hipersensibilidade)	Vênulas cutâneas.		
VASCULITES SECUNDÁRIAS			
	<i>Etiologia</i>		
- Infeciosas	Meningococcemia, gonococcemia, endocardites, riquetsiose, sífilis, aspergilose, mucormicose, hepatites B e C, HIV.		
- Colagenoses	Artrite reumatoide, LES, síndrome de Sjögren.		
- Neoplasias	Linfomas não Hodgkin.		
- Miscelânea	Doença do soro.		
OUTRAS VASCULITES			
	<i>Principais vasos acometidos</i>		
- Doença de Behçet	Vasos de grande (artéria pulmonar), médio (artérias cerebrais, veias superficiais) e pequeno calibre.		
- Tromboangiíte obliterante	Artérias de médio e pequeno calibre dos membros inferiores e superiores, veias superficiais.		
- Cogan	Aorta e seus ramos.		

É importante ressaltar que, apesar de existir um tamanho de vaso predominante, vasos de outros tamanhos também podem ser acometidos... Por exemplo, as vasculites secundárias ao LES e à artrite reumatoide geralmente são de pequenos vasos (cutânea), mas eventualmente podem acometer vasos médios (tipo PAN clássica).

A maioria dos pacientes com síndromes vasculíticas se apresenta inicialmente como um “desafio diagnóstico”. Com frequência, surge alguma evidência de disfunção inexplicada de um ou mais órgãos, como resultado da **isquemia tecidual seletiva**. Manifestações inespecíficas de um estado inflamatório sistêmico, como astenia,

anorexia, febre e perda de peso, costumam estar presentes. Também são comuns lesões cutâneas **purpúricas, ulceradas, nódulos subcutâneos** e sintomas musculoesqueléticos, como **mialgia** e **poliartralgia** e até artrite.

ABORDAGEM CLÍNICO-DIAGNÓSTICA

A avaliação dos casos suspeitos tem como primeiro objetivo documentar a existência de vasculite, já que uma grande variedade de doenças pode mimetizar sinais e sintomas das síndromes vasculíticas, sendo por isso denominadas “pseudovasculites” (Tabela 2).

Uma segunda importante meta a ser alcançada é a **definição da síndrome específica** presente, porque as diversas condições podem requerer condutas completamente diferentes. Algumas vasculites têm um curso geralmente benigno e autolimitado, como a púrpura de Henoch-Schönlein, que pode necessitar apenas de medicamentos sintomáticos, ou a vasculite relacionada a drogas, que usualmente remite com a retirada do agente responsável. Outras, como a poliarterite nodosa e a granulomatose de Wegener, podem apresentar uma evolução fulminante se não tratadas de modo imediato e agressivo. Ainda há casos de muitas vasculites secundárias, em que é fundamental a abordagem direcionada para a doença subjacente.

Também deve ser contemplada a avaliação da extensão e da gravidade do acometimento orgânico, que pode variar extensamente dentro de uma mesma doença.

Há muitas características típicas de cada síndrome vasculítica, embora nenhuma seja

SAIBA MAIS *Atualização da Nomenclatura das Vasculites*

Na *Chapel Hill Consensus Conference* de 2012 foi proposta uma nova padronização para a nomenclatura das vasculites sistêmicas primárias com o intuito de abolir os tradicionais epônimos associados a essas entidades e introduzir termos fisiopatologicamente mais “descritivos”. As principais mudanças propostas foram: (1) **granulomatose eosinofílica com poliangéite**, em vez de *síndrome de Churg-Strauss*; (2) **vasculite por imunoglobulina A**, em vez de *púrpura de Henoch-Schönlein*; (3) **granulomatose com poliangéite**, em vez de *granulomatose de Wegener*; (4) **vasculite crioglobulinêmica**, em vez de *crioglobulinemia mista essencial*... Vale dizer, no entanto, que nas provas de residência os epônimos continuam a ser cobrados...

exclusiva... Seja como for, a anamnese e o exame físico são de grande utilidade para o diagnóstico (Tabela 3).

A seguir, lançamos mão dos exames complementares para rastrear o envolvimento dos diferentes órgãos. Ao mesmo tempo, uma bateria de testes sorológicos é realizada, já que certos achados favorecem diagnósticos específicos, como o anti-DNAs e o anti-Sm para o lúpus eritematoso sistêmico, as crioglobulinas para a vasculite crioglobulinêmica, e a pesquisa de ANCA (bem como de seus respectivos autoanticorpos relacionados às vasculites, isto é, antiproteinase 3 e anti-mieloperoxidase) para a granulomatose de Wegener, poliangéite microscópica ou angéite de Churg-Strauss.

O passo decisivo é a **demonstração histológica ou angiográfica** da presença de vasculite! Deve ser buscada a todo custo antes da decisão de submeter o paciente a um tratamento que poderá ser prolongado e apresentar efeitos adversos graves. Uma regra básica deve ser observada quanto à biópsia: sua sensibilidade é diretamente proporcional às evidências de acometimento do tecido examinado!!! Assim, podemos dizer que *biópsias “às cegas” têm um baixo rendimento nas vasculites*... Os sítios de fácil obtenção de material são: pele, músculo, nervo sural, mucosa nasal e artéria temporal. Alguns órgãos que também são fontes importantes, quando acometidos, são o fígado, os rins e o pulmão.

Nenhum achado histológico é patognomônico de qualquer síndrome vasculítica específica. Entretanto há elementos que, quando presentes, podem ser sugestivos de alguma doença, ou restritos a um pequeno número de condições, como, por exemplo, o grande número de eosinófilos perivasculares para síndrome de Churg-Strauss, ou células gigantes para as vasculites granulomatosas (arterite temporal, arterite de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss e granulomatose de Wegener).

Um termo histológico frequentemente utilizado é “**vasculite leucocitoclástica**”. *Leucocitoclasia* significa a existência de restos de núcleos de neutrófilos, decorrentes da lise destas células na própria parede vascular. Outra denominação comum é “**vasculite necrosante**”, que denota **tão somente** a presença de necrose fibrinoide na amostra observada (acúmulo de material acelular, semelhante à fibrina, na luz do vaso). Ambos os termos são inespecíficos, e podem ser encontrados em vários tipos de vasculite.

Tab. 2: As pseudovasculites.

Ateroembolismo	Displasia Fibromuscular
Calcifilaxia	Pseudoxantoma Elástico
Sepse	Síndrome de Ehlers-Danlos
Linfoma	Púrpura Trombocitopênica Trombótica
Endocardite	Homocistinúria
Amiloidose	Síndrome de Sweet (dermatose febril neutrofílica)
Mixoma Atrial	Neurofibromatose
Coarctação da Aorta	Síndrome do Desfiladeiro Torácico

Tab. 3: Características que ajudam a distinguir algumas síndromes vasculíticas.

Síndromes vasculíticas	Faixa etária	Proporção de sexo M:F	Características clinicolaboratoriais
- Arterite temporal (células gigantes)	50-75a	1:2	Cefaleia localizada de início recente, hipersensibilidade do escalpo, <i>claudicação</i> da mandíbula, dor e rigidez em cinturas escapular e pélvica, VHS > 50 mm/h.
- Arterite de Takayasu	15-30a	1:9	Claudicação em membros superiores, pulsos braquiais abolidos, sopros subclávios, carotídeos ou abdominais, diferença da PA sistólica > 10 mmHg entre o MSE e o MSD.
- Poliarterite nodosa clássica	40-60a	2:1	Mononeurite múltipla ou polineuropatia, perda ponderal > 4 kg, livedo reticular, mialgias, dor testicular, hipertensão arterial de início recente, azotemia (creatinina > 1,5 mg/dl).
- Doença de Kawasaki	1-5a	1,5:1	Febre prolongada, descamação labial, língua em framboesa, edema em mãos e pés, eritema palmoplantar, descamação periungueal, <i>rash</i> cutâneo polimorfo, linfadenopatia cervical.
- Vasculite primária do SNC	30-50a	1,5:1	Cefaleia de início recente, eventos neurológicos multifocais, demência progressiva.
- Granulomatose de Wegener	30-50a	1:1	Rinorreia purulenta ou sanguinolenta, úlceras orais, radiografia de tórax com infiltrado, nódulos ou cavitações, sedimento urinário "nefrítico", azotemia.
- Angeíte de Churg-Strauss	30-50a	2:1	Asma, eosinofilia significativa, mononeurite múltipla ou polineuropatia, infiltrados pulmonares migratórios na radiografia de tórax, sinusite, rinite, polipose nasal ou paranasal.
- Púrpura de Henoch-Schönlein	3-20a	1,5:1	Púrpura palpável em membros inferiores e/ou nádegas, artralgiar/artrite, dor abdominal e/ou sangramento digestivo, sedimento urinário "nefrítico".
- Vasculite cutânea leucocitoclástica	30-50a	1:1	Púrpura palpável em membros inferiores e/ou nádegas, lesões maculopapulares urticariformes.
- Doença de Behçet	20-35a	1:1	Úlceras orais e/ou genitais recorrentes, uveíte com hipópio, foliculite, tromboflebite migratória.

A **angiografia** pode ser de especial utilidade nas seguintes situações:

1. Quadro clínico e laboratorial não indica um local a ser biopsiado;
2. O risco da biópsia supera o da angiografia, por exemplo, no envolvimento do intestino, cérebro, aorta e seus ramos;
3. Suspeita-se do acometimento de artérias de grande e médio calibre em locais que manifestam riqueza de achados à angiografia (ex.: artérias renais).

O aspecto angiográfico típico das vasculites sistêmicas inclui longos segmentos estenosados, podendo haver oclusões alternadas com áreas de calibre normal ou dilatações fusiformes ou saculares. Da mesma forma que a biópsia, a angiografia traz grandes limitações em termos de especificidade, não podendo distinguir, por exemplo, a poliarterite nodosa da granulomatose de Wegener ou da síndrome de Churg-Strauss.

Conclui-se, portanto, que o diagnóstico das vasculites é baseado em uma combinação de parâmetros **clínicos, sorológicos, histológicos e angiográficos**. Ou seja, tal como em quase toda doença reumatológica sistêmica, o diagnóstico depende da soma de critérios...

PRINCÍPIOS TERAPÊUTICOS

Uma vez estabelecido o diagnóstico de vasculite, a etapa seguinte é a definição da conduta a ser tomada. Como visto, as vasculites primárias representam um espectro extremamente amplo de doenças. Um conceito inicial a ser considerado é o do **risco-benefício**. Algumas vasculites podem ser muito graves, porém, os efeitos colaterais de algumas drogas também. A meta, então, é não supertratar doenças leves, nem subtratar doenças graves. Sempre que possível, a terapêutica empregada deve se basear em evidências da literatura!

Condições que induzem vasculite secundária têm quase sempre tratamento específico, por exemplo, as infecções. É por isso que na vasculite crioglobulinêmica a sorologia para o HCV é fundamental, pois o tratamento, em caso de positividade, se baseia no uso de alfa-interferon e ribavirina.

Veja algumas regras gerais...

Normalmente, as vasculites limitadas ao acometimento cutâneo, associadas ou não a sintomas constitucionais ou musculoesqueléticos leves, são tratadas apenas com sintomáticos,

embora esses pacientes devam sempre ser mantidos em observação, de modo a detectar precocemente o surgimento de uma manifestação orgânica mais grave.

Algumas doenças, mesmo podendo cursar com lesões graves, costumam ser bem controladas apenas com corticoides. São exemplos: a arterite temporal de células gigantes e a arterite de Takayasu. Já outro grupo de vasculites, cujo protótipo é a granulomatose de Wegener (em companhia da poliarterite nodosa), quase sempre compromete a função de um ou mais órgãos importantes e coloca a vida em risco, podendo tomar um curso fulminante a qualquer momento. A abordagem para esse grupo costuma ser a associação de **prednisona** em dose imunossupressora (ou seja, de 1-2 mg/kg/dia) com o agente citotóxico **ciclofosfamida**, que foi até hoje o de eficácia mais bem comprovada, em dose única diária de 1-2 mg/kg ou pulsoterapia mensal.

Um ponto importante é a necessidade de profilaxia contra a infecção oportunista por *Pneumocystis jirovecii* (antigo *P. carinii*) em pacientes que realizam imunossupressão com corticoide + citotóxico... A droga de escolha é o **sulfametaxazol + trimetoprim** (*Bactrim*), mantida em doses profiláticas (um comprimido com 800 mg de sulfametoxazol + 160 mg de trimetoprim três vezes por semana) enquanto durar a imunossupressão. Lembre-se que o SMX-TMP, além de evitar a pneumocistose, evita também a toxoplasmose e eventualmente infecções por *Pneumococo*, *Nocardia* e *Listeria*. Pacientes alérgicos ao Bactrim podem usar **Atovaquona** ou **Dapsona** (esta última com ou sem **pirimetamina**).

Via de regra, uma vez alcançada a remissão da doença, a prednisona é desmamada de forma gradual para que não haja exacerbação do quadro. A corticoterapia em dias alternados parece diminuir a toxicidade (*síndrome de Cushing secundária*, com **diabetes mellitus**, osteoporose, catarata e outros). É importante ressaltar que a corticoterapia em dias alternados não tem lugar no início do tratamento, na indução da remissão...

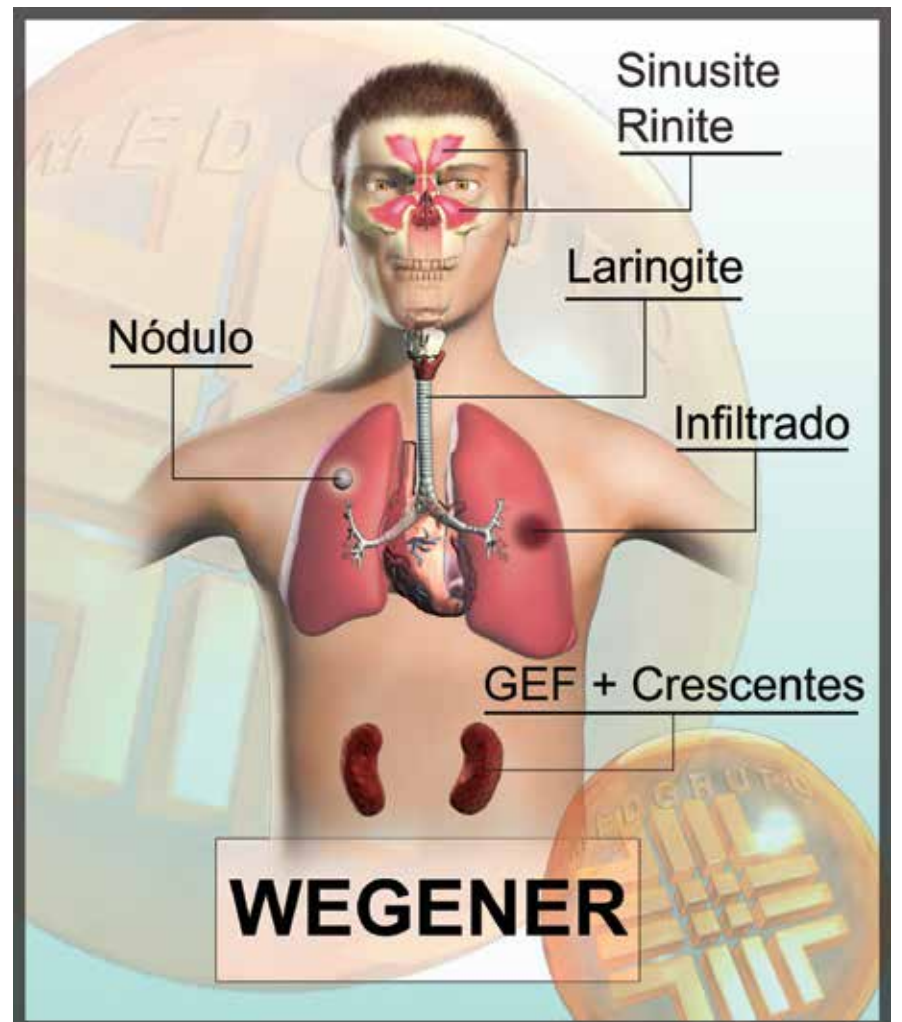


ATENÇÃO

Quando o corticoide precisar ser mantido por tempo prolongado, devemos associar um *poupador de corticoide* (que permite redução de doses), como a **azatioprina**. Atualmente, recomenda-se a dosagem da enzima **TPMT** (*Tiopurina Metiltransferase*) antes de iniciar azatioprina! Portadores de deficiência desta enzima (envolvida na eliminação do fármaco) não devem usar azatioprina, pois se encontram sob risco aumentado de pancitopenia... Outras drogas, como o **metotrexate**, também podem ser usadas com este intuito.

Por fim, nos raros casos de refratariedade aos esquemas principais, podem ser tentadas alternativas consideradas de segunda linha ou experimentais, como ciclosporina, gamaglobulina venosa, plasmaférese, rituximab ou mesmo o transplante de medula óssea...

GRANULOMATOSE DE WEGENER



A granulomatose de Wegener (que modernamente tem sido chamada de “granulomatose com poliangeíte”) é uma vasculite necrosante de **médios e pequenos vasos**, com a formação de **granulomas**.

A etiologia é desconhecida, porém, devido à elevada frequência de acometimento das vias aéreas (superiores e inferiores), acredita-se que um antígeno inalado, possivelmente um agente infeccioso, seja o desencadeante do processo inflamatório autoimune...

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

1- Trato respiratório superior:

- *Rinite/sinusite*: rinorreia purulento-sanguinolenta, úlcera nasal, necrose septal;
- *Estomatite/faringite*: úlcera oral, dor de garganta;
- *Laringite*: rouquidão, estridor (estenose subglótica);
- *Otite média/mastoidite*: otorreia, otalgia, hipoacusia.

2- Pulmões: infiltrado, hemorragia alveolar (hemoptise), nódulos, cavitações, pleurite.

3- Rins: glomerulite focal e segmentar necrosante, crescentes, GN rapidamente progressiva, uremia.

4- Sintomas constitucionais: mialgias, poliartralgia.

5- Traqueia e brônquios: traqueobronquite, estenose, ulceração.

6- **Olhos:** episclerite, pseudotumor orbitário.

7- **Pele:** lesões purpúricas/papulosas, úlceras, nódulos subcutâneos.

8- **Neuro:** mononeurite múltipla.

É mais comum em **brancos** (na verdade é *raríssima em negros*), não tem preferência por sexo e a idade média de início oscila entre **30-50 anos**.

A granulomatose de Wegener (ao lado da doença de Goodpasture e da poliangeíte microscópica) é uma das causas clássicas da “síndrome Pulmão-Rim” (hemoptise + glomerulonefrite).

Trato Respiratório Superior

Um dos grandes marcos da doença é a ocorrência de inflamação granulomatosa na mucosa do trato respiratório superior (com ou sem vasculite associada), presente em 95% dos casos. Em consequência deste processo, o paciente tipicamente se apresenta com um quadro clínico de rinossinusite (com coriza piossanguinolenta), obstrução nasal, ulcerações em palato e septo, não raro evoluindo com perfurações e, até mesmo, “nariz em sela” (**FIGURA 3**), que representa a destruição completa do septo nasal, com colapso da ponte do nariz... Otite média serosa (por bloqueio da tuba de Eustáquio) e mastoidite também são comuns, secundárias à doença na cavidade nasofaríngea. Alguns pacientes evoluem com perda auditiva irreversível... Podem ocorrer ainda estenoses subglótica, traqueal e brônquica, que quando combinadas ao quadro clínico típico (trato respiratório superior + inferior + glomerulonefrite) sugerem muito o diagnóstico desta condição! Cerca de 16% dos pacientes evoluem com estenose subglótica importante (cicatrizes), causando sinais e sintomas de obstrução respiratória alta.



Fig. 3A: Nariz em sela na granulomatose de Wegener.



Fig. 3B: Perfuração do septo.

Pulmões

Até **90%** dos pacientes desenvolvem acometimento pulmonar, sendo que, em cerca de 50% desses casos, a lesão do trato respiratório inferior está presente nas fases iniciais da doença. Infiltrados que decorrem de alveolite neutrofílica – e nódulos que representam vasculite granulomatosa, quase sempre cavitados – são típicos (**FIGURA 4**). Acompanham-se de tosse, dispneia, dor pleurítica e hemoptise, mas eventualmente podem ser assintomáticos, apenas evidenciados por exames de imagem. As estenoses brônquicas (por edema inflamatório, na doença ativa, ou retração cicatricial, nas sequelas) induzem a formação de atelectasia.

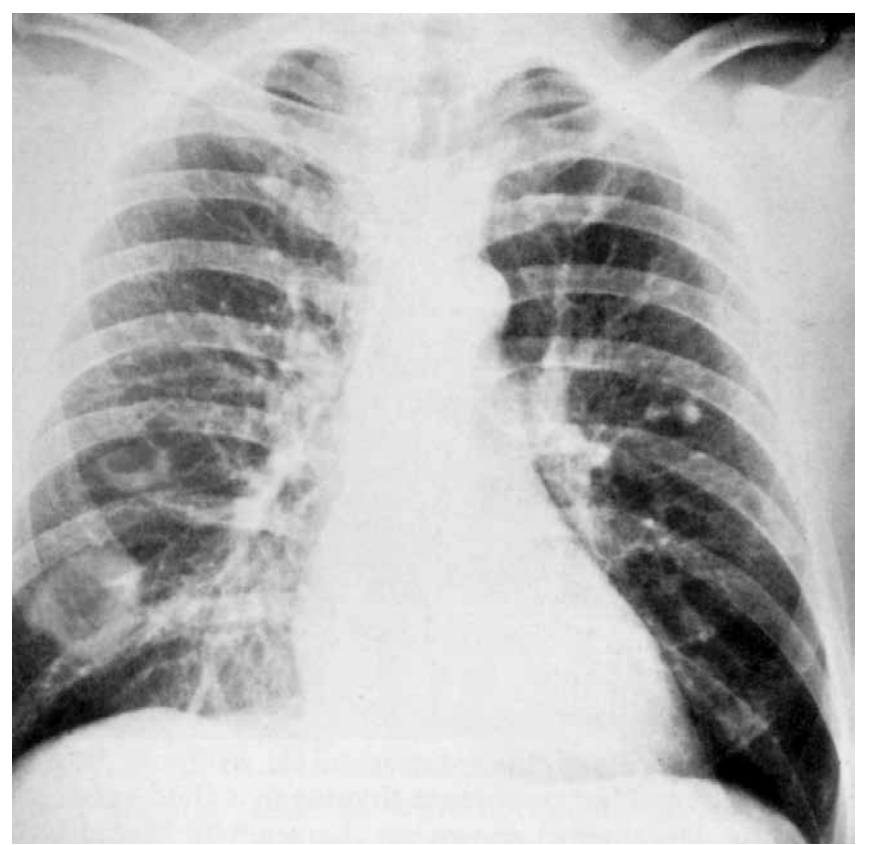


Fig. 4: Acometimento pulmonar clássico na granulomatose de Wegener: infiltrados e cavitações.

Rins

Os rins são envolvidos em quase **80%** dos casos, frequentemente após o surgimento dos sintomas respiratórios... Tipicamente ocorre uma glomerulonefrite proliferativa focal e segmentar, com necrose fibrinoide (**FIGURA 5**), que costuma evoluir com um padrão rapidamente progressivo (formação de crescentes) e doença renal em fase terminal, caso não seja tratada a tempo. Os achados são proteinúria, hematúria, cilindros hemáticos e azotemia, sendo a falência renal a principal responsável pela mortalidade da doença! Pode haver também vasculite das artérias renais e nefrite intersticial.

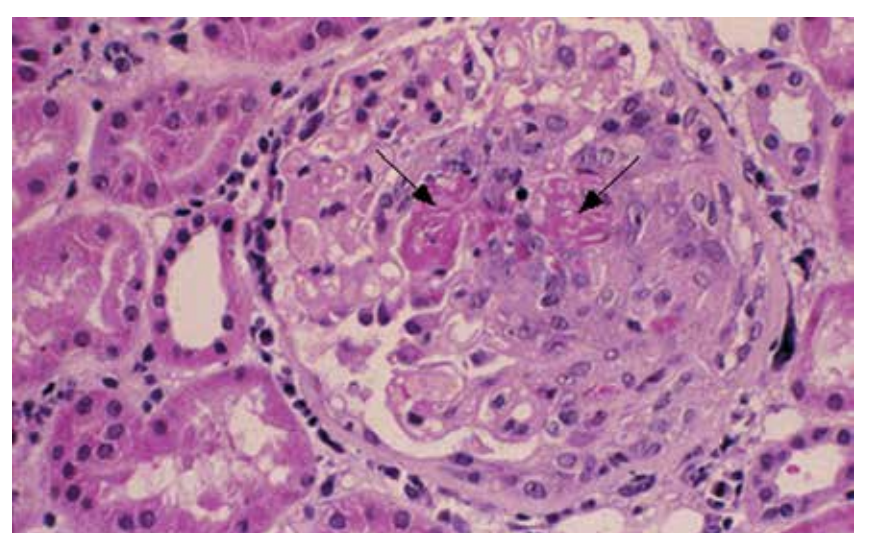


Fig. 5: Lesão glomerular necrosante (setas) na granulomatose de Wegener – GN proliferativa focal e segmentar.

Olhos

O comprometimento ocular é comum (cerca de **50%** dos casos) e extremamente variável,

com conjuntivite, *ceratite ulcerativa periférica*, episclerite, esclerite, uveíte, neurite óptica e uma forma típica de inflamação fibrogranulomatosa retrorbital, originando um quadro de *pseudotumor da órbita*, com exoftalmia dolorosa (**FIGURA 6**).



Fig. 6: Pseudotumor da órbita, com exoftalmia dolorosa.

Pele

Lesões cutâneas afetam metade dos pacientes, sendo mais comum a púrpura palpável nos membros inferiores. Também ocorrem pápulas, vesículas, nódulos subcutâneos (semelhantes aos *nódulos reumatoides*), ulcerações e, até mesmo, pioderma gangrenoso.

Sistema musculoesquelético

O sistema musculoesquelético é envolvido em mais da metade dos pacientes em algum momento da doença. Mialgias e artralguas são comuns. Artrite franca é mais rara, podendo se desenvolver em vários padrões, mas não resulta em deformidades.

Outros

Em um quarto dos casos ocorrem manifestações neurológicas, sendo a mais comum a meningite asséptica (segundo o *Cecil*) ou a mononeurite múltipla (segundo o *Kelley*)... Podem ocorrer ainda polineuropatia e disfunção de pares cranianos! O acometimento cardíaco é incomum (< 10%), em geral na forma de uma pericardite ou, mais raramente, vasculite coronariana e cardiomiopatia. Envolvimento das glândulas parótidas, trato gastrointestinal, mamas, próstata e testículos são raríssimos.

Enquanto a doença está em atividade, a maioria dos pacientes se queixa de sintomas inespecíficos como mal-estar, fraqueza, anorexia e perda ponderal. A febre também ocorre, porém, costuma refletir infecção secundária nos tecidos necróticos das vias aéreas superiores; sendo, portanto, mandatório investigar essa possibilidade antes de atribuí-la à vasculite propriamente dita!!!

Por fim, um dado novo na literatura: recentemente foi demonstrado que os portadores de GW apresentam um risco inesperadamente aumentado de **Tromboembolismo Venoso (TVP/TEP)**. Inclusive, esse risco chega a ser 7x maior que o dos pacientes lúpicos e portadores de artrite reumatoide (os quais já possuem risco bem

acima da população geral)! Não há nenhuma recomendação para anticoagular profilaticamente esses doentes, porém, devemos ficar ainda mais atentos à possibilidade de TEP no diagnóstico diferencial das queixas pulmonares... Um grande complicador do TEP na GW é a ocorrência de hemorragia alveolar (hemoptise), que contraindica o emprego de anticoagulantes e agentes fibrinolíticos (muitas vezes sobrando apenas o *filtro de veia cava*).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da granulomatose de Wegener se baseia no quadro clínico estereotipado e no achado histológico típico de **vasculite necrosante granulomatosa**, complementados por dados de laboratório e radiologia.

A maioria das manifestações laboratoriais é inespecífica, sendo comuns anemia normocítica normocrômica, leucocitose e trombocitose moderadas, hipergamaglobulinemia (com predomínio de IgA) e fator reumatoide positivo (em até 50%). A Velocidade de Hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa costumam estar elevadas, e podem ser úteis como **marcadores de atividade da doença**.

Os exames de imagem dos seios da face, tórax e, em alguns casos, das órbitas, são importantes, assim como o exame de urina. A biópsia das lesões do trato respiratório superior é fácil de ser realizada, mas costuma revelar apenas lesões granulomatosas, sendo a vasculite observada em 1/3 dos casos. A **biópsia pulmonar a céu aberto é o método de maior sensibilidade para detectar a vasculite (granulomatosa e necrosante)**. A biópsia renal dos pacientes com injúria renal aguda revela glomerulonefrite crescêntica paucimune, quase sempre sem granulomas no parênquima. A lesão renal da GW representa um quadro típico de GNRP ANCA-positivo.

ANCA: diante da tríade clássica de acometimento das vias aéreas superiores, pulmões e rins, a sensibilidade do ANCA para GW pode chegar a 97%. O padrão mais comum é o c-ANCA, mas o p-ANCA também pode ser encontrado numa minoria dos casos (lembre-se que os dois nunca ocorrem juntos). Por outro lado, a ausência de ANCA positivo não descarta GW, já que a sensibilidade cai para 60-70% nos casos de doença oligossintomática ou inativa... Conforme dissemos no início do capítulo, nos dias de hoje é imprescindível a confirmação de um ANCA positivo através da mensuração direta dos anticorpos antiproteinase 3 (no caso do c-ANCA) e antimieloperoxidase (no caso do p-ANCA). Algumas doenças infecciosas e neoplásicas podem mimetizar a granulomatose de Wegener, inclusive cursando com ANCA falso-positivo na pesquisa por imunofluorescência (antiproteinase 3 e antimieloperoxidase negativos)... Um antiproteinase 3 positivo é achado altamente específico para GW, mas não é obrigatório para o diagnóstico. **Assim, podemos dizer que uma síndrome vasculítica c-ANCA positivo (ou antiproteinase 3 positivo) é granulomatose de**

Wegener até que se prove o contrário! A “prova” é feita pela conjunção de dados clínicos com o aspecto histopatológico característico (biópsia cutânea ou pulmonar).

Infelizmente, o padrão c-ANCA, visto pela imunofluorescência, e seu autoanticorpo correlato, o antiproteinase 3, não se mostraram úteis no acompanhamento da atividade de doença ou previsão de recidivas! Sabemos que os portadores nasais de *S. aureus* tendem a apresentar maior incidência de recidivas da GW, porém, não existem evidências de que a erradicação desta bactéria da cavidade nasal exerça qualquer efeito preventivo...

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial deve incluir doenças que causam lesões destrutivas na região central da face, como neoplasias (em geral linfoproliferativas), infecções micobacterianas e fúngicas, leishmaniose mucocutânea, o “granuloma da linha média” e a “granulomatose linfomatoide” (esta última uma doença dos linfócitos B relacionada à infecção pelo vírus Epstein-Barr). Uma característica muito importante que, quando presente, fala a favor de qualquer um desses diagnósticos (em vez da granulomatose de Wegener) é a destruição completa da pele facial!!! A GW geralmente não faz isso...

Também é importante considerar outras causas de síndrome “pulmão-rim”, como leptospirose, Goodpasture, LES e outras vasculites necrosantes sistêmicas ANCA-positivo: poliangeíte microscópica e Churg-Strauss.

SAIBA MAIS

Wegener versus uso de cocaína

No diagnóstico diferencial das lesões destrutivas do trato respiratório superior, é muito importante sempre considerar a hipótese de uso de cocaína inalatória (o espasmo vascular local induzido por esta droga é capaz de promover isquemia da mucosa nasofaríngea e necrose). Inclusive, um grande fator de confusão é a presença de ANCA falso-positivo na imunofluorescência (comumente de padrão “p-ANCA”)!!! O autoantígeno nesses casos é a elastase neutrofílica, e não a mieloperoxidase...

T RATAMENTO

Até meados do século XX, a doença era universalmente letal dentro de poucos meses após o início do acometimento renal... Hoje, felizmente, existem esquemas terapêuticos bastante eficazes, baseados na imunossupressão agressiva. O tratamento de escolha ainda é a combinação de **ciclofosfamida**, na dose de 2 mg/kg/dia, com **prednisona**, na dose de 1 mg/kg/dia. Esse esquema leva à melhora significativa em mais de 90% dos casos, sendo que em 75% ocorre remissão completa. Com o tratamento adequado, a sobrevida em dez anos gira em torno de 90%!!! A dose de ciclofosfamida deve ser ajustada de modo a manter

a contagem leucocitária em torno de 3.000 cel/microL (o que dá cerca de 1.500 neutrófilos/microL), reduzindo-se, assim, o risco de infecções bacterianas graves. Lembre-se que os usuários de terapia imunossupressora combinada (citotóxico + corticoide) devem fazer profilaxia contra a pneumocistose (SMX-TMP 3x semana).

Após a remissão, a prednisona é gradualmente reduzida ou passada para dias alternados, até sua suspensão, em 6-9 meses. A ciclofosfamida é mantida por 3-6 meses após a remissão clínica e, então, trocada por uma droga menos tóxica. A **azatioprina** e o **metotrexate** são alternativas equivalentes para a manutenção da remissão pós-ciclofosfamida, devendo ser usados, na ausência de toxicidade, por um mínimo de **dois** anos, com posterior desmame em 6-12 meses. Uma alternativa em pacientes que não toleram ambas as drogas seria o **mofetil micofenolato**, utilizado do mesmo modo.

Recentemente foi proposto que formas graves da doença também podem ser inicialmente abordadas com a combinação de **prednisona + rituximab**. O rituximab (*Mabthera*) é um anticorpo monoclonal anti-CD20, um agente que “depleta” linfócitos B. A indução da remissão com este esquema se mostrou *não inferior* à tradicional dupla corticoide + ciclofosfamida... O rituximab é menos tóxico do que a ciclofosfamida, porém, não é isento de efeitos colaterais: infecções oportunistas (como a reativação do vírus JC no SNC, causando a síndrome de *leucoencefalopatia multifocal progressiva*) também representam um sério risco para os usuários dessa droga...

Em casos não graves, sem ameaça a órgãos nobres como rim ou pulmão (ex.: doença exclusiva nas vias aéreas superiores), podemos induzir a remissão **metotrexate**, administrando-o semanalmente na dose oral de 15-25 mg, em conjunto com prednisona em dose imunossupressora (1 mg/kg/dia). Lembre-se que a toxicidade do metotrexate pode ser reduzida pela administração de **ácido fólico** (1 mg/dia) ou **ácido folínico** (5 a 10 mg 1x semana), sempre 24h após a dose de metotrexate!

SAIBA MAIS

Ciclofosfamida VO diária versus Ciclofosfamida IV mensal

Sabemos que os pulsos mensais de ciclofosfamida são tão eficazes quanto o uso oral diário, porém, se associam a menos efeitos colaterais. Ora, então por que se recomenda tratar a lesão renal grave da granulomatose de Wegener com ciclofosfamida oral diária, em vez de pulsoterapia mensal??? Esse assunto ainda não está completamente definido na literatura, mas diversos autores referem uma maior incidência de RECIDIVA do Wegener quando a ciclofosfamida é feita em pulsos mensais! O próprio Harrison enfatiza este ponto, afirmando que o tratamento deve ser feito com ciclofosfamida oral diária, mesmo à custa de uma maior incidência de efeitos adversos! Os principais paraefeitos da “ciclo” são: (1) cistite hemorrágica – 30%; (2) câncer de bexiga – 6%; (3) mielodisplasia – 2%; e (4) infertilidade permanente em um grande número de indivíduos, tanto homens quanto mulheres...

Medicamentos “biológicos”, como os agentes anti-TNF alfa, não mostraram qualquer benefício em ensaios clínicos randomizados para o controle da GW... Evidências preliminares sugerem que o *sulfametoxazol + trimetoprim* pode ser útil na prevenção de recidivas da doença restrita à via aérea superior, ainda que não exerça qualquer efeito na doença pulmonar ou renal.

Cerca de 50% das remissões são seguidas por uma ou mais recidivas nos cinco anos subsequentes; recidivas essas que também costumam responder ao tratamento. Vale dizer que a literatura moderna tem sugerido que a dupla “corticoide + rituximab” seria mais eficaz do que “corticoide + ciclofosfamida” para o controle das recaídas... É comum a permanência de sequelas irreversíveis nos pacientes que obtêm o controle da doença, como disfunção renal crônica, *deficits* visuais ou auditivos, estenose de traqueia, sinusite crônica (obstrução dos óstios sinusais) e deformidades faciais (ex.: nariz em sela). *O tratamento imunossupressor não mais influi na evolução desses casos!*

Na doença fulminante, com ameaça imediata à função orgânica e à própria vida (ex.: GNRP, hemorragia alveolar), utiliza-se a estratégia da *pulsoterapia* com metilprednisolona (associada à ciclofosfamida oral diária ou ao rituximab intravenoso), para uma indução mais rápida da imunossupressão. A *plasmaferese* é indicada nos casos de GN rapidamente progressiva e síndrome urêmica, onde há necessidade de diálise. O mesmo procedimento vale para os casos associados aos anticorpos Antimembrana Basal Glomerular (MBG).

POLIARTERITE NODOSA CLÁSSICA E POLIANGEÍTE MICROSCÓPICA

A poliarterite nodosa clássica é uma vasculite necrosante sistêmica que acomete **artérias de médio e pequeno calibre**. A poliangeíte microscópica há bem pouco tempo ainda era confundida com a poliarterite nodosa, devido à grande semelhança quanto ao quadro clínico, evolução e prognóstico, e ao tratamento, que é idêntico.

O termo “Poliarterite Nodosa” teve origem nas observações de autópsias dos primeiros casos relatados da doença no início do século: as artérias de médio calibre dos tecidos acometidos apresentavam “nódulos de inflamação”, que eventualmente podiam ser vistos e palpados sob a pele.

A “*Chapel Hill Consensus Conference*” propôs uma diferenciação definitiva entre as duas doenças. Segundo seus critérios, a poliarterite nodosa clássica **não envolve arteríolas, capilares ou vênulas, não causando glomerulonefrite nem capilarite pulmonar (hemorragia alveolar)**. Curiosamente, conforme será visto adiante, a PAN clássica pode afetar qualquer vaso de médio calibre do corpo, exceto as artérias do leito pulmonar...

Já a poliangeíte microscópica foi caracterizada como uma vasculite necrosante pauci-imune **associada aos ANCA**, acometendo predominantemente arteríolas, capilares e vênulas, produzindo com frequência glomerulonefrite e capilarite pulmonar, embora também afete pequenas e médias artérias.

Existem duas entidades distintas: (1) Poliarterite Nodosa clássica ou **PAN clássica** e (2) Poliangeíte microscópica ou Poliarterite Nodosa microscópica, ou ainda, **PAN microscópica**. A PAN clássica é uma doença apenas de artérias de médio e pequeno calibre, poupando a microvasculatura, enquanto a PAN microscópica é uma vasculite que acomete tanto a microvasculatura (glomérulos, capilares pulmonares, vênulas cutâneas) quanto as artérias de médio e pequeno calibre.

Ambas são doenças de etiologia desconhecida, mas de natureza claramente imunológica. A idade média de início é de **40-60 anos**, embora sejam envolvidas todas as faixas etárias, incluindo a pediátrica. São acometidas todas as raças, com uma relação entre homens e mulheres de **2:1**.

Cerca de **30%** dos indivíduos com PAN clássica apresentam sorologia positiva para **HBsAg**, geralmente associada a sinais de replicação viral, como HBeAg positivo e DNA viral positivo.

Algumas condições, como a **artrite reumatoide**, o **LES**, a síndrome de Sjögren, a *leucemia de células pilosas* e as síndromes mielodisplásicas podem apresentar um quadro de vasculite que recebe a denominação de “poliarterite nodosa secundária”, por ter manifestações indiferenciáveis da forma primária da doença.



MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS POLIARTERITE NODOSA CLÁSSICA

- 1- *Sintomas constitucionais: perda ponderal, febre, mialgias, poliartralgia.*
- 2- *Mononeurite múltipla ou polineuropatia.*
- 3- *Lesões cutâneas: livedo reticular, úlceras, púrpuras, nódulos subcutâneos, necrose digital.*
- 4- *Vasculite renal (interlobares): hipertensão renovascular, falência renal progressiva.*
- 5- *Vasculite mesentérica: dor abdominal.*
- 6- *Dor testicular (orquite).*
- 7- *Vasculite coronariana (raro).*

Há um espectro de gravidade que varia desde uma doença leve e limitada até formas multissistêmicas progressivas que afetam diversos órgãos, muitas vezes assumindo uma evolução fulminante.

Tipicamente o paciente apresenta sintomas gerais como febre, cansaço e perda ponderal. Lesões cutâneas, encontradas em **43%** dos pacientes, podem incluir púrpura palpável, infartos digitais (**FIGURA 7**), extensas úlceras, nódulos subcutâneos e livedo reticular. São muito comuns, principalmente nas fases iniciais da doença, mialgias e artralgias, em alguns casos assemelhando-se à polimialgia reumática (ver adiante). Pode haver ainda uma poliartrite migratória (assimétrica) envolvendo grandes articulações.

O sistema nervoso periférico é acometido com frequência (50% dos casos), podendo ocorrer **mononeurite múltipla**, mononeurite simples ou mesmo polineuropatia simétrica distal. O sistema nervoso central é envolvido em **20%** dos casos, podendo haver cefaleias, convulsões ou acidentes vasculares.

MONONEUROPATIA MÚLTIPLA OU “MONONEURITE MULTIPLEX”:

Define uma síndrome caracterizada pelo acometimento assincrônico e assimétrico dos nervos periféricos, por lesão isquêmica dos vasa nervorum. O paciente evolui, por exemplo, com neuropatia da mão esquerda que, após semanas ou meses, se associa a uma neuropatia do pé direito e, em seguida, do pé esquerdo ou mão direita... A neuropatia geralmente é do tipo sensitivo-motora, apresentando-se com parestesias, hipoestesia e perda da força muscular (mão caída – nervo radial, mão em garra – nervo ulnar, mão do pregador – nervo mediano, pé caído – nervo tibial, etc.). Em suas fases “terminais”, a síndrome evolui para um quadro clínico indistinguível da polineuropatia periférica simétrica... A causa mais comum de mononeuropatia múltipla é o diabetes mellitus, estando as vasculites em segundo lugar. Desse modo, o encontro de mononeuropatia múltipla em um paciente não diabético indica quase sempre uma vasculite sistêmica necrosante, principalmente a poliarterite nodosa!!!

Em **60%** dos casos de poliarterite nodosa ocorre vasculite das artérias renais e suas divisões (especialmente as artérias interlobares), resultando com frequência em **infartos renais**, hipertensão renovascular (que pode vir a ser maligna) e insuficiência renal progressiva. Não

há glomerulite, portanto, o sedimento urinário é inocente, a não ser por discreta proteinúria e, eventualmente, hematuria. A glomerulite (sedimento urinário “ativo”) é uma manifestação típica da PAN microscópica... Todavia, como o paciente costuma se tornar gravemente hipertenso por um mecanismo “renovascular” (arterite obliterativa das interlobares), é comum o encontro de glomerulopatia (ex.: GESF), bem como outras formas de lesão microvascular relacionadas à hipertensão arterial sistêmica.

O trato gastrointestinal é acometido em **44%** dos casos, em decorrência de vasculite no território mesentérico. O sintoma mais comum é a **dor abdominal** mesogástrica intermitente ou pós-prandial (angina mesentérica). A perda ponderal que naturalmente acompanha os estados inflamatórios crônicos pode ser acentuada, no caso da poliarterite nodosa, pelo medo de se alimentar... Outras complicações são: distensão abdominal, diarreia (com ou sem sangue), melena, náuseas e vômitos, elevação das enzimas hepáticas e, de maior gravidade, perfuração intestinal. A trombose mesentérica aguda leva ao infarto intestinal, com alta letalidade se não tratado precocemente. Também são descritos infartos hepáticos e do pâncreas!

O envolvimento cardíaco afeta até 36% dos pacientes, e pode haver pericardite, isquemia miocárdica e insuficiência cardíaca congestiva. A vasculite coronariana promove infarto agudo do miocárdio, complicação descrita em **10%** dos pacientes. **As artérias pulmonares não são afetadas na PAN clássica**, e os pulmões raramente são sede de manifestações clínicas pelo acometimento das artérias brônquicas (estas últimas podem ser afetadas pela PAN)!!! Não se sabe por que motivo somente as artérias pulmonares são poupadas...

A vasculite gonadal (testicular ou ovariana) complica **25%** dos casos de PAN clássica, manifestando-se principalmente no sexo masculino como dor testicular (orquite, epididimite).

Ocasionalmente, artérias dos músculos esqueléticos são afetadas, o que causa dores isquêmicas localizadas e claudicações. Pode haver ainda acometimento das artérias temporais, olhos, bexiga e vias urinárias...



Fig. 7: Vasculite cutânea com infarto de dígitos na PAN.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS POLIANGEÍTE MICROSCÓPICA

- 1- *Sintomas constitucionais: perda ponderal, febre, mialgias, poliartralgia.*
- 2- *Glomerulite focal e segmentar necrosante, crescentes, GN rapidamente progressiva.*
- 3- *Capilarite pulmonar: infiltrado, hemorragia alveolar (hemoptise), síndrome pulmão-rim.*
- 4- *Mononeurite múltipla.*
- 5- *Lesões cutâneas: livedo reticular, púrpuras, úlceras, nódulos subcutâneos, necrose digital.*

A PAN microscópica geralmente manifesta-se com sintomas constitucionais, vasculite cutânea (púrpura palpável) e a “síndrome pulmão-rim” (hemorragia alveolar + GN rapidamente progressiva). Logo, apesar de poder afetar vasos de pequeno e médio calibre (como a PAN clássica), a PAN microscópica “prefere” se manifestar na microvasculatura... A doença costuma aparecer entre **50-60 anos**, e o sexo masculino é um pouco mais afetado que o feminino.

A glomerulite é semelhante à encontrada na granulomatose de Wegener: crescêntica e pauci-imune (ANCA positiva), com evolução rapidamente progressiva. Ocorre em até 80% dos casos. O grande marco diferencial entre a PAN microscópica e a granulomatose de Wegener é que no primeiro caso não se observam granulomas no exame histopatológico, ao passo que esta alteração quase sempre é vista na GW (ex.: pele, pulmão, mucosa respiratória). Entretanto, vale uma observação importante: o único local onde a GW não cursa com granulomas na biópsia é o rim! Assim, numa biópsia renal a lesão glomerular costuma ser idêntica entre a PAN microscópica e a GW...

O comprometimento pulmonar é menos comum, ocorrendo em cerca de 12% dos casos, com capilarite e hemoptise (hemorragia alveolar), um quadro semelhante ao da síndrome de Goodpasture. Nódulos e cavitações raramente podem ser encontrados.

Muitos pacientes com PAN microscópica também apresentam complicações típicas da PAN clássica (ex.: mononeurite múltipla, isquemia/infarto enteromesentérico, envolvimento cardíaco e cutâneo), decorrentes de vasculite necrosante nas artérias de médio e pequeno calibre.

DIAGNÓSTICO

Os achados laboratoriais inespecíficos incluem elevação da Velocidade de Hemossedimentação (VHS) e da proteína C reativa, anemia normocítica normocrômica (“anemia de doença crônica”), **leucocitose neutrofílica** entre 20.000-40.000/mm³, **trombocitose**, hipoalbuminemia leve e hipergamaglobulinemia. O fator reumatoide é encontrado com maior frequência que o fator anti-nuclear. Na PAN microscópica, o sedimento urinário pode revelar cilindros hemáticos e dismor-

fismo eritrocitário, que fazem o diagnóstico de glomerulonefrite. Proteinúria e elevação das esórias nitrogenadas são vistas em ambas as formas de PAN... A associação da poliarterite nodosa com o HBsAg já foi citada. O diagnóstico da PAN clássica é confirmado pelos critérios da **Tabela 4**.

Tab. 4 : Para o diagnóstico de PAN, devem estar presentes pelo menos três destes dez critérios (segundo o American College of Rheumatology):

CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO (DIAGNÓSTICO) DE PAN
1- Perda de peso de mais de 4 kg
2- Livedo reticular
3- Dor ou hipersensibilidade testicular
4- Mialgias, fraqueza (excluindo as cinturas escapular e pélvica)
5- Mononeuropatia ou polineuropatia
6- Hipertensão arterial diastólica > 90 mmHg de início recente
7- Ureia > 80 mg/dl ou creatinina > 1,5 mg/dl
8- Presença de marcadores sorológicos de infecção ativa pelo vírus da hepatite B
9- Aneurismas ou oclusões de artérias viscerais à arteriografia
10- Biópsia de artéria de pequeno/médio calibre contendo neutrófilos

Tecidos e órgãos afetados, se acessíveis à **biópsia** (pele, subcutâneo, nervo sural, músculo esquelético, testículo), podem revelar uma vasculite neutrofílica com necrose fibrinoide, sem granulomas e, no caso da poliangeíte microscópica, uma glomerulonefrite necrosante focal e segmentar pauci-imune, com a presença de crescentes celulares e/ou capilarite pulmonar.

Quase todos os pacientes com poliangeíte microscópica têm ANCA positivo, geralmente o padrão **p-ANCA**. O **c-ANCA** é encontrado em 30% dos casos. Na poliarterite nodosa clássica, a positividade do ANCA é baixa.

A **angiografia dos vasos celíacos, mesentéricos e renais** é frequentemente alterada na poliarterite nodosa clássica, evidenciando estenoses e dilatações (múltiplos aneurismas) – **FIGURA 8**, sendo, portanto, um importante critério diagnóstico nesta última... Esse é o exame de escolha nos casos suspeitos que não apresentam acometimento clinicamente evidente de tecidos biopsiados com facilidade.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As primeiras condições a serem excluídas, com base nos aspectos clínicos e exames complementares, são as outras vasculites necrosantes sistêmicas, como a granulomatose de Wegener e a síndrome de Churg-Straus, as causas de pseudovasculite (**Tabela 2**) e as doenças associadas à poliarterite nodosa secundária.

Deve-se fazer a ressalva que a distinção com as formas graves de vasculite, como a granulomatose de Wegener não é essencial para o tratamento, o qual é semelhante e deve ser iniciado de imediato.

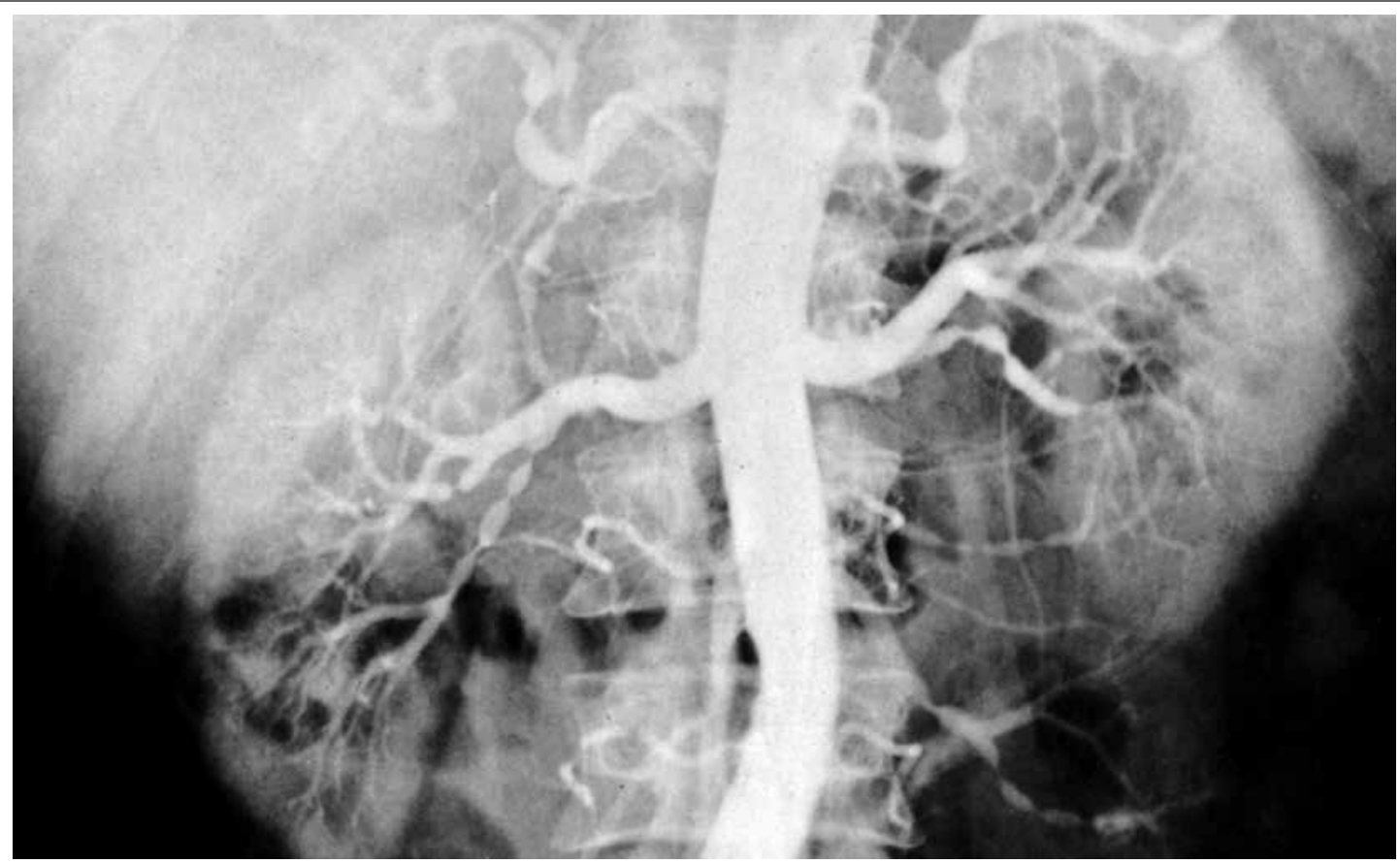


Fig. 8: Acometimento renal da PAN – estenoses e dilatações evidentes.

TRATAMENTO

Se não forem tratadas, a poliarterite nodosa e a poliangeíte microscópica apresentam uma sobrevida de menos de 15% em cinco anos. Assim sendo, costumam ser empregados esquemas agressivos com **prednisona + ciclofosfamida** que, como assinalado acima, seguem o protocolo já descrito para granulomatose de Wegener. No caso da poliangeíte microscópica, também tem sido aceito o uso combinado de **prednisona + rituximab**.

Há autores que defendem a utilização da **pulsoterapia** com corticosteroides (metilprednisolona) nos casos de evolução fulminante, como forma de atingir mais prontamente o controle da doença e diminuir a toxicidade final. A **plasmaferese** está indicada nos casos de GN rapidamente progressiva com síndrome urêmica e necessidade de diálise.

Também há quem recomende um esquema apenas com a prednisona, na dose de 60 mg/dia, para as formas limitadas da doença que não comprometam órgãos viscerais... Em tais casos, a grande maioria dos pacientes alcança a remissão apenas com esse tratamento.

A mortalidade é maior no primeiro ano, resultando da gravidade da doença, da toxicidade do tratamento ou de infecções superpostas, tendo um pior prognóstico os indivíduos com mais de 65 anos de idade e os que apresentam insuficiência renal. A chance de recidiva chega a 25% na poliangeíte microscópica, porém, gira em torno de 10% na poliarterite nodosa clássica. Geralmente há boa resposta à reinstituição da terapêutica em ambos os casos. Alguns pacientes necessitam de corticosteroides indefinidamente, como manutenção, podendo ser empregada a azatioprina nesses casos com o intuito de “poupar” corticoides.

Outras terapias que estão sendo utilizadas em estudos são o metotrexate, a gamaglobulina venosa e diversos anticorpos monoclonais contra componentes pró-inflamatórios.

Na poliarterite nodosa associada à hepatite B crônica (HBsAg positivo), a abordagem se baseia no tratamento antiviral combinado

ao uso de corticoides e, nos casos graves ou refratários, plasmaferese.

SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

A síndrome de **Churg-Strauss**, que recebe também a denominação de **angeíte granulomatosa alérgica**, é uma vasculite necrosante sistêmica que acomete vasos de **médio e pequeno calibre**.

Não se conhecem sua etiologia e patogenia, mas tudo leva a crer que a doença seja causada por múltiplos fenômenos imunomediados. A notável coexistência de rinite/asma/eosinofilia/IgE elevada sugere reações de hipersensibilidade imediata. Já a **associação aos ANCA** levanta a possibilidade de participação desse autoanticorpo na gênese da doença, enquanto a característica presença dos granulomas pode estar relacionada ao fenômeno de hipersensibilidade tardia.

SAIBA MAIS

Churg-Strauss induzido pelo tratamento da asma

Existe correlação estatística comprovada entre a síndrome de Churg-Strauss e o uso de antagonistas de leucotrieno (ex: montelucaste), empregados no tratamento da asma... Porém, atualmente se acredita que NÃO haja uma relação verdadeiramente causal entre essas drogas e a doença!!! Parece que, pelo fato dos antagonistas de leucotrieno permitirem grandes reduções na dose de corticoide em alguns pacientes, ocorreria o “desmascaramento” de uma síndrome de Churg-Strauss subjacente, que então poderia se expressar de maneira mais robusta e completa (fase vasculítica – ver adiante)! Veremos que a síndrome de Churg-Strauss (ao contrário das demais vasculites ANCA positivas) responde muito bem à corticoterapia isolada, e por isso alguns doentes com asma grave relacionada à síndrome podem na verdade nunca receber o diagnóstico de vasculite, pois o próprio tratamento da asma grave com corticoide sistêmico acaba controlando a verdadeira doença de base...

Esta rara doença, que no passado foi intensamente confundida com a poliarterite nodosa, acomete mais homens que mulheres, numa

relação de **2:1**, e tem um pico de incidência entre **30-40 anos**.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- 1- *Sintomas constitucionais: febre, mialgias, artralgias.*
- 2- *Asma (geralmente grave).*
- 3- *Eosinofilia (> 1.000/mm³).*
- 4- *Sinusite, rinite, polipose nasal.*
- 5- *Mononeurite múltipla.*
- 6- *Infiltrado pulmonar eosinofílico, "migratório".*
- 7- *Miocardite eosinofílica (maior causa de óbito).*
- 8- *Gastroenterite eosinofílica: diarreia, dor abdominal.*
- 9- *Glomerulite focal e segmentar (geralmente branda!).*

A doença costuma ser dividida em três fases:

1. **Período prodrômico**, que pode durar muitos anos, consistindo de rinite alérgica, polipose nasal e *asma*;
2. **Fase eosinofílica**, caracterizada por *eosinofilia* sanguínea e tecidual, por exemplo: pneumonia eosinofílica e/ou gastroenterite eosinofílica;
3. **Fase vasculítica**, manifestada pela *vasculite sistêmica*, que surge em média três anos após o início da asma.

Essas fases se confundem em alguns casos, e a doença eosinofílica infiltrativa pode ter caráter recidivante. A asma precede a síndrome de Churg-Strauss em quase todos os casos, e o seu menor tempo de duração pré-vasculite indica um pior prognóstico. Com frequência, vai se tornando grave até o aparecimento da vasculite, quando, inesperadamente, costuma entrar em remissão. Além da asma, são comuns os sintomas de rinite e sinusite alérgicas, bem como a formação de pólipos nasais.

No início da doença, são comuns febre, mal-estar, anorexia e perda de peso. Muitas vezes também há mialgias, artralgias ou até artrites, que podem acometer qualquer articulação e podem ser migratórias. Em até **70%** dos casos

há lesões cutâneas, sendo mais comuns a púrpura palpável e, de forma bastante típica, nódulos subcutâneos, por vezes ulcerados.

O acometimento pulmonar se dá em **70%** dos pacientes, com infiltrados esparsos intersticiais ou alveolares transitórios, com frequência associados a nódulos sem cavitação e derrames pleurais (**FIGURA 9**).

Mononeurite múltipla e, por vezes, polineuropatia, são encontrados em até **70%** dos casos. O sistema nervoso central é quase sempre poupado.

A doença cardíaca é pouco comum (cerca de 14%), mas atualmente é a principal causa de morte na síndrome de Churg-Strauss!

Pode haver acometimento miocárdico, pericárdico ou coronariano. A forma mais comum de acometimento cardíaco da doença é a **miocardite** (cardiomiopatia), manifestando-se como insuficiência cardíaca congestiva e edema pulmonar.

O trato gastrointestinal é envolvido em 50% dos pacientes, manifestando-se por dor abdominal, diarreia, hemorragia e perfuração, em decorrência de uma gastroenterite eosinofílica.

O envolvimento renal atinge cerca de um terço dos casos e normalmente não compromete sua função de forma importante. São observados glomerulonefrite segmentar e focal, vasculite ou mesmo nefrite intersticial eosinofílica.

DIAGNÓSTICO

Anemia, leucocitose, trombocitose e aumento do VHS são comuns. A **eosinofilia** ocorre virtualmente em todos os casos, geralmente com mais de 1.000 eosinófilos/ml. Pode haver fator reumatoide positivo em baixos títulos. A IgE está elevada em 75% dos casos. Cerca de **50%** dos pacientes apresentam ANCA positivo, no padrão **p-ANCA** (lembre-se: devemos confirmar tal achado com a dosagem do *antimieloperoxidase*). As angiografias costumam ser normais.

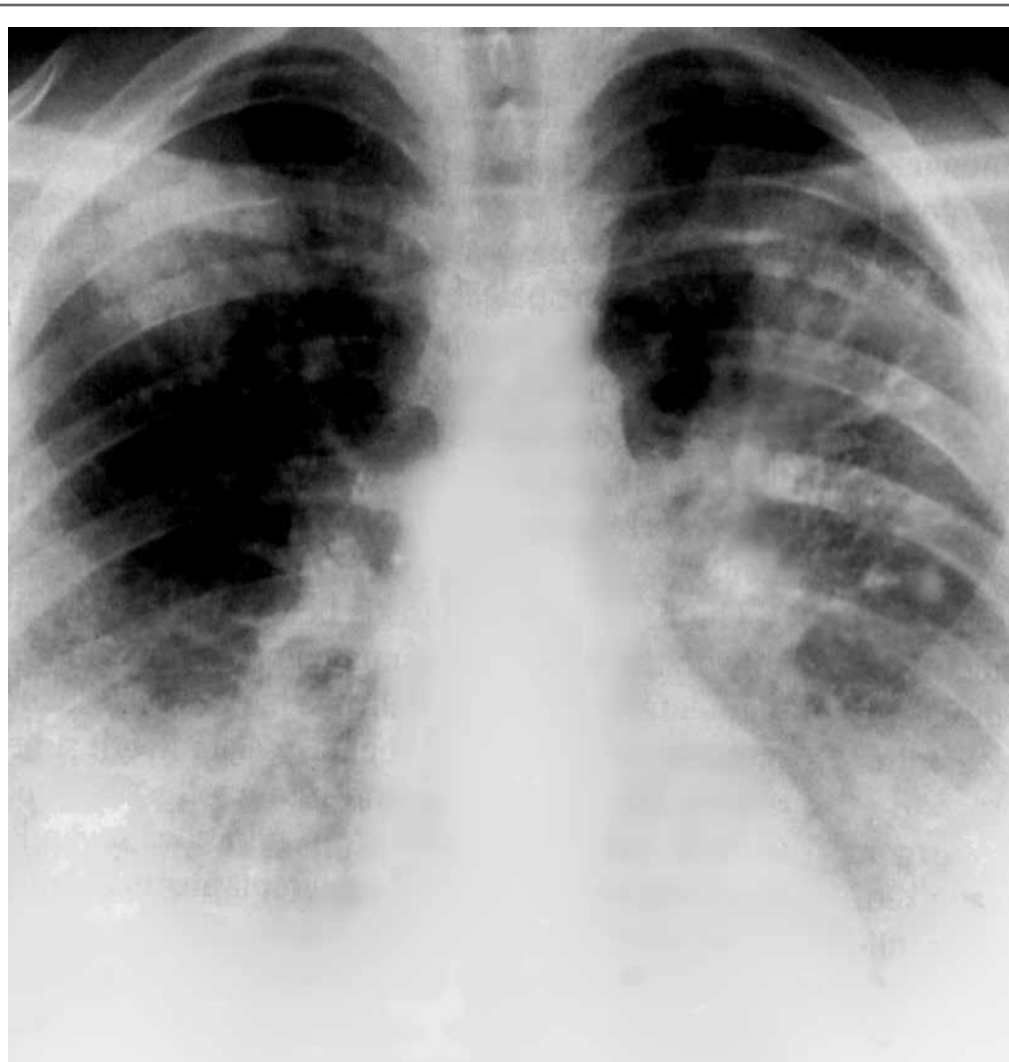


Fig. 9: Acometimento pulmonar na vasculite de Churg-Strauss.

A biópsia pode ser muito sugestiva da doença, virtualmente confirmando o diagnóstico diante do quadro clínico clássico, por exemplo: presença de vasculite necrosante associada à granulomas extravasculares com grande número de eosinófilos de permeio (infiltração eosinofílica, eventualmente o próprio “granuloma eosinofílico”), num doente com história de asma progressiva de início na vida adulta, associada à rinite alérgica, à polipose nasal e à vasculite cutânea, além de sinais e sintomas sistêmicos inespecíficos... Todavia, o critério histopatológico atualmente não é considerado obrigatório para o diagnóstico da síndrome, pois, apesar de bastante específico, é pouco sensível (a maioria dos doentes não apresenta os achados típicos nas primeiras biópsias). Os sítios preferenciais para biópsia são os pulmões e a pele. O diagnóstico pode ser auxiliado pelos critérios da **Tabela 5**.

Tab. 5: Na presença de pelo menos quatro destes seis critérios temos um diagnóstico de Churg-Strauss. Perceba como o diagnóstico é possível mesmo na ausência do critério histopatológico...

1- Asma.
2- Eosinofilia > 10%.
3- Mononeuropatia ou Polineuropatia.
4- Infiltrados Pulmonares Migratórios nas Radiografias.
5- Anormalidades dos Seios Paranasais.
6- Eosinófilos Extravasculares à Biópsia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dados clínicos, como a asma; laboratoriais, como a eosinofilia; e achados típicos na biópsia (eosinófilos extravasculares) excluem as outras vasculites sistêmicas. Do mesmo modo, a pneumonia eosinofílica crônica e a síndrome hipereosinofílica são afastadas pela clínica, a não associação à alergia e a ausência de vasculite ou granulomas.

TRATAMENTO

Quando não tratada, a doença apresenta uma sobrevida em cinco anos de apenas 25%. A terapia de escolha é a **prednisona**, na dose de 1 mg/kg/dia durante 2-3 meses. Na maioria dos casos, os imunossupressores citotóxicos NÃO são necessários!

Comumente a remissão completa é alcançada e, uma vez conseguida, as recaídas podem chegar a 25%. A monitorização da contagem de eosinófilos é útil no acompanhamento, pois em geral as recaídas são precedidas por seu aumento... A maioria dos autores considera que a síndrome de Churg-Strauss possui prognóstico geral bem melhor que o da poliarterite nodosa.

A ciclofosfamida pode ser adicionada quando houver falha do corticoide, bem como nos casos mais graves. Diante de um quadro grave, o tratamento preconizado deve ser similar aos já descritos para outras vasculites necrosantes. As mesmas considerações também são válidas quanto à utilização da pulsoterapia. Atualmente o **rituximab** (anticor-

po monoclonal anti-CD20) tem sido estudado em portadores de doença refratária ao uso de corticoide + imunossupressor.



ARTERITE TEMPORAL E POLIMIALGIA REUMÁTICA

A **Arterite Temporal**, também conhecida como arterite de células gigantes, arterite craniana e arterite granulomatosa, é a *vasculite sistêmica primária mais comum em adultos*, com uma prevalência de 2 casos a cada 1.000 pessoas da faixa etária acima de 50 anos. Esta vasculite acomete artérias de **grande e médio calibre**.

A **Polimialgia Reumática** é uma entidade ainda mais comum do que a arterite temporal: prevalência de 7 casos a cada 1.000 pessoas com mais de 50 anos. Esta síndrome se caracteriza por dor e rigidez da região cervical, cinturas escapular e pélvica, associada a sintomas constitucionais (perda ponderal, fadiga, febre) e marcadores de atividade inflamatória sistêmica (aumento do VHS, anemia de doença crônica e hipergamaglobulinemia).

Diversos autores acreditam que a polimialgia reumática faça parte do espectro clínico da arterite de células gigantes, já que está presente em **40-50%** dos pacientes acometidos por esta vasculite; porém, esta hipótese ainda não foi totalmente confirmada. A associação entre as duas condições é fortalecida por compartilharem os mesmos aspectos epidemiológicos.

A idade média de início é de **60-75 anos**, sendo extremamente raro o acometimento de indivíduos com menos de 40 anos. A relação entre homens e mulheres é de **1:2** (junto com a arterite de Takayasu, são as únicas vasculites que predominam em mulheres). Há um predomínio na raça **branca**, sendo a doença muito rara em negros...

A etiologia e a patogenia dessas condições são desconhecidas, mas parece que o processo de inflamação vascular é ocasionado por um antígeno (ainda não identificado), que se localiza na camada adventícia das artérias. Estudos onde se recuperaram linfócitos T CD4+ nos tecidos infiltrados mostraram que existe uma “expansão clonal restrita” dessas células; isto é, apenas alguns poucos linfócitos que reconhecem o mesmo antígeno sofreram proliferação, sugerindo que o processo provavelmente é direcionado contra tal antígeno específico. Sabemos também que existe agregação familiar na arterite de células gigantes, e nestes casos, se observa associação com o **HLA-DR4**.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Polimialgia Reumática

- 1- Sintomas constitucionais.
- 2- Dor e rigidez matinal na região cervical e cinturas escapular e pélvica.
- 3- Marcadores inflamatórios positivos.

Arterite Temporal

- 1- Sintomas constitucionais.
- 2- Cefaleia (geralmente domina o quadro).
- 3- Claudicação de mandíbula.
- 4- Polimialgia reumática.
- 5- Distúrbios visuais (pode evoluir para amaurose).
- 6- Acometimento do arco aórtico (claudicação de MMSS).

Embora o início possa ser abrupto, na maioria das vezes a sintomatologia é insidiosa, frequentemente evoluindo durante semanas ou meses até que se estabeleça o diagnóstico. Os sintomas constitucionais costumam estar presentes, como fadiga, anorexia, perda ponderal e febre baixa, sendo que a arterite de células gigantes é uma causa importante de febre de origem obscura ou perda ponderal inexplicada em indivíduos > 50 anos.

Polimialgia Reumática

O envolvimento musculoesquelético manifesta-se tipicamente por **dor e rigidez matinal** e pós-reposo, que são referidas pelos pacientes como sendo de localização muscular. O envolvimento é proximal e simétrico, incluindo a região cervical, as cinturas escapular e pélvica. Não há fraqueza muscular (apenas dor e rigidez). Esse quadro, na verdade, deve-se a uma discreta sinovite das grandes articulações (ombro e quadril). Por serem articulações revestidas por uma musculatura proeminente, no exame físico não se percebem os sinais de artrite. Já foi bem documentada a ocorrência de sinovite em articulações periféricas, ocorrendo em 15-75% dos casos. Os sintomas constitucionais devem estar presentes. Perda ponderal, fadiga e febre baixa são os mais referidos.

Arterite de Células Gigantes (Arterite Temporal)

Seu quadro clínico típico reflete a localização dos vasos mais acometidos, que são as artérias temporais superficiais, mandibulares, oftálmicas e ciliares posteriores.

A **cefaleia é a manifestação mais comum**, ocorrendo em 70% dos casos e usualmente surgindo precocemente no início da doença. Geralmente é unilateral, temporal ou fronto-temporo-occipital. Costuma ser exacerbada pelo frio, toque no escalpo e durante o período noturno. Por vezes desaparece mesmo com a doença em atividade.

Hipersensibilidade do couro cabeludo é comum, especialmente sobre as artérias temporais e occipitais, nas quais podem ser verificados

nódulos ou até infartos cutâneos. As artérias podem estar espessadas, nitidamente visíveis (**FIGURA 10**), apresentando ou não sinais flogísticos, e terem pulsação diminuída ou mesmo ausente.

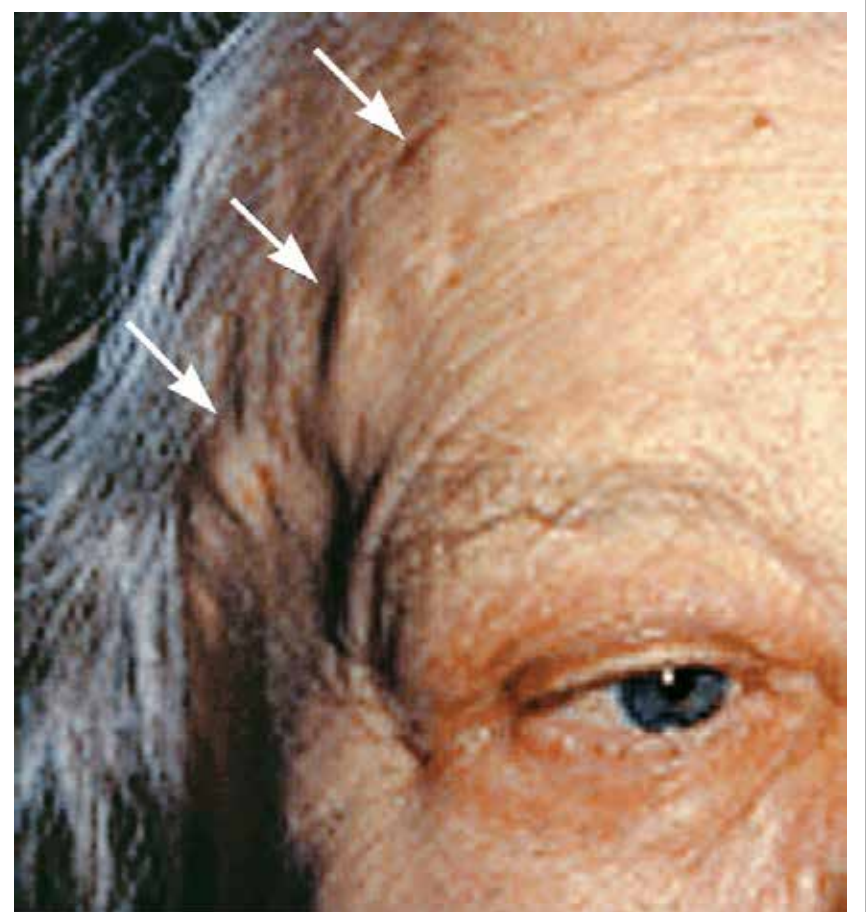


Fig. 10: Artérias temporais espessadas na arterite temporal.

Ocorre polimialgia reumática em **40%** dos casos de arterite de células gigantes, podendo preceder, acompanhar ou ter início após o surgimento da vasculite.

Uma manifestação típica é a claudicação envolvendo os músculos mastigatórios (**claudicação de mandíbula**), a língua e a musculatura da faringe. **Esse sintoma é quase patognômico de arterite temporal!!** Nos casos mais graves, pode haver trismo.

Distúrbios visuais foram descritos em 25-50% dos casos e constituem uma urgência médica. Resultam de lesão das artérias oftálmicas ou seus ramos ciliares posteriores (que irrigam o nervo óptico). Pode haver diminuição da acuidade visual, amaurose fugaz ou mesmo **perda**

visual completa e indolor, frequentemente irreversível. Em até 50% desses casos, o mesmo ocorrerá com a visão contralateral se não for iniciado o tratamento.

Pode ocorrer evidência clínica de acometimento do arco aórtico e seus grandes ramos (tal como na arterite de Takayasu) em **15%** dos pacientes, com o surgimento de sensibilidade no trajeto das artérias, sopros e claudicação dos membros superiores. A dilatação aneurismática da aorta pode levar à regurgitação valvar, além de predispor a dissecação aórtica. Já foram descritos infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e infartos localizados em outros órgãos, em consequência à arterite temporal.

O acometimento das artérias intracranianas é bastante raro e se manifesta por ataques isquêmicos transitórios ou acidentes vasculares encefálicos. O sistema nervoso periférico também é quase sempre poupado, mas pode surgir mononeurite múltipla ou polineuropatia.

DIAGNÓSTICO

Os achados laboratoriais frequentes são uma anemia normocítica normocrômica, leucemia normal e ocasional elevação discreta das plaquetas. **O VHS é tipicamente elevado e utilizado como marcador de atividade da doença.** Encontra-se quase sempre acima de 50 mm/h (normal: até 10 mm/h, para homens, e até 15 mm/h, para mulheres).

Podemos encontrar discreta elevação das enzimas hepáticas, principalmente da fosfatase alcalina, sem qualquer consequência clínica. Outro achado curioso que pode ser encontrado é o aumento de fatores do complemento.

A **biópsia da artéria temporal** é o exame padrão-ouro no diagnóstico da arterite de células gigantes, mostrando um infiltrado linfocítico com granulomas contendo células gigantes multinucleadas. Pela natureza focal das alterações histológicas, deve-se escolher um local com evidência clínica de acometimento! Um segmento de artéria com 3-5 cm deve ser coletado, e diversos cortes histológicos devem ser obtidos. A biópsia normal não exclui o diagnóstico, nem mesmo quando repetida do lado oposto. Se a biópsia não puder ser realizada prontamente, porém houver necessidade de tratamento imediato (ex: sintomas visuais, que demandam corticoterapia urgente), o diagnóstico não será prejudicado se o procedimento for feito nas próximas duas semanas.

A suspeita de polimialgia reumática não é considerada indicação para a biópsia da artéria temporal se não houver suspeita clínica de arterite. O seu diagnóstico depende de critérios clínicos (**Tabela 6**).

A biópsia muscular na polimialgia reumática é normal ou revela apenas alterações compatíveis com atrofia por desuso. Da mesma forma, a eletroneuromiografia é normal.

Tab. 6: Critérios diagnósticos para polimialgia reumática: todos necessários.

Idade superior a 50 anos.
Dor e rigidez matinal (maior que 30min) em pelo menos duas das seguintes regiões:
- Cervical;
- Cintura escapular;
- Cintura pélvica.
VHS maior que 40 na primeira hora.
Duração dos sintomas por um mês.
Nenhuma outra doença presente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A polimialgia reumática deve ser diferenciada de certas entidades. A fibromialgia caracteriza-se pelos **tender points** e não apresenta alterações laboratoriais. Na polimiosite há elevação das enzimas musculares e anormalidades na eletromiografia e na biópsia muscular.

Outras doenças que podem simular a polimialgia reumática são infecções crônicas, como a endocardite bacteriana subaguda, neoplasias malignas, infecções virais, hipotireoidismo e outras colagenoses.

As condições que geram confusão com a arterite de células gigantes são outras vasculites, especialmente a arterite de Takayasu, a amiloidose com comprometimento vascular e a arterosclerose predominante dos segmentos superiores com elevação da velocidade de hemossedimentação por outro motivo.

TRATAMENTO

A arterite temporal e a polimialgia reumática são entidades que apresentam uma **resposta dramática aos glicocorticoides**. A não melhora após 48-72h inclusive torna ambos os diagnósticos bastante improváveis!!!

Na arterite temporal, iniciam-se doses altas de **prednisona**, entre **60-80 mg/dia**. A remissão costuma ser rápida, tanto pela clínica quanto pela queda na velocidade de hemossedimentação, permitindo a redução gradual da dose da prednisona após o primeiro mês, chegando ao sexto mês em cerca de 10 mg/dia. A partir daí, mantêm-se baixas doses até completar dois anos de tratamento, quando este é então interrompido. Recaídas podem ocorrer com a diminuição muito rápida do glicocorticoide, exigindo novo aumento da dose. São mais comuns no primeiro ano, mas podem ocorrer após encerrado o tratamento.

Nos casos em que doses de manutenção de corticoide relativamente altas se fazem necessárias, podem ser tentados a azatioprina ou o metotrexato como alternativas “poupadoras de corticoide”, sendo os resultados dos estudos disponíveis bastante variados, porém, em nenhum deles se demonstrou grande benefício... Infelizmente, esses pacientes em geral “não escapam” de doses cumulativas elevadas de corticoide, e em até 65% dos casos se observam

comorbidades secundárias a seus paraefeitos (infecções, diabetes, osteoporose, osteonecrose, distúrbios metabólicos e psiquiátricos). Lembre-se que diversas medidas para reduzir o impacto dos glicocorticoides devem acompanhar seu uso crônico: reposição de cálcio (1.500 mg/dia), vitamina D (800 UI/dia) e bisfosfonados em doses profiláticas (ex.: alendronato 35 mg/dia)...

Também devemos associar **AAS em baixas doses** (ex.: 100 mg/dia) nos pacientes com arterite temporal! Essa conduta reduz a incidência de complicações isquêmicas relacionadas à doença (ex.: lesão do nervo óptico, AVC, IAM). Portadores de complicações urgentes, como *amaurose fugaz*, devem receber corticoides em doses elevadas, empregando-se, de preferência, a estratégia da **pulsoterapia** (metilprednisolona IV 1 g/dia por três dias).

A polimialgia reumática responde dramaticamente a baixas doses de **prednisona**, como **10-20 mg/dia**, em uma ou duas tomadas, havendo melhora significativa já nas primeiras 24 horas. A prednisona é gradualmente reduzida, após o controle inicial, sendo inteiramente retirada em um ou dois anos. Alguns pacientes serão incapazes de interromper o uso da prednisona, e doses equivalentes a 2-3 mg/dia poderão ser continuadas indefinidamente, o que parece ser seguro. O metotrexate também pode ajudar a “desmamar” o corticoide em alguns casos.

ARTERITE DE TAKAYASU

A arterite de Takayasu, também conhecida como **síndrome do arco aórtico** e “**doença sem pulso**”, é uma vasculite que se caracteriza pelo acometimento preferencial da aorta e seus ramos primários.

Sua etiologia não é conhecida, assim como sua patogenia, mas acredita-se que estejam envolvidos mecanismos imunológicos, com participação importante de linfócitos T.

É uma doença rara, que acomete tipicamente mulheres jovens. Na maioria das vezes, a idade de início é entre **15-25 anos** e a proporção masculino/feminino é de **1:9**.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- 1- *Sintomas constitucionais (na apresentação).*
- 2- *Envolvimento subclávio (93%): claudicação de membros superiores.*
- 3- *Envolvimento carotídeo (58%): tontura, síncope, sopro carotídeo.*
- 4- *Envolvimento aórtico (47%): insuficiência aórtica.*
- 5- *Envolvimento da artéria renal (38%): hipertensão renovascular.*

6- *Envolvimento ileofemoral (17%): claudicação de membros inferiores.*

7- *Outros: miocardite, retinopatia, episclerite.*

No início da doença, predominam os sintomas sistêmicos, como cansaço, anorexia, perda de peso, sudorese noturna, mialgias e artralguas. Sobrevém então a fase oclusiva, que leva às clássicas manifestações de insuficiência arterial. Foram documentados quatro padrões de envolvimento:

Tipo I – arco aórtico e seus ramos;

Tipo II – aorta torácica descendente e abdominal e seus ramos;

Tipo III – acometimento simultâneo dos tipos I e II;

Tipo IV – acometimento da artéria pulmonar.

Os sinais mais típicos são os sopros vasculares, mais frequentemente encontrados sobre as artérias subclávias (principal), carótidas e aorta abdominal, e os pulsos diminuídos ou mesmo ausentes, em simetria variável, notavelmente nas artérias radiais, ulnares e braquiais.

É característico um quadro em que a pressão arterial e os pulsos nos membros superiores estão reduzidos em relação aos membros inferiores, o que recebe a denominação de “coarctação invertida”.

Como consequência, surgem claudicação e parestesia nos membros superiores, cefaleia, tonteira postural e síncope. A hipertensão arterial é comum, em razão da estenose das artérias renais (renovascular), diminuição da complacência do leito arterial como um todo, estenose da aorta abdominal ou hipersensibilidade do barorreflexo do seio carotídeo.

Além das lesões estenosantes, pode haver dilatações que, envolvendo a raiz da aorta, propiciam o surgimento de insuficiência valvar aórtica.

A combinação de hipertensão arterial, insuficiência aórtica e, eventualmente, insuficiência coronariana (por estenose ostial – presente em < 10% dos pacientes), pode resultar em insuficiência cardíaca. Já foi relatado também miocardite verdadeira.

Outra causa comum de morbidade é o acometimento ocular, que inclui *deficits* visuais e amaurose fugaz, que podem ser posturais, além de uma retinopatia que nem sempre é devida à hipertensão arterial. Manifestações menos frequentes incluem episclerite, irite, artrite, glomerulonefrite membranoproliferativa, pleurite, pericardite, fenômeno de Raynaud e eritema nodoso.

DIAGNÓSTICO

É comum haver anemia, discreta leucocitose e hipergamaglobulinemia. O VHS está quase sempre elevado, porém não é fidedigno como marcador de atividade da doença.

A **angiografia é o grande procedimento diagnóstico** e deve englobar toda a aorta. Os achados incluem estenoses e oclusões de grandes vasos, evidência de aumento da circulação colateral, dilatações pós-estenóticas e formações aneurismáticas fusiformes. A parede vascular também costuma ter aspecto irregular em seu contorno interno. Os vasos mais acometidos, especialmente em suas porções proximais, são as artérias subclávias (principal: 93% dos pacientes), carótidas (58%) e renais (38%).

Exames de imagem não invasivos, como a tomografia computadorizada helicoidal e a angiorressonância nuclear magnética, também mostram alterações nos vasos, mas são menos acurados que a angiografia. A biópsia mostra uma vasculite com infiltrado predominantemente mononuclear e granulomas (células gigantes), mas só pode ser realizada em peças cirúrgicas. O diagnóstico é confirmado pelos critérios da **Tabela 7**.

Tab. 7: Critérios para a classificação (diagnóstico) da arterite de Takayasu. Devem estar presentes pelo menos três destes seis critérios:

- | |
|---|
| 1- Idade de início da doença inferior a 40 anos; |
| 2- Claudicação de extremidades; |
| 3- Diminuição do pulso de uma ou ambas artérias braquiais; |
| 4- Diferença de pressão arterial maior que 10 mmHg entre os membros superiores; |
| 5- Sopro sobre as artérias subclávias ou aorta abdominal; |
| 6- Estreitamentos ou oclusões da aorta, de seus ramos primários ou de artérias proximais dos membros à arteriografia. |

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial envolve uma grande variedade de doenças que podem acometer os grandes vasos arteriais, entre as quais podemos listar: lúpus eritematoso sistêmico, espondilopatia soronegativa, arterite de células gigantes, policondrite recidivante, doença de Behçet, síndrome de Cogan, tromboangiíte obliterante, aortite secundária à febre reumática, aortite sífilítica, aneurismas micóticos, coarctação congênita, neurofibromatose e arterite actínica.

TRATAMENTO

Apesar de a doença de Takayasu ter um curso variável, inclusive com a *remissão espontânea*, o tratamento deve ser sempre realizado em virtude da possível morbimortalidade (em geral consequente à insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico ou insuficiência renal).

Glicocorticoides são a primeira escolha, diminuindo rapidamente as lesões inflamatórias, com melhora dos pulsos e dos sintomas isquêmicos. A droga de primeira linha é a **prednisona** em dose imunossupressora (1 mg/kg/dia), reduzida lentamente após a remissão para uma dose de manutenção de 5-10 mg/dia, embora alguns autores advoguem o início com doses menores, como 30 a 45 mg/dia... O **metotrexato** tem sido considerado uma opção valiosa nos casos refratários ao corticoide, sendo ad-

ministrado semanalmente na dose de 15-25 mg. Atualmente diversos autores já têm preconizado o uso de **mofetil micofenolato** (1.500 mg 12/12h) no tratamento de manutenção da remissão, para poupar o doente dos efeitos colaterais da corticoterapia prolongada...

Estenoses vasculares irreversíveis podem ser contornadas com a realização de **by-pass** cirúrgico ou, mais modernamente, dilatadas através de angioplastia. Se possível, esses procedimentos devem ser realizados somente com a doença em remissão, caso contrário, podem ser comprometidos pelo aparecimento de novas estenoses. A *cirurgia de Bentall* (troca da valva aórtica + arco aórtico e reimplante das coronárias no enxerto) às vezes é indicada nos casos de insuficiência aórtica grave com repercussão hemodinâmica.



VASCULITE ISOLADA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A *vasculite isolada do sistema nervoso central* é uma doença rara, de etiologia desconhecida, porém cada vez mais identificada, que se caracteriza por vasculite restrita aos vasos do sistema nervoso central. Atinge mais homens do que mulheres (**1,5:1**), com idade média entre **30-50 anos**. Ainda não foram elaborados critérios diagnósticos para essa síndrome.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- 1- *Cefaleia (mais precoce e mais comum).*
- 2- *Sinais neurológicos focais (transitórios ou permanentes).*
- 3- *Convulsões.*
- 4- *Desorientação, amnésia, distúrbio comportamental.*
- 5- *Quadro restrito ao SNC.*

O quadro é quase sempre puramente neurológico e absolutamente inespecífico. O sintoma mais comum é a cefaleia, que pode se apresentar em qualquer padrão, sendo muitas vezes grave, acompanhada de náuseas e vômitos, podendo permanecer durante semanas a meses. Além da cefaleia, podem ocorrer quaisquer sinais neurológicos focais, frequentemente intermitentes, simulando os clássicos *ataques isquêmicos transitórios*.

As alterações das funções mentais também podem ser diversas, desde uma leve amnésia, passando por desorientação e alterações de comportamento, até queda do nível de consciência e coma (neste último estágio o prognóstico é péssimo).

Convulsões surgem em **20%** dos casos e, mais raramente, amaurose por oclusão da artéria central da retina. Já foi descrita a doença com acometimento limitado à medula espinhal. Sintomas

sistêmicos são muito raros, mas já foram relatados: febre, perda de peso, artralgias e mialgias.

DIAGNÓSTICO

O laboratório inespecífico pode trazer alterações do tipo VHS elevado. O exame do liquor não diferencia a vasculite isolada do SNC de outras afecções, pois costuma estar alterado (elevação de proteínas e pleocitose linfocítica), excetuando-se a angiopatia benigna do SNC (ver adiante). A TC contrastada e a RNM podem revelar lesões hipercaptantes, infartos ou hemorragias.

É necessário, para o diagnóstico de vasculite isolada do sistema nervoso central, que se excluam todas as doenças que possam apresentar os ilimitados (e nada específicos) sinais e sintomas neurológicos dessa síndrome... A lista, extensa, inclui doença cerebrovascular, infecções, neoplasias, drogas, colagenoses, outras vasculites e diversas condições menos comuns...

A **angiografia cerebral** é um exame importante, revelando áreas multifocais de estenoses intercaladas a aneurismas (achado típico), irregularidades e oclusões, acometendo artérias cerebrais de médio e pequeno calibre. *Essas alterações, contudo, não são suficientes para confirmar o diagnóstico, pois são encontradas em diversas outras entidades do SNC, incluindo infecções!!!* Por isso, a confirmação necessita da **biópsia** cerebral e leptomeníngea, demonstrando vasculite granulomatosa... As vasculites sistêmicas e as colagenoses devem ser afastadas!

TRATAMENTO

Como a doença pode ter um curso bastante grave, deve ser tratada tão logo diagnosticada. O esquema preconizado inclui glicocorticoides em altas doses, como **prednisona** 1-2 mg/kg/dia, por pelo menos três semanas, com diminuição gradual nos meses seguintes, combinada à **ciclofosfamida** 2 mg/kg/dia, esta mantida por pelo menos um ano após a remissão. A angiopatia benigna do sistema nervoso central e a angiopatia cerebral pós-parto, como vimos, não devem ser abordadas com imunossupressão agressiva. Elas até podem ser inicialmente tratadas com breves cursos de glicocorticoide, porém, seu tratamento se baseia no uso de vasodilatadores, como a **nimodipina** (um antagonista de canais de cálcio diidropiridínico).

PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN



A púrpura de Henoch-Schönlein, também chamada de *púrpura anafilactoide*, é uma vascu-

SAIBA MAIS

*Muitos casos que recebem o diagnóstico de vasculite primária do SNC sem a realização de biópsia cerebral e leptomeníngea (isto é, com base apenas nos aspectos clínicos e arteriográficos característicos), representam, na verdade, a **angiopatia “benigna” do SNC** ou a **angiopatia cerebral pós-parto**... Nestas entidades não existe “vasculite” verdadeira (isto é, não ocorre inflamação na parede dos vasos), apenas alterações angiopáticas causadas por um fenômeno – ainda incompreendido – de vasoespasmos difusos e recorrentes! Tais doenças acometem preferencialmente **mulheres jovens**, caracterizando-se por surgimento agudo de cefaleia associada a déficits focais (na vasculite isolada do SNC se observa leve predomínio em homens e curso clínico mais “subagudo”). O liquor costuma ser normal. Caso se suspeite de angiopatia “benigna” do SNC devemos repetir a arteriografia em 4-8 semanas, tempo necessário para o processo se resolver espontaneamente (o aspecto de múltiplas estenoses e dilatações desaparece!). A diferenciação é muito importante por dois motivos: (1) o prognóstico dessas entidades é um pouco melhor que o da vasculite isolada do SNC; (2) não é necessário lançar mão de imunossupressão agressiva (corticoide + ciclofosfamida)... Apesar do termo “benigna”, a angiopatia benigna do SNC também pode deixar graves sequelas neurológicas...*

lite sistêmica que acomete preferencialmente pequenos vasos. **É a vasculite mais comum da infância**, com uma incidência estimada em 9 casos por 100.000 habitantes, sendo incomum em adultos. Tem discreta predominância no sexo masculino, e a idade média de início é aos cinco anos (varia entre **3-20 anos**).

A etiologia da doença ainda não foi esclarecida, porém mais de 50% dos casos são **precedidos por uma infecção do trato respiratório superior** associada a diversos vírus, micoplasma, estreptococos e outras bactérias. Também já foram implicados como “desencadeantes”: drogas (penicilinas, eritromicina, quinidina), vacinação contra inúmeros agentes, alimentos, picadas de insetos e até exposição ao frio.

Mecanismos imunológicos parecem estar implicados, envolvendo uma **hiperprodução de IgA** e deposição tecidual de imunocomplexos contendo esta imunoglobulina.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- 1- Púrpura palpável (nádegas e MMII).
- 2- Artralgia ou artrite.
- 3- Dor abdominal.
- 4- Nefropatia por IgA: glomerulite.

O início em geral é agudo, com os sintomas aparecendo sequencialmente em alguns dias a semanas. A **púrpura palpável** (**FIGURA 1B** – pág. 67 – e **FIGURA 11**) ocorre em 100% dos casos em algum momento, sendo mais comum nas nádegas e membros inferiores.



Fig. 11: Púrpuras (petéquias) palpáveis na vasculite de Henoch-Schönlein.

Poliartralgias acometem a maioria dos pacientes, assim como a **artrite**, mais comum nos joelhos e tornozelos (grandes articulações). Nos lactentes, principalmente, é comum ocorrer edema subcutâneo no dorso das mãos e pés, região periorbital, fronte, couro cabeludo, períneo e bolsa escrotal.

O trato gastrointestinal é envolvido na grande maioria dos casos, com **dor abdominal**, náuseas, vômitos e diarreia com muco e sangue decorrentes da vasculite mucosa. Esses sintomas são causados por edema e hematomas murais. Em 5% dos pacientes ocorre hemorragia digestiva significativa e, em 2%, *intussuscepção*, geralmente ileoileal.

A **lesão renal** é observada em até **50%** dos casos. Geralmente branda e assintomática. Porém, os achados vão desde alterações “nefríticas” discretas no sedimento urinário até glomerulonefrite crescêntica rapidamente progressiva. A lesão básica é a deposição de IgA e vários componentes do complemento, mais frequentemente no mesângio, o que leva diversos autores a considerarem a doença de Berger, ou nefropatia por IgA, dentro do espectro da púrpura de Henoch-Schönlein, como uma forma limitada ao rim, que incide numa faixa etária média mais elevada. A doença renal raramente evolui para insuficiência renal crônica, acreditando-se que essa propensão seja proporcional à idade do paciente, ou seja, *o comprometimento renal é mais comum e mais grave em adultos...*

Manifestações descritas, porém pouco frequentes, incluem: formação de nódulos subcutâneos semelhantes aos *nódulos reumatoides*, orquite, miocardite, pancreatite, hemorragia pulmonar e intramuscular, neuropatia periférica e envolvimento dos olhos e sistema nervoso central.

A púrpura de Henoch-Schönlein costuma ter um curso *autolimitado*, normalmente de **4-6 semanas**, sendo comum a ocorrência de recidivas, especialmente no primeiro ano após o surto inicial, antes da remissão definitiva.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito essencialmente em bases clínicas, apoiado na **tétrade** de *púrpura*, *artralgia/artrite*, *dor abdominal* e *hematúria*. São comuns anemia e leucocitose leves. As plaquetas e os testes de coagulação estão normais!!!

Metade dos pacientes tem **elevação da IgA** sérica e, alguns, da IgM. O complemento está normal. A biópsia das lesões cutâneas revela uma típica **vasculite leucocitoclástica** (ver adiante), com a imunofluorescência revelando depósitos de IgA e C3. A biópsia renal é raramente realizada. O EAF (Elementos Anormais nas Fezes) geralmente mostra a presença de hemácias.

Apesar de um diagnóstico clínico – pelo reconhecimento da tétrade clássica – poder ser geralmente estabelecido, sabemos que em cerca de 25% dos casos a doença pode ter uma apresentação atípica, pelo menos no início do quadro... A fim de auxiliar o clínico nesta situação, diversos critérios de classificação foram propostos, sendo mais empregados na prática os do ACR e da EULAR/PRES (tabela abaixo).

CRITÉRIOS DE PHS PELO *American College of Rheumatology* (ACR)

Pelo menos dois dos abaixo devem estar presentes:

- Púrpura palpável;
- Idade de início \leq 20 anos;
- "Angina Intestinal" (dor abdominal pós-prandial, diarreia com sangue);
- Biópsia demonstrando granulócitos na parede de pequenas artérias e/ou vênulas.

CRITÉRIOS DE PHS PELA *European League Against Rheumatism/Pediatric Rheumatology European Society* (EULAR/PRES)

Púrpura palpável (na ausência de trombocitopenia ou outras formas de coagulopatia) + pelo menos um dos abaixo:

- Dor abdominal difusa;
- Artrite ou artralgia;
- Biópsia de tecido afetado demonstrando a predominância de depósitos de IgA.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial precisa ser feito com as condições que cursam com vasculite cutânea, como reações a drogas; com outras causas de glomerulonefrite, como a GNPE; com doenças associadas à artrite, como a febre reumática, a artrite idiopática juvenil e as leucemias; além das doenças multissistêmicas que, principalmente no início de sua evolução, podem sobrepor seus quadros clínicos aos da púrpura de Henoch-Schönlein, como as collagenoses e outras vasculites.

O **Edema Hemorrágico Agudo** é um importante diagnóstico diferencial da PHS em crianças pequenas (< 2 anos de idade). Trata-se de uma vasculite leucocitoclástica restrita à pele, caracterizada pela combinação de *febre + edema em face, mãos, pés e saco escrotal + equimoses cutâneas* (geralmente de tamanho bem maior que as petéquias da PHS). As lesões predominam nas extremidades, poupando o tronco. Não ocorre envolvimento de outros órgãos, e por isso o estado geral da criança é bom, exceto pela presença do *rash*, muitas vezes assustador para os pais... Os elementos que permitem a pronta diferenciação entre esta entidade e a PHS são: *menor faixa etária, edema intenso associado ao rash, lesões equimóticas grandes, e ausência de acometimento renal ou gastrointestinal*. O prognóstico é igualmente excelente, e na maioria das vezes não há necessidade de tratamento imunossupressor.

TRATAMENTO

A *púrpura de Henoch-Schölein* é uma doença autolimitada e benigna, apresentando prognóstico excelente! Assim, na maioria dos casos, necessita-se apenas de repouso e analgésicos. Cerca de 10-40% dos pacientes apresentarão pelo menos um episódio de recorrência, e tais episódios devem ser tratados de maneira idêntica.

Quando há acometimento abdominal mais intenso (dor refratária, sangramento, intussuscepção), nefrite grave ou lesão neurológica relacionada à PHS (raro), utiliza-se **prednisona** 1-2 mg/kg/dia por duas semanas, reduzindo-se gradualmente a dose num curto período de tempo. Pacientes com proteinúria maciça ou glomerulonefrite rapidamente progressiva recebem pulso-terapia com **metilprednisolona** (30 mg/kg/dia por três dias), e muitos autores recomendam associar plasmaférese e drogas citotóxicas (ex.: ciclofosfamida) nesta situação. Também já foram descritas outras intervenções, como uso de azatioprina, ciclosporina e gamaglobulina, com resultados variáveis e controversos.

Nos pacientes com oclusão intestinal por intussuscepção devemos tentar a resolução do quadro através do **enema baritado** (redução hidrostática da intussuscepção). Em casos de falha, é mandatória a redução pela via cirúrgica.

VASCULITE CUTÂNEA LEUCOCITOCCLÁSTICA

A vasculite cutânea leucocitoclástica, também conhecida como *vasculite por hipersensibilidade*, é uma síndrome vasculítica que acomete arteríolas, capilares e, principalmente, as vênulas pós-capilares da derme. **É a causa mais comum de vasculite acometendo a pele**, atingindo ambos os sexos, assim como todas as faixas etárias.

Em cerca de 70% dos casos, essa forma de lesão está associada a algum fator desencadeante identificável, seja uma vasculite sistêmica primária ou outra doença à distância (ver adiante). Somente em 30% das vezes nenhuma causa é encontrada (*vasculite cutânea idiopática*). Nesta última situação, o processo imunoinflamatório é levado a efeito pela deposição de **imunocomplexos** nos vasos cutâneos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- 1- *Púrpura palpável.*
- 2- *Lesões tipo urticária.*

A **lesão cutânea mais comum é a púrpura palpável** (**FIGURA 1B** – pág. 71 – e **FIGURA 11**). O processo inflamatório aumenta a permeabilidade vascular, causando extravasamento de seu conteúdo, que inclui as hemácias. Ocorre então uma sequência característica, de evolução rápida: mácula eritematosa, pápula e púrpura. As lesões costumam ser difusas, simétricas, de diversos tamanhos, ocorrendo com mais frequência nos membros inferiores e, nos pacientes acamados, na região sacral. Essa distribuição preferencial nas regiões de declive é explicada pela maior pressão hidrostática nas vênulas pós-capilares. Cada lesão individual costuma evoluir em uma a quatro semanas, podendo deixar máculas hiperocrômicas em seu lugar após a resolução.

A segunda lesão cutânea em frequência é a **lesão urticariforme** que, quando presente, dá origem ao termo “vasculite urticarial”. Urticária refere-se a lesões cutâneas eritematopapulares confluentes e migratórias, de centro edematoso e pálido (**FIGURA 12**). As lesões desse tipo diferem da urticária comum em três pontos:



Fig. 12: Forma urticariforme da vasculite leucocitoclástica.

- Cada lesão dura de 72 a 96 horas (na *urticária comum* elas duram minutos ou poucas horas);
- Em vez de prurido, existe dor e sensação de queimação;
- Frequentemente deixa uma hiperpigmentação residual.

Outros tipos de lesão que podem ocorrer são: vesículas, nódulos, placas eritematosas, infartos, ulcerações, livedo reticular e lesões “eritema multiforme-símiles”.

Sintomas sistêmicos muitas vezes estão presentes, como mal-estar, anorexia e febre

baixa. Podem ocorrer ainda artralguas e mialgias. **A grande maioria dos pacientes tem um episódio único que evolui para a cura espontânea em semanas a meses.** Porém, cerca de 10% terão um curso recorrente ao longo de meses a anos.

DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A vasculite cutânea idiopática é um diagnóstico de exclusão. A biópsia de pele revela venulite ou arteriolite neutrofílica com **leucocitoclasia** (presença de debris de núcleos de neutrófilos).

A vasculite cutânea que ocorre em várias síndromes vasculíticas primárias é idêntica à vasculite cutânea leucocitoclástica, sendo, entretanto, diferenciada pela ocorrência de outros tipos mais graves de lesão cutânea (úlceras, nódulos subcutâneos etc.) e pela vasculite orgânica.

O quadro vasculítico cutâneo não é diferenciável das vasculites secundárias a uma grande variedade de doenças: hipersensibilidade a drogas, infecções, colagenoses, neoplasias.

É fundamental avaliar o uso recente de drogas como **penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas, diuréticos tiazídicos, furosemida, fenitoína, hidralazina e alopurinol**, sendo que nestas duas últimas podemos encontrar pesquisa de ANCA positiva. Também devem ser avaliadas diversas infecções virais, bacterianas (endocardite, meningococo, gonococo etc.) e por rickettsia.

Neoplasias ocultas podem ser reveladas apenas com o passar do tempo, e não se justifica uma investigação profunda a sua procura, além de exames mais simples como uma radiografia de tórax, uma hematoscopia e uma eletroforese de proteínas. Deve-se ainda realizar a pesquisa de crioglobulinas e de deficiências no sistema complemento.

Por fim, têm que ser afastadas outras causas de pseudovasculite, como mixoma atrial, ateroembolismo, escorbuto e outras.

TRATAMENTO

Como na maioria dos casos as lesões não causam sintomas e acabam por desaparecer espontaneamente, **nada precisa ser feito.** Quando há prurido, costumam ser utilizados anti-histamínicos. Em alguns casos podem ser combinados os antagonistas H1 e H2 na tentativa de melhores resultados. Frequentemente, as queixas são de ordem estética. Nesse caso, **um breve curso de corticoides orais** pode ser de grande valia.

O maior problema está nos casos recidivantes crônicos, que não justificam o risco dos efeitos colaterais do uso de corticoides a longo prazo... Aliás, é comum não haver resposta à corticoterapia! Existem relatos de sucesso, nesses casos, com a utilização de **colchicina**, 0,6 mg

duas vezes ao dia, dose que costuma ser bem tolerada. A dapsona também tem tido defensores. Nos casos mais severos ou refratários, a azatioprina pode ser satisfatória, porém, há pacientes que não respondem a nenhum desses tratamentos, tendo que conviver com a doença por muitos anos... Pelo menos se trata de uma situação que não ameaça a vida!

VASCULITE CRIOGLOBULINÊMICA

A vasculite crioglobulinêmica faz parte do grupo das vasculites cutâneas leucocitoclásticas, juntamente com a púrpura de Henoch-Schönlein e a vasculite por hipersensibilidade. Para compreender esta síndrome vasculítica, é necessária uma revisão do conceito de crioglobulinas e da classificação das crioglobulinemias.

Este assunto recebeu grande atenção recentemente, após algumas importantes descobertas...

DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

Primeiramente, o que são **crioglobulinas**? São imunoglobulinas com a propriedade de formar precipitados em baixas temperaturas *in vitro* (4°C) e se dissolver na temperatura corporal (37°C). Por ocorrerem no frio, esses precipitados recebem o nome de *crioprecipitados*. O criócrito corresponde ao percentual de volume de SORO que se precipita em baixas temperaturas, sob centrifugação, sendo uma medida indireta da concentração sérica de crioglobulinas. Cuidado! As crioglobulinas não devem ser confundidas com as crioaglutininas. Estas últimas são imunoglobulinas capazes de aglutinar hemácias quando o sangue (e não o soro) é colocado em baixas temperaturas...

Existem três tipos de crioglobulinemia na prática médica:

1- **Tipo I** (monoclonal): Neste caso, as crioglobulinas são imunoglobulinas monoclonais, capazes de se autoagregarem. Geralmente são da classe IgG ou IgM. O termo “monoclonal” quer dizer que todas são derivadas do mesmo clone de plasmócitos ou linfócitos B. A crioglobulinemia tipo I pode estar presente nas neoplasias hematológicas linfoproliferativas (alguns linfomas B) ou plasmocitárias (mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström). Costumam se manifestar com sinais de obstrução microvascular (acrocianose, fenômeno de Raynaud, gangrena de dígitos e neuropatia periférica). É neste tipo que são encontrados os maiores criócritos (superiores a 50%);

2- **Tipo II** (mista): Neste caso, as crioglobulinas são mistas, ou seja, complexos de duas imunoglobulinas – a primeira é uma IgM monoclonal com propriedade de fator reumatoide (capaz de se ligar à porção Fc da IgG humana), e a segunda é uma IgG policlonal (funcionando como antígeno). No crioprecipitado, junta-

mente a este “complexo antígeno-anticorpo”, pode haver componentes do complemento, fibronectina, lipoproteínas e antígenos virais ou bacterianos. A crioglobulinemia tipo II pode ser essencial (idiopática) ou secundária a processos infecciosos, inflamatórios ou neoplásicos. As principais etiologias identificáveis são: (1) infecções (ex.: hepatites B e C); (2) hepatopatias crônicas (ex.: cirrose alcoólica, hepatite autoimune); (3) colagenoses (ex.: lúpus, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren) e (4) neoplasias linfoproliferativas (geralmente linfomas não Hodgkin de células B). Nos dias de hoje, sabemos que a maioria dos casos (cerca de 95%) da antes chamada “essencial” decorre na verdade de uma resposta imunológica anômala e exagerada à infecção pelo vírus da hepatite C!!! Assim, podemos afirmar que a **hepatite C** é a principal causa de crioglobulinemia tipo II, seguida pela hepatite B, o LES, a artrite reumatoide e os linfomas não Hodgkin de células B. Nos linfomas B, a crioglobulinemia tipo II é ainda mais comum do que a tipo I (70% *versus* 25% dos casos);

3- **Tipo III** (policlonal): As crioglobulinas também são “mistas”, mas a IgM com atividade de fator reumatoide é policlonal (ao invés de monoclonal, como na tipo II). São complexos policlonais de IgM-IgG. A crioglobulinemia tipo III é sempre secundária a algum processo infeccioso, hepático ou inflamatório (sendo raramente neoplásico). É o tipo mais comum das hepatites, infecções (ex.: endocardite bacteriana subaguda) e colagenoses. Pessoas normais podem ter crioglobulinas tipo III, porém em baixos títulos. Quando o criócrito está acima de 1%, os sintomas aparecem, semelhantes aos da tipo II, porém com um acometimento infrequente dos glomérulos e nervos periféricos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- 1- *Púrpura palpável.*
- 2- *Poliartralgia.*
- 3- *Glomerulonefrite membranoproliferativa.*
- 4- *Neuropatia periférica/mononeurite múltipla.*

As crioglobulinas podem se precipitar na parede vascular, principalmente nos vasos de pequeno calibre e microvasos (arteríolas, capilares, vênulas), induzindo uma reação inflamatória – vasculite. **O tipo de crioglobulinemia mais associado à vasculite é o tipo II.** Os locais de maior tendência à precipitação são a pele, os dígitos e os glomérulos. Podemos explicar a precipitação nos pequenos vasos digitais em razão da redução na temperatura, comum nessa região.

Como era de se esperar, as manifestações clínicas são decorrentes do comprometimento destas estruturas. O achado mais comum é a **púrpura palpável**, em nádegas e membros inferiores, idêntica à púrpura das demais vasculites leucocitoclásticas. O fenômeno de Raynaud e, eventualmente, a isquemia e necrose de dígitos, também podem ocorrer em alguns casos.

Metade dos pacientes com crioglobulinemia tipo II desenvolve **glomerulonefrite membranoproliferativa**, com imunodepósitos capilares PAS positivos, formados por precipitados de crioglobulinas. A lesão renal geralmente é assintomática, sendo revelada pela presença de proteinúria, hematúria dismórfica e/ou cilindrúria no EAS. As escórias nitrogenadas encontram-se na faixa normal na maioria dos pacientes. No entanto, poucos casos evoluem com síndrome nefrótica e insuficiência renal.

Outros achados relativamente comuns são: poliartralgias e **neuropatia periférica** sensorial (parestesias) e, eventualmente, um quadro típico de mononeurite múltipla.

DIAGNÓSTICO

O consumo de complemento é umas das principais características da vasculite crioglobulinêmica! Como regra geral, considera-se que as demais síndromes vasculíticas não consomem complemento!!! Todavia, existe uma exceção a essa regra... Apesar de ser relativamente específico da crioglobulinemia, é possível observar hipocomplementemia em casos de *Poliarterite Nodosa*, especialmente quando o paciente também for portador do vírus da hepatite C ou B (e apresentar crioglobulinas circulantes)... Os níveis do componente C4 encontram-se reduzidos, enquanto os de C3 estão mantidos. Esse perfil de hipocomplementenemia indica consumo apenas dos componentes iniciais da via clássica (ao contrário da GNDA pós-estreptocócica, onde predomina a redução dos níveis de C3).

Alguns pacientes apresentam uma falsa leucocitose (que pode chegar a 50.000/mm³) e trombocitose. O motivo é a formação de crioprecipitados no sangue, que podem ser confundidos pelo aparelho *Coulter* e contados como leucócitos e plaquetas. A diferenciação deve ser feita por um esfregaço de sangue periférico...

A pesquisa de crioglobulinas no soro pode confirmar o diagnóstico. O sangue deve ser colhido em jejum (para evitar a influência dos lipídeos) em um tubo sem anticoagulante e transportado ao laboratório em água aquecida a 37°C. O soro deve ser colocado a 4°C para promover a precipitação das crioglobulinas após 48-72h. O tipo de crioglobulina é determinado pela imunoelektroforese. Um método semiquantitativo para o diagnóstico da crioglobulinemia é a determinação do *criócrito*, realizado através da colocação do soro previamente resfriado em um capilar de micro-hematócrito, seguido de centrifugação. O criócrito pode chegar a 50% na tipo I, mas é de apenas 2-7% na tipo II e de 1-3% na tipo III.

A biópsia das lesões purpúricas confirma o diagnóstico, ao revelar vasculite leucocitoclástica associada aos crioprecipitados ocluindo alguns vasos, corados pelo PAS. A biópsia renal geralmente não é necessária, mas caso seja realizada, o achado é característico: glomerulite membranoproliferativa com agregados de microtrombos PAS-positivos.

As diversas causas de crioglobulinemia devem ser pesquisadas, orientando-se a investigação pelo tipo (I, II ou III). Aqui o tipo que mais nos interessa é o tipo II (crioglobulinemia mista), a mais associada à síndrome vasculítica. Nesse caso, é obrigatória a pesquisa do vírus da **hepatite C**, através da sorologia (anti-HCV ELISA) e/ou do PCR para o RNA viral. Ela será positiva em até 95% dos casos. Vale ressaltar: entre 5% a 15% de todos os pacientes com hepatite C desenvolvem crioglobulinemia tipo II!

T RATAMENTO E PROGNÓSTICO

A doença pode ter um curso brando, moderado ou grave. Os casos fulminantes costumam ser tratados com plasmaferese, corticoide e imunossupressores (ciclofosfamida). O rituximab (anticorpo monoclonal anti-CD20) está sendo estudado como substituto dos imunossupressores... Prednisona na dose de 40-60 mg/dia pode ser suficiente nos casos brandos e moderados.

Na vigência de hepatite C, esta deve ser tratada da forma habitual – maiores detalhes no bloco de Hepatologia. O tratamento antiviral promove a redução dos níveis séricos de crioglobulina e melhora dos sintomas nos pacientes que apresentam resposta virológica satisfatória! Se o doente não responder e a viremia pelo HCV retornar a níveis elevados, a síndrome vasculítica associada à crioglobulinemia tipo II também retorna com todos os seus sinais e sintomas. Em tais casos, uma remissão completa passa a ser evento incomum (somente em 7% dos pacientes).

DOENÇA DE BEHÇET



A **doença de Behçet** é uma vasculite sistêmica que envolve artérias e veias de qualquer calibre. Possui uma distribuição mundialmente heterogênea, não sendo tão rara em torno do Mediterrâneo e no Japão, porém, é pouco comum no norte da Europa e nas Américas... Ambos os sexos são igualmente acometidos, e a idade de início situa-se em torno de **25-35 anos**. O sexo masculino e os indivíduos mais jovens costumam ter manifestações mais graves.

A sua causa e patogenia não são conhecidas, mas fenômenos imunológicos estão inquestionavelmente envolvidos, tendo sido demonstrada a presença de anticorpos contra células endoteliais e da mucosa oral. Pacientes com doença prolongada acabam desenvolvendo também anticorpos **antialfa enolase** (uma enzima da via glicolítica) e **Antisaccharomyces Cerevisiae (ASCA)**, este último o mesmo anticorpo encontrado nos casos de doença inflamatória intestinal (um dos mais importantes diagnósticos diferenciais da doença de Behçet)...

Parece haver ainda um componente genético, pois nas populações orientais se observa notável relação da doença com a presença do **HLA-B51**. Em tais casos é comum a ocorrência da doença em vários membros da família.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- 1- *Úlceras aftosas orais recidivantes.*
- 2- *Úlceras genitais recidivantes.*
- 3- *Pseudofoliculite, patergia.*
- 4- *Uveíte anterior, uveíte total ("panuveíte", pode levar à amaurose).*

A história natural da doença é tipicamente marcada por remissões e exacerbações, ocasionalmente gerando sequelas graves, até mesmo fatais.

As **úlceras aftosas orais** (**FIGURA 13**) são o primeiro sinal (obrigatório) da doença de Behçet, podendo seguir seu curso recorrente, de forma isolada, durante anos. São tipicamente dolorosas, medindo de 2 a 10 mm, com base necrótica amarelada circundada por halo eritematoso, superficiais ou mais profundas, únicas ou múltiplas, surgindo em qualquer local da mucosa oral ou faringe, tendo uma duração de uma a três semanas. Não deixam cicatrizes.



Fig. 13: *Úlceras orais na doença de Behçet.*

Pode haver ulcerações similares em qualquer parte do tubo digestivo, especialmente o esôfago e a região ileocecal, sendo ocasionalmente profundas e apresentando risco de perfuração, com suas consequências catastróficas.

As **úlceras genitais recorrentes** (**FIGURA 14**) são menos comuns, ocorrendo no pênis, bolsa escrotal, vulva, vagina ou colo uterino. Assemelham-se às orais em sua morfologia, mas não costumam ser dolorosas. Um fato interessante é que *as úlceras genitais da doença de Behçet nunca acometem a glândula nem a uretra*, e, diferentemente das úlceras orais, costumam deixar cicatrizes (principalmente na bolsa escrotal).



Fig. 14: *Úlceras genitais na doença de Behçet.*

A grande maioria dos pacientes apresenta uma dentre várias lesões cutâneas típicas. Entre elas, podemos citar: (1) **pseudofoliculite** e lesões acneiformes (**FIGURA 15**), surgindo na face, no tronco ou nos membros; e (2) eritema nodoso.



Fig. 15: Lesões acneiformes na doença de Behçet.

A **patergia** representa uma hiper-reatividade da pele a qualquer traumatismo. É normalmente pesquisada através da injeção intradérmica de pequeno volume de salina ou apenas por uma picada de agulha, que desencadeiam uma pequena pápula ou pústula, sendo realizada a leitura em 24 a 48 horas. Esse fenômeno não é confinado à pele, ocorrendo, por exemplo, exacerbação de uma sinovite após artrocentese ou formação de um aneurisma em local de cateterização arterial. A patergia não é comumente observada nas populações do Ocidente da forma como é vista nos países do Mediterrâneo Oriental (ex.: Turquia) e Japão, onde o teste é positivo em 70% dos casos. Não obstante até 7% dos indivíduos normais podem apresentar essa reação.

O **envolvimento ocular** é outro fator marcante na doença de Behçet. Conjuntivite e episclerite podem ocorrer, porém, o sinal mais característico e mais grave é a **uveíte anterior com hipópio** (camada de leucócitos – pus – precipitados na câmara anterior do olho) (**FIGURA 16**). Sua presença está associada à existência de grave lesão vascular retiniana. Além do acometimento anterior do olho, também se observa uveíte posterior, que atinge e danifica a retina. Cerca de 20% dos pacientes com uveíte acabam evoluindo com perda da visão.



Fig. 16: Uveíte com hipópio na doença de Behçet. Observar camada de leucócitos (pus) precipitada na câmara anterior (seta).

O **sistema nervoso central** é acometido em 5-10% dos casos, podendo ocorrer síndrome piramidal, ataxia cerebelar, meningite asséptica, trombose de seios durais e outros quadros. Cerca de 80% dos pacientes com acometimento neurológico desenvolvem alterações cerebrais parenquimatosas difusas, particularmente com envolvimento do tronco cerebral (a chamada “síndrome de neuro-Behçet”). O prognóstico é péssimo nesses casos... Neuropatias periféricas são notavelmente raras, mas pares cranianos podem ser atingidos.

O acometimento vascular é bastante amplo. **Tromboflebitides superficiais** são comuns. A trombose venosa profunda ocorre em até 5% dos casos, envolvendo vasos dos membros, assim como as veias cavas e supra-hepáticas, originando quadros graves. A **síndrome da veia cava superior** (por trombose deste grande vaso) é outra complicação descrita. Curiosamente, eventos embólicos são raros. As artérias também estão sujeitas a oclusões, bem como às formações aneurismáticas que apresentam ruptura espontânea. São típicos os **aneurismas da artéria pulmonar** que guardam o risco de rompimento, causando hemoptise maciça fatal. A **vasculite de artéria pulmonar** cursa com dispneia, tosse, dor torácica e hemoptise, devendo ser diferenciada do Tromboembolismo Pulmonar (TEP)! Casos de TEP são tratados com anticoagulação e, eventualmente, fibrinolíticos, mas a vasculite de artéria pulmonar deve ser tratada apenas com drogas imunossupressoras...

Manifestações mais raras incluem cistite, epididimite, glomerulonefrite e, nos casos mais prolongados, amiloidose secundária (amilóide do tipo AA).

Os pacientes frequentemente apresentam sintomas inespecíficos, como cansaço, perda de peso e febre baixa, ocorrendo comumente artralgias e mialgias. A artrite também não é rara, geralmente num padrão oligoarticular de membros inferiores, não erosiva, mas que em alguns casos pode cronicar.

DIAGNÓSTICO

O **diagnóstico da doença de Behçet baseia-se em critérios clínicos (Tabela 8)**, já que não há nenhum dado de exame complementar que sugira especificamente essa síndrome.

Alguns pacientes apresentam anemia e leucocitose discretas e elevação da velocidade de hemossedimentação. Não são encontrados os fatores reumatoide, antinuclear ou ANCA. O liquor costuma revelar aumento das proteínas e pleocitose leve nos casos de acometimento neurológico.

Exames de imagem, como tomografias, ressonância nuclear magnética e as angiografias, são de utilidade para avaliar os sinais e sintomas de acometimento de alguns grandes vasos, mostrando as oclusões ou dilatações. Biópsias das lesões cutâneas mostram uma vasculite neutrofílica sem qualquer especificidade.

Tab. 8: Critérios para a classificação (diagnóstico) de doença de Behçet. Todos os critérios devem ser observados por um médico, sendo que o terceiro deve ser observado por um oftalmologista. Um paciente é considerado como tendo doença de Behçet se o primeiro critério estiver presente, associado a pelo menos dois dos restantes.

- 1- **Úlceras orais aftosas:** recorrendo pelo menos três vezes em um ano (CRITÉRIO OBRIGATÓRIO).
- 2- **Úlceras genitais aftosas:** recorrentes (em bolsa escrotal, pênis, vulva ou colo uterino).
- 3- **Lesões oculares:** uveíte anterior e/ou posterior, ou vasculite retiniana.
- 4- **Lesões cutâneas:** pseudofoliculite, lesões papulopustulosas ou acneiformes, eritema nodoso.
- 5- **Patergia:** pápula eritematosa (maior ou igual a 2 mm) no local da introdução de uma agulha (5 mm de profundidade, obliquamente), com leitura em 48h.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Devemos incluir basicamente condições que cursam com lesões aftosas orais e qualquer outro dos inúmeros sinais e sintomas relacionados à doença de Behçet. Dessa forma, têm que ser considerados: doença de Crohn (importantíssimo), síndrome de Reiter, síndrome de Stevens-Johnson, doenças dermatológicas como os pênfigos e o líquen plano, mielodisplasias e a SIDA. Também há os casos em que doenças distintas ocorrem em um indivíduo com aftas comuns, gerando confusão com a doença de Behçet. A esclerose múltipla é um dos exemplos.

T RATAMENTO

O tratamento da doença de Behçet nos oferece alguns desafios. Em primeiro lugar porque ela pode ter um curso absolutamente benigno, com lesões orogenitais isoladas, ou apresentar manifestações graves como uveíte, perfuração intestinal, grandes trombozes na síndrome de Budd-Chiari, aneurismas arteriais e envolvimento do sistema nervoso central (ex.: trombose de seio venoso).

Em segundo lugar, os diversos quadros clínicos têm tratamentos diferentes. Por último, os muitos esquemas terapêuticos utilizados carecem de evidências consistentes da literatura, sendo empregados, em grande parte, com base nas opiniões e experiência pessoal dos especialistas.

As úlceras orais podem ser controladas com **corticoides tópicos** ou **colchicina sistêmica** (1,5 a 2 mg/dia). Já para as úlceras do tubo digestivo costumam-se empregar corticoides sistêmicos pelo risco de perfuração, podendo ser associados à sulfassalazina na dose de 2 a 6 g/dia. A **talidomida**, na dose de 50-300 mg/dia, é uma opção nas lesões cutâneas e mucosas, atuando inclusive nas lesões esofágicas e intestinais, mas seu início de ação é bem mais lento que o do glicocorticoide. A artrite aguda é tratada com anti-inflamatórios não hormonais. Nos raros casos crônicos, a sulfassalazina é uma opção.

A **azatioprina** pode ser empregada nos quadros mucosos, cutâneos ou articulares mais severos ou refratários. O metotrexate também é considerado uma opção. A uveíte exige o uso de um

imunossupressor acompanhado ou não de glicocorticoide sistêmico. Há experiências favoráveis com a azatioprina 2 a 3 mg/kg/dia, ciclofosfamida 1 a 2 mg/kg/dia e clorambucil 0,1 mg/kg/dia. A ciclosporina, 5-10 mg/kg/dia, tem se revelado um potente e rápido indutor de remissão da uveíte, sendo usual (devido à sua toxicidade e menor capacidade de manter a remissão alcançada) sua substituição posterior pela azatioprina para manutenção. Esta última não é tão eficaz como um indutor de remissão.

A doença do sistema nervoso central também exige imunossuppressores, geralmente a ciclofosfamida ou o clorambucil, também com ou sem um glicocorticoide em dose imunossupressora, habitualmente a prednisona, 1 mg/kg/dia. Alguns autores empregam no início pulsos de metilprednisolona, 1 g/dia por três a seis dias para levar rapidamente ao controle do quadro. Recentemente, foi sugerido que o **infiximab** também seria uma opção viável para o combate a certas formas da doença, como a uveíte e o acometimento do SNC.

Tanto na doença neurológica quanto na ocular, o glicocorticoide, quando utilizado, é gradualmente reduzido e suspenso em alguns meses, enquanto os imunossuppressores, após atingida a remissão, são diminuídos vagarosamente até uma posologia de manutenção, que é mantida até que o paciente tenha permanecido sem sintomas durante um a três anos.

Por fim, não menos controversa é a abordagem dos eventos trombóticos. Nos casos leves, é utilizada a aspirina em baixas doses. Nas trombozes de grandes vasos, em virtude da baixa incidência de fenômenos embólicos e do risco de diversos eventos hemorrágicos inerentes à doença, diversos autores têm defendido a imunossupressão, e não a anticoagulação dos pacientes...



DOENÇA DE KAWASAKI

A Doença de Kawasaki (DK), antigamente chamada de “síndrome mucocutânea-lyfonodal”, é uma vasculite de médios vasos que afeta preferencialmente as **artérias coronárias**. O paciente, tipicamente uma criança, pode apresentar infarto agudo do miocárdio e morte súbita cardíaca.

Em 80% das vezes a DK incide sobre a faixa etária entre **1-5 anos**, predominando no sexo masculino (**1,5:1**) e em crianças asiáticas (ex.: japoneses). Em países desenvolvidos, onde a prevalência de febre reumática é baixa, a DK atualmente é considerada a maior causa de cardiopatia adquirida na infância.

Sua etiologia é desconhecida, mas suspeita-se que a DK possa ser desencadeada por um ou mais agentes infecciosos em crianças geneticamente predispostas, sem, contudo, que algum

patógeno em particular tenha sido confirmado. Diversos fatores de predisposição genética, por outro lado, já foram identificados, como mutações supressoras no gene *ITPKC*, que está envolvido em processos de regulação da atividade dos linfócitos T (na DK os linfócitos T podem ter uma resposta “exagerada” à presença de determinados patógenos).

Assim como acontece na doença de Behçet, o **diagnóstico da forma clássica da DK é puramente clínico**, sendo feito através de seu reconhecimento sindrômico. É importante ter em mente que existe um tratamento eficaz, o qual evita o surgimento de anomalias nas artérias coronárias, como os *aneurismas coronarianos*, desde que ministrado nos primeiros dez dias após o início do quadro. O atraso diagnóstico e, conseqüentemente, a demora na instituição da terapia, resultam numa maior incidência dessas complicações...

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A DK pode ser dividida em três fases evolutivas: (1) **fase febril aguda** – do início da febre até a defervescência, quando as clássicas manifestações mucocutâneas-linfonodais estão presentes (correspondendo, em média, às duas primeiras semanas); (2) **fase subaguda** – do término da febre até o desaparecimento dos demais sintomas, momento em que costumam ocorrer a descamação cutânea nas extremidades, a trombocitose e a formação dos aneurismas coronarianos, sendo sua duração em torno de três semanas; (3) **fase de convalescença** – que vai da melhora clínica até a normalização das provas de atividade inflamatória, o que ocorre, em média, seis a oito semanas após o início da doença.

Os principais sinais da DK são descritos a seguir.

(1) **Febre \geq 5 dias**: considerado o principal sinal da doença, encontra-se presente na maioria dos pacientes e é critério obrigatório para o diagnóstico. A febre é remitente, ou seja, a temperatura oscila, porém, não ocorre defervescência completa, mantendo-se entre 38° a 40°C. Cursa com ou sem rinorreia, e pode durar até cinco semanas entre os não tratados.

(2) **Congestão ocular bilateral**: presente em 88% dos casos. Aparece dentro de dois a quatro dias do início da febre, sendo caracterizada por hiperemia NÃO exsudativa. Diz-se que se trata de uma conjuntivite “bulbar”, pois o eritema fica restrito à conjuntiva que reveste o globo ocular (o “bulbo” do olho), sem acometer a região do limbo (o entorno da córnea). Franca *uveíte anterior* também pode acompanhar o quadro. Via de regra, a congestão ocular regride em uma a duas semanas.

(3) **Alterações nos lábios e cavidade oral**: presente em 90% dos casos. Hiperemia, ressecamento, fissuras, descamação e hemorragia dos lábios. A língua encontra-se hiperemiada e com proeminência de suas papilas – língua

“em framboesa” ou “em morango” (**FIGURA 17**). A presença de lesões orais discretas (ex.: úlceras, aftas) fala contra o diagnóstico de DK.

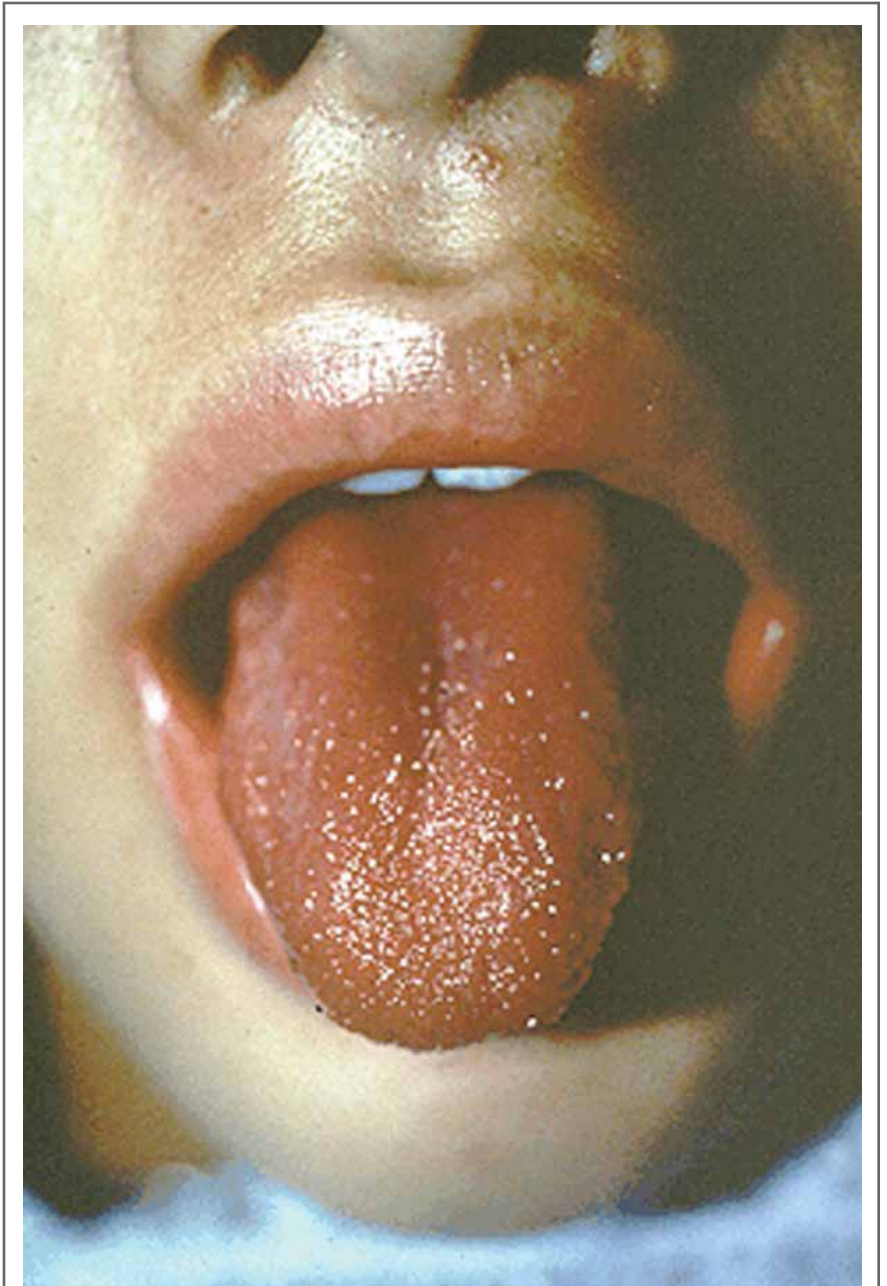


Fig. 17: Língua em framboesa (ou morango), achado clássico da doença de Kawasaki.

(4) **Exantema polimorfo**: presente em 92% dos casos. Surge entre o primeiro e o segundo dia de febre. Acomete inicialmente o tronco e posteriormente as extremidades. Apesar das manifestações cutâneas serem extremamente variáveis (ex.: *rash* maculopapular, eritema multiforme, eritema generalizado “tipo escarlatina”), a presença de *vesículas, pústulas e/ou bolhas* torna pouco provável o diagnóstico de DK.

(5) **Alteração nas extremidades**: ocorrem em 88 a 94% dos casos. Eritema e edema palmoplantar (**FIGURA 18**) que aparece dentro de cinco dias de doença e/ou edema endurecido de mãos e pés. Cerca de 10-15 dias após o início do quadro, ocorre uma descamação cutânea periungueal bastante característica da doença.



Fig. 18: Eritema palmar na doença de Kawasaki.

(6) **Linfadenopatia cervical aguda não supurativa**: ocorre em 50 a 75% dos casos (é a manifestação menos frequentemente encontrada), pode ser uni ou bilateral medindo $> 1,5$ cm (algumas vezes chega até 7 cm de diâmetro).

O gânglio é geralmente firme e doloroso, não apresentando flutuação. Pode estar presente desde o início da doença e ser acompanhado por torcicolo e rigidez de nuca.

Outras alterações clínicas podem surgir em combinações variadas, entretanto, como não representam achados típicos, não fazem parte da descrição sindrômica clássica. Por exemplo: (1) aparelho gastrointestinal: diarreia, vômitos, dor abdominal, íleo paralítico, disfunção hepática com icterícia, hidropsia da vesícula biliar, pancreatite; (2) aparelho musculoesquelético: artrite, miosite, artralgia; (3) aparelho respiratório: rinorreia, dispneia, tosse, faringite necrosante, otite média, pneumonia e efusão pleural; (4) sistema nervoso central: meningite asséptica (que em crianças pequenas é sugerida pela ocorrência de irritabilidade importante), paralisia facial, convulsão e hemiplegia; (5) aparelho urinário: piúria estéril, nefrite intersticial; (6) outros: uveíte, iridociclite, hipoacusia (por surdez neurossensorial), alopecia, reativação do BCG, gangrena de extremidades, necrose de suprarenal, orquite, hidrocele etc.

A DK é uma condição aguda e autolimitada. Sua recorrência é rara, sendo observada em 1-3% dos casos apenas.

DIAGNÓSTICO

A forma “clássica” ou “completa” da DK é diagnosticada em bases puramente clínicas, através do reconhecimento dos principais sinais e sintomas de uma *síndrome de inflamação mucocutânea-lyfonodal* – ver **Tabela 9**. A febre é critério obrigatório, e a forma clássica pode ser definida quando além de febre com duração ≥ 5 dias existem pelo menos quatro dos cinco critérios de inflamação mucocutânea-lyfonodal. Não existe um exame patognômico, isto é, nenhum exame complementar isolado é capaz de confirmar o diagnóstico na fase aguda da doença, ainda que o encontro de aneurismas coronarianos em crianças assintomáticas possa permitir um diagnóstico retrospectivo no contexto apropriado (ex.: relato de sintomas prévios compatíveis com DK)... O conceito mais importante é: *o diagnóstico da DK deve ser feito sem demora, haja vista que as sequelas coronarianas são potencialmente muito graves e o tratamento oportuno (ver adiante) é capaz de evitá-las!!!*

Tab. 9: Critérios diagnósticos da forma clássica (ou “completa”) da doença de Kawasaki. É preciso possuir o critério obrigatório (FEBRE ≥ 5 DIAS) e pelo menos mais quatro dos demais critérios.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA DOENÇA DE KAWASAKI
Febre ≥ 5 dias (obrigatório)
Congestão Ocular Bilateral Não Supurativa
Alterações em Lábios e Cavidade Oral
Exantema Polimorfo
Alterações nas Extremidades
Linfadenopatia Cervical Aguda Não Supurativa

Nos últimos anos, ficou claro que muitos pacientes com sinais e sintomas que “parecem” Kawasaki, mas não preenchem o critério diagnóstico formal acima descrito, na realidade também possuem a doença, pois passada a fase aguda estão sob risco de desenvolver aneurismas coronarianos... Inclusive, o tratamento oportuno se mostrou igualmente eficaz em prevenir tal desfecho neste subgrupo peculiar de pacientes (que geralmente são crianças com < 6 meses de idade ou pacientes mais velhos, com > 5 anos). Assim, foi necessário criar uma entidade adicional chamada forma “atípica” ou “incompleta” da DK, que pode ser diagnosticada quando o paciente se enquadrar em pelo menos um dos cenários a seguir. Repare que, para o diagnóstico da forma incompleta da doença, a realização de exames complementares é absolutamente imprescindível (os critérios puramente clínicos são pouco sensíveis para a detecção desses pacientes)...

CENÁRIO 1: febre ≥ 5 dias (critério obrigatório) + apenas 2 ou 3 critérios de inflamação mucocutânea-lyfonodal (ver **Tabela 9**) + 3 ou mais alterações laboratoriais “suplementares” e/ou ecocardiograma alterado (ver adiante).

CENÁRIO 2: criança com < 6 meses de idade com febre de duração ≥ 7 dias, mesmo na ausência de critérios de inflamação mucocutânea ou alterações em exames complementares, desde que um diagnóstico alternativo não seja mais provável.

As *alterações laboratoriais “suplementares”* a que nos referimos no cenário 1 são as seguintes:

- Aumento de *proteína C reativa* (≥ 3 mg/dl) e/ou *VHS* (≥ 40 mm/h);
- Leucocitose $\geq 15.000/\text{mm}^3$;
- Anemia normocítica e normocrômica para a faixa etária;
- Trombocitose $\geq 450.000/\text{mm}^3$ após o 7º dia de doença;
- Piúria estéril (> 10 leucócitos por campo de grande aumento, com urocultura negativa);
- ALT > 50 U/l;
- Albumina sérica ≤ 3 g/dl.

As *alterações ecocardiográficas* que podem auxiliar no diagnóstico da forma atípica da DK são: (1) presença de aneurisma coronariano (incomum antes dos dez primeiros dias de doença); (2) espessamento das paredes coronarianas; (3) depressão da contratilidade do VE; (4) regurgitação valvar leve (principalmente mitral); (5) derrame pericárdico.

AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA

Um *ecocardiograma transtorácico*, feito por um cardiologista pediátrico, deve ser realizado

imediatamente após o diagnóstico de DK em todos os pacientes. Recomenda-se que este exame seja repetido após 2-3 semanas e, se os resultados forem normais, é feita uma nova avaliação após 6-8 semanas. Para os pacientes que não apresentam anomalias coronarianas em nenhum desses exames, recomenda-se repetir a avaliação cardiológica (com ecocardiograma transtorácico e dosagem de lipídios plasmáticos) após um ano do episódio agudo de DK. Alguns autores sugerem que estes indivíduos devam ser periodicamente acompanhados, com consultas cardiológicas a cada cinco anos para o resto da vida... Pacientes que apresentam anomalias coronarianas a qualquer tempo, assim como aqueles que evoluem com recidiva da doença, devem realizar o ecocardiograma de forma mais frequente a critério médico, devendo inclusive complementar a avaliação com outros métodos diagnósticos (ex.: coronariografia, cardio-RNM, teste de esforço).

TRATAMENTO

Na ausência de tratamento, **20-25%** dos portadores de DK evolui com a formação de aneurismas coronarianos. Com o tratamento adequado a incidência dessa complicação cai para menos de 5%... O esquema terapêutico padrão consiste na infusão endovenosa de **imunoglobulina humana**, 2 g/kg de peso em dose única (ministrada ao longo de 10-12 horas), em associação ao uso oral de AAS (Ácido Acetilsalicílico), inicialmente em doses anti-inflamatórias (80-100 mg/kg/dia, dividido em quatro tomadas). Esta dose mais elevada de AAS é mantida por até 48h após o desaparecimento da febre (alguns autores sugerem mantê-la por até 14 dias após a defervescência, mas isso é controverso). Findo este prazo, o AAS passa a ser feito em doses antiplaquetárias (3-5 mg/kg/dia, dose única), sendo mantido até a 6ª ou 8ª semana após o início da doença caso o paciente não apresente alterações coronarianas no ecocardiograma... Para aqueles que desenvolvem tais alterações, o AAS deve ser mantido em doses antiplaquetárias *ad eternum*, tal como é feito para qualquer coronariopata!!!

Vale dizer que os pacientes que apresentam aneurisma coronariano também costumam receber **clopidogrel** (1 mg/kg/dia, dose máx. 75 mg/dia), visando a dupla antiagregação plaquetária, e PODEM receber anticoagulação oral com **warfarina** (dose ajustada para manter o INR entre 2-3) em função do risco de trombose coronária... Tal conduta antitrombótica mais agressiva (antiagregação + anticoagulação) é tipicamente recomendada para os portadores de aneurismas coronarianos “gigantes” (aqueles com > 8 mm de diâmetro luminal).

A imunoglobulina representa a única intervenção terapêutica comprovadamente eficaz em prevenir o surgimento de aneurismas coronários na DK (o AAS isoladamente não obtém o mesmo êxito)! O exato mecanismo de ação é incerto... Seja como for, esta abordagem tende

a ser mais eficaz quanto mais precocemente for instituída, de preferência até o **10º dia de doença**. A febre e demais manifestações sistêmicas desaparecem, em média, dentro de 24 horas após a infusão...

De um modo geral o uso de imunoglobulina nestes pacientes é seguro, sendo efeitos adversos infrequentes: calafrios, cefaleia, mialgia e anafilaxia. Vale dizer que as provas de atividade inflamatória (ex.: proteína C reativa) também diminuem nos dias subsequentes ao tratamento, exceção feita à VHS, que tem seus níveis artificialmente **AUMENTADOS!** A explicação é: as imunoglobulinas são macromoléculas com carga positiva que neutralizam as cargas negativas presentes na superfície das hemácias, aumentando sua agregação e precipitação.

É importante não esquecer que as crianças que necessitam utilizar AAS por tempo indeterminado devem ser vacinadas contra **varicela e influenza**, com vistas à prevenção da *síndrome de Reye*. A vacina anti-influenza é uma vacina de vírus inativado, e por isso pode ser feita a qualquer momento (recomenda-se uma dose anual antes do inverno). Já a vacina anti-varicela, que é composta por vírus vivo atenuado, deve ser dada preferencialmente 11 meses após a infusão de imunoglobulina, pois os anticorpos presentes neste hemoderivado (cuja meia-vida gira em torno de 11 meses) podem neutralizar o vírus vacinal, reduzindo sua imunogenicidade.

Pacientes **REFRATÁRIOS** à imunoglobulina (persistência ou recidiva da febre 36h após a infusão) devem receber um novo ciclo de imunoglobulina, na mesma dose (2 g/kg de peso). Se ainda assim não houver resposta, o próximo passo é a *pulsoterapia com metilprednisolona* (30 mg/kg). Outras abordagens (ex.: uso de agentes anti-TNF alfa, como *o infliximab*) não encontram respaldo consistente da literatura... A terapia trombolítica (com rTPA ou estreptoquinase) pode ser utilizada em pacientes que apresentam trombose arterial aguda.

Dependendo do grau de lesão coronariana, pode-se indicar a **angioplastia percutânea** (com ou sem implantação de *stent*), a **cirurgia de revascularização miocárdica** (de preferência utilizando um enxerto arterial, como as artérias mamárias ou radiais, que crescem junto com o paciente e por isso têm menor probabilidade de perder sua patência ao longo do tempo) ou até mesmo o **transplante cardíaco** (ex.: paciente com isquemia miocárdica importante e impossibilidade técnica de realizar a revascularização, como na presença de múltiplos aneurismas em leito coronariano distal).

O prognóstico das crianças sem doença coronariana é excelente, e mesmo os aneurismas coronários pequenos costumam regredir de forma espontânea em 6 a 24 meses. Ainda não está claro na literatura se a história prévia de DK (sem complicações significativas) se associa a um risco aumentado de coronariopatia aterosclerótica no futuro...

Em países desenvolvidos, como o Japão, a mortalidade da DK se situa atualmente em torno de 0,1%. A **Tabela 10** nos fornece uma correlação entre achados histopatológicos e causa mortis em crianças com DK.

TROMBOANGEÍTE OBLITERANTE

A *tromboangeíte obliterante*, também denominada **doença de Buerger**, é uma vasculite que acomete artérias e veias de médio e pequeno calibre, especialmente nas porções distais dos membros. **O paciente típico é um homem jovem tabagista**. A idade média de início é aos **30 anos**, e a proporção de homens para mulheres varia entre **3:1 a 9:1**.

Não se conhece a causa desta doença, porém, acredita-se na participação de um processo autoimune envolvendo linfócitos T e anticorpos anticolágeno. Foi verificada associação ao HLA-A9 e B5. **A notável relação com o tabagismo** ainda não foi explicada, sendo digno de nota, inclusive, que a doença não acontece em pessoas que não fumam!!!

Esta vasculite possui achados histopatológicos bastante característicos: as artérias distais dos membros apresentam um **trombo oclusivo** contendo microabscessos neutrofílicos, com um infiltrado inflamatório discreto estendendo-se pelas três camadas da parede arterial e para as veias e nervos periféricos adjacentes. O acometimento vascular tende a ser segmentar, isto é, segmentos de 5 a 10 cm do vaso são afetados. Não há necrose da parede vascular. Numa fase posterior o trombo se torna organizado, e o infiltrado inflamatório passa a apresentar células gigantes.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença tipicamente se inicia nos **vasos mais distais dos membros**, com progressão proximal posterior.

Uma variedade de sinais e sintomas surge em decorrência da isquemia das extremidades, havendo alterações de coloração e temperatura da pele, parestesias e disestesias, dor contínua ou claudicação dos pés e panturrilhas e, ocasionalmente, mãos e antebraços.

Caracteristicamente, há comprometimento dos pulsos arteriais distais, como os radiais, ulnares, pediosos e tibiais posteriores, enquanto os proximais estão normais. Com o agravamento da isquemia, ocorrem alterações tróficas nas unhas, **ulcerações dolorosas** – notadamente após pequenos traumatismos – e gangrenas (**FIGURA 19**).

O **fenômeno de Raynaud** é uma manifestação comum. Outro sinal que pode surgir é a **tromboflebite migratória superficial**.



Fig. 19: A doença de Buerger

A doença tende a ser progressiva, e sua evolução é determinada pela continuidade do tabagismo, com grande número de pacientes necessitando de uma ou mais amputações...

DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico se baseia nos aspectos clínicos da doença em combinação com uma angiografia compatível. **A tríade clássica de claudicação, fenômeno de Raynaud e tromboflebite migratória é altamente sugestiva**, mas ocorre numa minoria dos casos.

Tab. 10: Correlação entre achados histopatológicos e causas de morte nos pacientes com DK.

ESTÁGIOS/TEMPO	ACHADOS À HISTOPATOLOGIA	CAUSAS DE MORTE
Estágio I 0 a 2 semanas	Perivasculite aguda dos microvasos e pequenas artérias e por perivasculite e endarterite agudas das três artérias coronárias maiores. Pericardite, miocardite e acometimento do sistema de condução AV e endocardite com vasculite.	Miocardite e inflamação do sistema de condução AV.
Estágio II 2 a 4 semanas	Panvasculite das artérias coronárias com aneurisma e formação de trombos nos troncos principais. Miocardite, necrose, lesões do sistema de condução, pericardite e endocardite.	Doença isquêmica do coração, ruptura de aneurismas e miocardite.
Estágio III 4 a 7 semanas	Granulação das artérias coronárias e desaparecimento da inflamação dos microvasos.	Doença isquêmica do coração, ruptura de aneurismas e miocardite.
Estágio IV Mais de 7 semanas até 4 anos	Cicatrização com estenose grave das artérias coronárias principais. Fibrose do miocárdio, necrose, lesões do sistema de condução e fibroelastose endocárdica.	Doença isquêmica do coração (IAM consequente a trombose coronariana).

Os achados angiográficos, que são característicos, porém não patognomônicos, incluem múltiplos locais com estenoses segmentares ou oclusões, com evidente circulação colateral, atingindo as artérias distais dos membros, frequentemente de forma simétrica. **Os vasos mais proximais de maior calibre caracteristicamente são poupados, o que auxilia na diferenciação com a aterosclerose.** A biópsia dos vasos não costuma ser necessária, mas confirma a natureza vasculítica da doença.

O diagnóstico diferencial deve incluir a aterosclerose prematura, as doenças do tecido conjuntivo, a arterite de células gigantes, a arterite de Takayasu, os fenômenos embólicos arteriais, a síndrome do desfiladeiro torácico e as doenças hematológicas com síndrome de hiperviscosidade.

TRATAMENTO

Não há tratamento específico para a tromboangeíte obliterante. **A interrupção imediata do tabagismo é a medida mais importante**, pois resulta em alentejamento ou até parada da progressão da doença!!! A abstinência tem que ser completa, pois mesmo uma quantidade mínima de cigarros fumados está associada à doença ativa.

Outra medida importante é a proteção dos membros contra o frio e o traumatismo, além dos cuidados intensivos com as ulcerações e infecções secundárias. O controle da dor pode exigir narcóticos e mesmo a simpatectomia, que nem sempre apresenta bons resultados. A amputação pode ser necessária para os casos de gangrena, grandes úlceras que não cicatrizam ou dor isquêmica intratável. Deve-se ser o mais conservador possível...

Já foi descrito algum sucesso com o uso de trombolíticos, mas seu emprego não é con-

sensualmente recomendado. Também já foi relatada melhora sintomática em alguns casos com o uso de pentoxifilina e bloqueadores dos canais de cálcio. **Os glicocorticoides e os anticoagulantes não apresentam qualquer eficácia.**

SÍNDROME DE COGAN

Apesar de fazer parte da apostila de vasculites, a *Síndrome de Cogan* (SC) nem sempre se apresenta com vasculite! Sua grande marca clínica – que já nos autoriza a fechar o diagnóstico – é a combinação de **ceratite intersticial + disfunção auditiva e vestibular**. As lesões oculares e audiovestibulares são causadas por infiltração tecidual de leucócitos mononucleares, e não por vasculite localizada...

Entretanto, o que sempre chamou a atenção dos especialistas foi o fato de que uma pequena parcela dos casos se associa a um quadro gravíssimo de vasculite, que pode tanto seguir o padrão da PAN clássica (predominância da lesão em vasos médios), quanto um padrão semelhante ao da arterite de Takayasu (aortite) – sendo este último o tipo mais comum. Síndromes de sobreposição (*overlap*) também já foram reconhecidas, nas quais ambos os padrões vasculíticos aparecem ao mesmo tempo! Cerca de **15%** dos portadores de SC desenvolvem vasculite, e na maioria das vezes o que se observa é um quadro de **aortite**...

Como nas demais síndromes vasculíticas, a etiopatogenia da síndrome de Cogan sempre foi um mistério, porém, recentes descobertas científicas têm mudado um pouco este cenário, sendo digno de nota que isso foi acontecer justamente nesta doença raríssima... Observe o quadro a seguir:

SAIBA MAIS

Os *Reovirus* representam uma grande família de vírus eventualmente encontrados nas fezes e secreções respiratórias. Seu próprio nome – derivado de *Respiratory-Enteric Orphan Virus* – foi cunhado para ressaltar o fato de que nenhum tipo de doença havia sido associado a sua presença (o termo “órfão”, aqui, se refere à ausência de uma doença associada)... Todavia, parece que os reovirus podem causar viroses subclínicas comuns das vias aéreas superiores e trato gastrointestinal... Seja como for, o interessante é que a principal proteína do Reovirus Tipo III (o componente *lambda 1*) apresenta grande mimetismo molecular com o CD148 e a conexina 26, duas proteínas encontradas em abundância na cóclea e na córnea... Ao que tudo indica, estes são os verdadeiros “antígenos de Cogan”, os alvos dos autoanticorpos que seriam os responsáveis pela doença! Tais autoanticorpos já foram purificados do soro dos doentes, e sua infusão em ratos causou um quadro idêntico à SC, com disfunção audiovestibular, ceratite e vasculite em todas as cobaias testadas!!! Este importante achado experimental serve para fortalecer a hipótese de que a etiopatogenia das vasculites primárias pode envolver uma “reação cruzada” a certos antígenos exógenos, desde que o indivíduo possua uma predisposição genética ao descontrole da tolerância imunológica...

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

São comuns os sintomas constitucionais como astenia, febre e perda ponderal. O acometimento ocular é característico, com a **ceratite** intersticial, manifestada por hiperemia conjuntival e fotofobia. Ocasionalmente há conjuntivite e uveíte. Da mesma forma, é frequente o **envolvimento vestibuloauditivo**, com diminuição da acuidade auditiva, zumbidos, náuseas e vômitos, vertigens e ataxia.

A **aortite** resulta muitas vezes em insuficiência aórtica, com necessidade de troca valvar, e às vezes até mesmo vasculite coronariana, com isquemia miocárdica. Por outro lado, o quadro vasculítico pode ser muito semelhante à poliarterite nodosa... De uma forma geral também são encontrados artralgias e artrites, *rash* cutâneo, linfonodomegalias e hepatoesplenomegalia. As principais complicações são cegueira, surdez, insuficiência aórtica e hemorragia digestiva.

DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico da síndrome de Cogan é feito com base no quadro clínico. São verificados

anemia, leucocitose e trombocitose, elevação da velocidade de hemossedimentação e, em alguns casos, crioglobulinas, fator reumatoide e fator antinuclear.

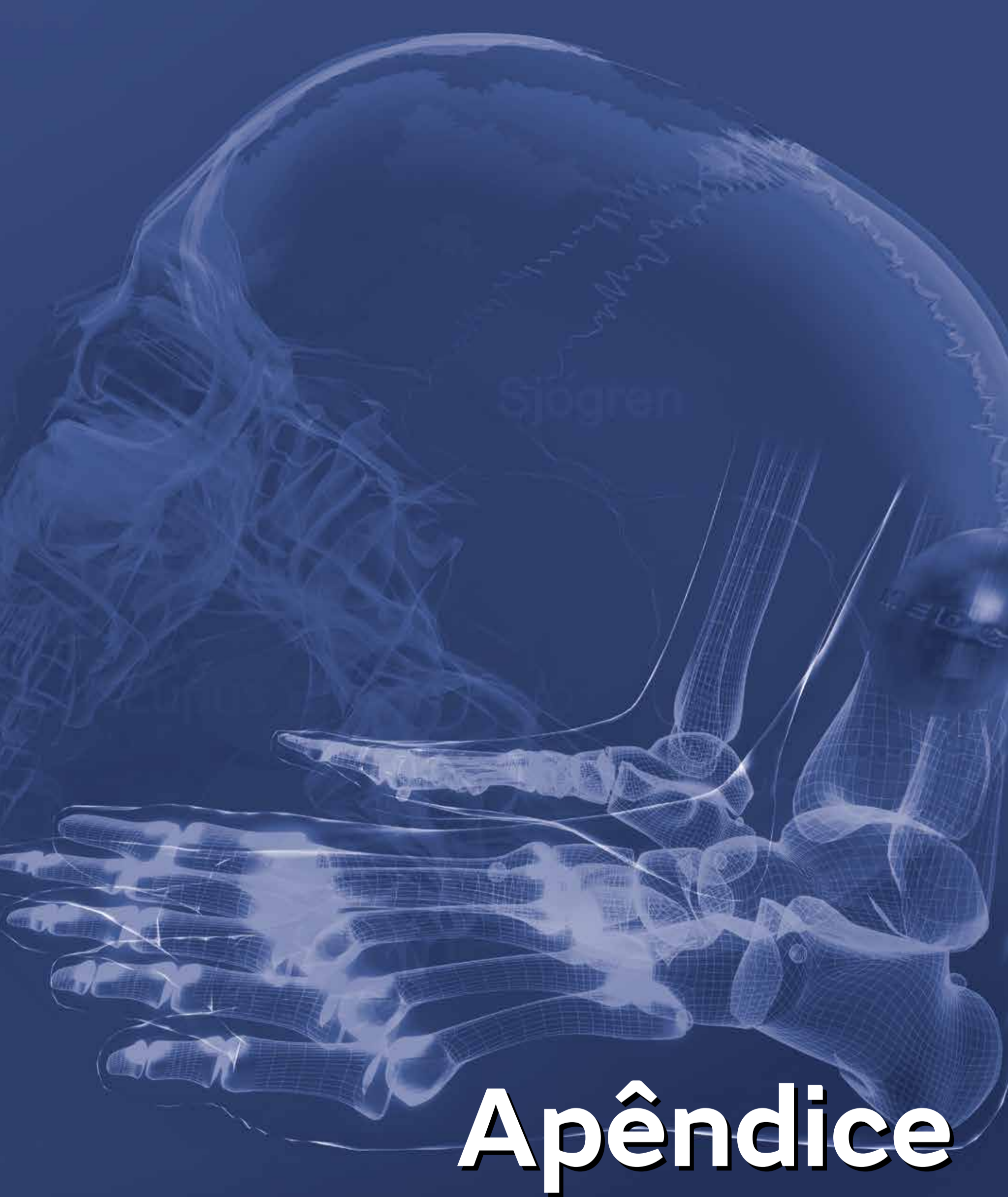
A angiografia pode mostrar as mesmas alterações encontradas na poliarterite nodosa, além da dilatação da raiz da aorta, com ocasional insuficiência da valva aórtica.

O diagnóstico diferencial deve incluir causas infecciosas de ceratite e labirintite, colagenoses e outras vasculites, bem como a *síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada* (uma doença sistêmica onde são afetados diversos tecidos que contêm *melanócitos*, como os olhos (úvea), ouvido interno, SNC e pele).

TRATAMENTO

Corticoides tópicos são eficazes na ceratite. A disfunção vestibuloauditiva e as manifestações da vasculite são tratadas com corticoides sistêmicos em altas doses (prednisona 1-2 mg/kg/dia) + imunossupressores citotóxicos (ciclofosfamida 2 mg/kg/dia), exatamente como em outras complicações graves das vasculites sistêmicas em geral.





Apêndice

AMILOIDOSES

APÊNDICE AMILOIDOSES

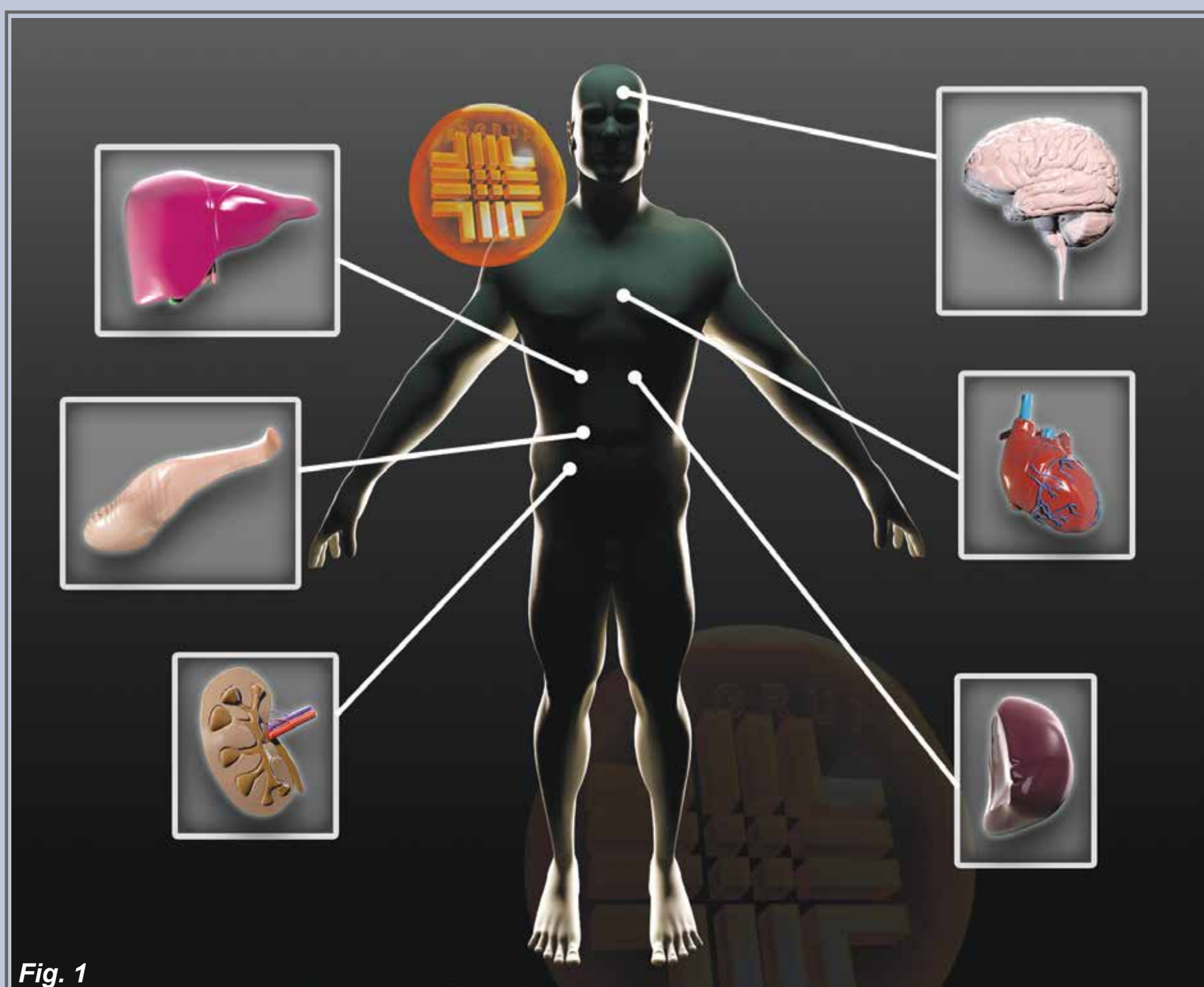


Fig. 1

I INTRODUÇÃO

Amiloidose é uma síndrome de disfunção orgânica causada pela deposição tecidual de uma substância chamada *Amiloide*.

Como você já deve ter percebido, o título acima está no plural de propósito, a fim de chamar sua atenção... Ao contrário do que muitos pensam, o termo *Amiloidose* não se refere a uma única doença, mas sim a um conjunto de doenças diferentes agrupadas dentro da mesma nomenclatura por apresentarem uma interessante característica em comum: a presença do **depósito amiloide extracelular**.

Atualmente se reconhece que muitas condições importantes na prática médica são causadas por depósitos de substâncias *parecidas* com o amiloide, mas que não podem receber esta denominação. Os maiores exemplos são as doenças de Alzheimer, Parkinson, Huntington e as doenças priônicas (como a síndrome de Creutzfeldt-Jacob, o equivalente humano do “mal da vaca louca”). Tais doenças não são englobadas no conceito de amiloidose porque seus depósitos são **intracelulares** e têm características físico-químicas diferentes do amiloide...

O que é, afinal, a substância amiloide?

Para ser chamado de amiloide, um depósito tecidual deve ser constituído por três componentes obrigatórios: uma Fibrila proteica, Glicosaminoglicanos e o Amiloide Sérico P.

O elemento mais importante é a fibrila proteica, que, além de representar até 95% do conteúdo amiloide, **determina o quadro clínico específico!** Veja bem... Já foram identificadas 25 formas distintas de amiloidose justamente porque encontramos 25 tipos diferentes de proteínas fibrilares dentro dos amiloides. Em cada síndrome particular apenas um tipo de fibrila é depositada, e cada uma destas tem afinidade pelo interstício de determinado órgão ou grupo de órgãos, justificando a existência de amiloidoses *localizadas* ou *sistêmicas*...

Estas fibrilas derivam de proteínas normais, que por diversas razões alteram sua estrutura molecular terciária (*misfolding*). Isso favorece agregação e precipitação de polímeros insolúveis destes precursores, geralmente em um órgão distante do seu local de origem.

Mas como uma proteína que era normal passa a apresentar uma estrutura terciária alterada?

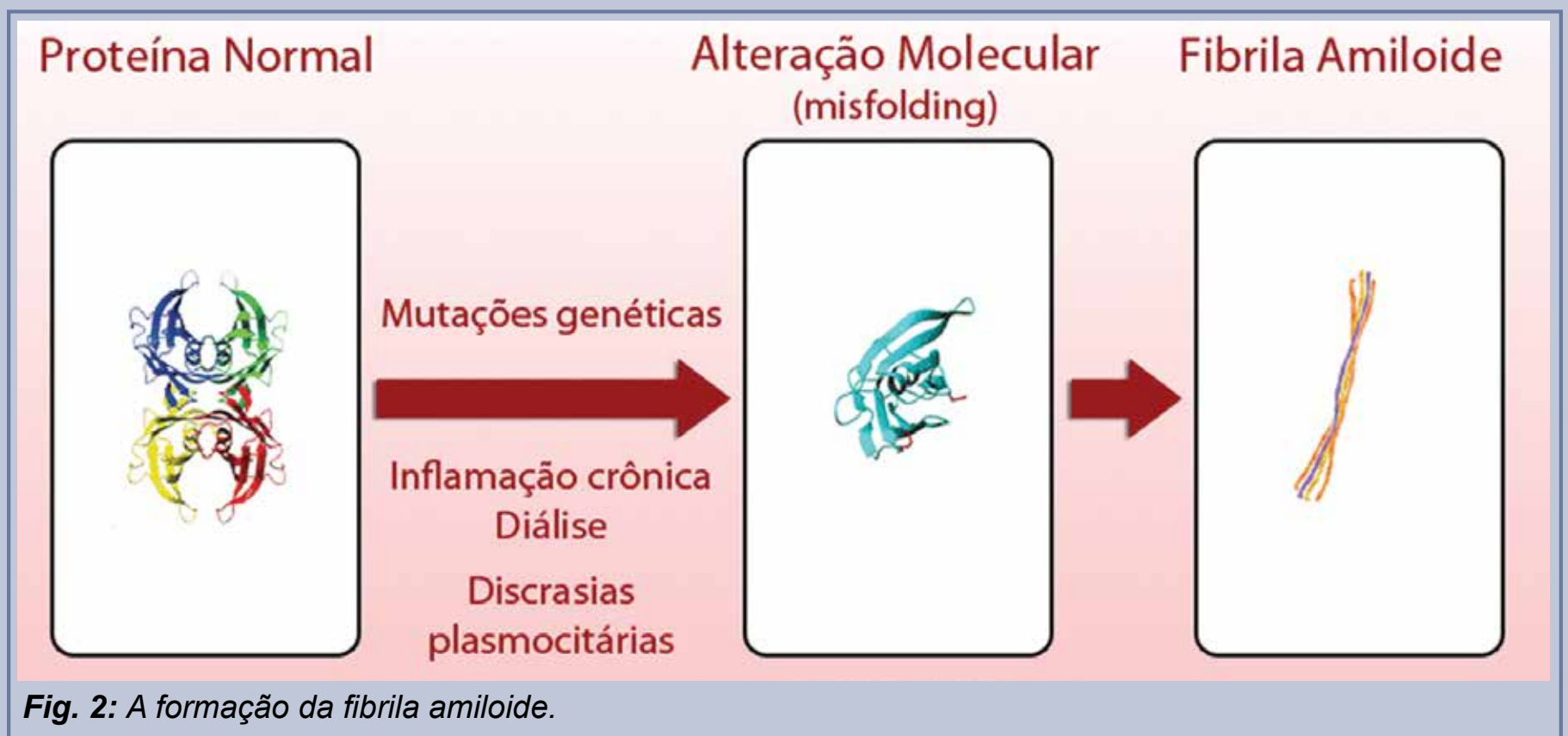


Fig. 2: A formação da fibrila amiloide.

Essa pergunta intrigou os cientistas durante muito tempo... Nas amiloidoses hereditárias a resposta é simples: mutações genéticas determinam a construção de uma molécula truncada! (**FIGURA 2**) Neste grupo são frequentes as mutações pontuais, de modo semelhante ao que acontece na anemia falciforme (na qual o resultado final é a substituição do ácido glutâmico pela valina na cadeia da beta globina). As proteínas precursoras desses pacientes nunca foram normais...

Por outro lado, na amiloidose adquirida, apesar de o mecanismo também poder ser genético (transformação do genoma), o mais frequente é uma combinação de fatores como o aumento na concentração do precursor, sua transformação amiloidogênica por células imunológicas ativadas (macrófagos), alterações na matriz extracelular que facilitem a deposição e uma disfunção do sistema proteolítico endógeno (os famosos proteossomas, estruturas compostas por diversas proteases que deveriam *limpar* o organismo de proteínas velhas e inúteis).

Veremos adiante a existência de algumas situações clínicas que predispõem ao processo de amiloidogênese, como as inflamações crônicas, as discrasias plasmocitárias e a terapia de substituição renal...

Os papéis dos outros constituintes do amiloide também vêm sendo elucidados... O Amiloide Sérico P, por exemplo, é uma proteína não fibrilar que pertence à família das pentraxinas (a mesma da proteína C reativa). Parece que dentro de um contexto amiloidogênico esta molécula catalisa a ligação da fibrila amiloide aos glicosaminoglicanos da matriz extracelular, atuando também na estabilização e proteção deste depósito contra o sistema proteolítico...

Como identificamos a presença do Amiloide?

Apesar de esses conhecimentos serem novos, a identificação dos depósitos amiloides já vinha sendo feita com grande acurácia, mesmo na ausência das modernas técnicas de biologia molecular... Hoje sabemos que todas as fibrilas amiloides são agregadas em uma macroestrutura chamada **folha beta pregueada**, e isso justificaria uma peculiaridade *dramática*, descoberta na década de 1920, a qual é usada para

distinguir o amiloide dos outros depósitos teciduais de proteína!

Preste atenção: Na microscopia óptica padrão, corada com *Hematoxilina* e *Eosina*, o amiloide tem um aspecto hialino e amorfo, não sendo possível diferenciá-lo de qualquer depósito proteico... Se o corarmos com **Vermelho Congo** ele também adquire uma tonalidade róseo-avermelhada e, ainda assim, não conseguimos distingui-lo... Contudo, se nesse momento trocarmos de microscópio para um que tenha luz polarizada, apenas o amiloide apresentará um brilho **Verde**, o que permite o reconhecimento patognomônico desta substância! Se no depósito não houver fibrilas amiloides, a cor verde simplesmente não aparece... A explicação do fenômeno é biofísica: A ligação entre as moléculas de Vermelho Congo e as proteínas organizadas em folhas beta causa esta modificação no espectro da luz polarizada conhecida como *birrefringência verde*. (**FIGURA 3**)

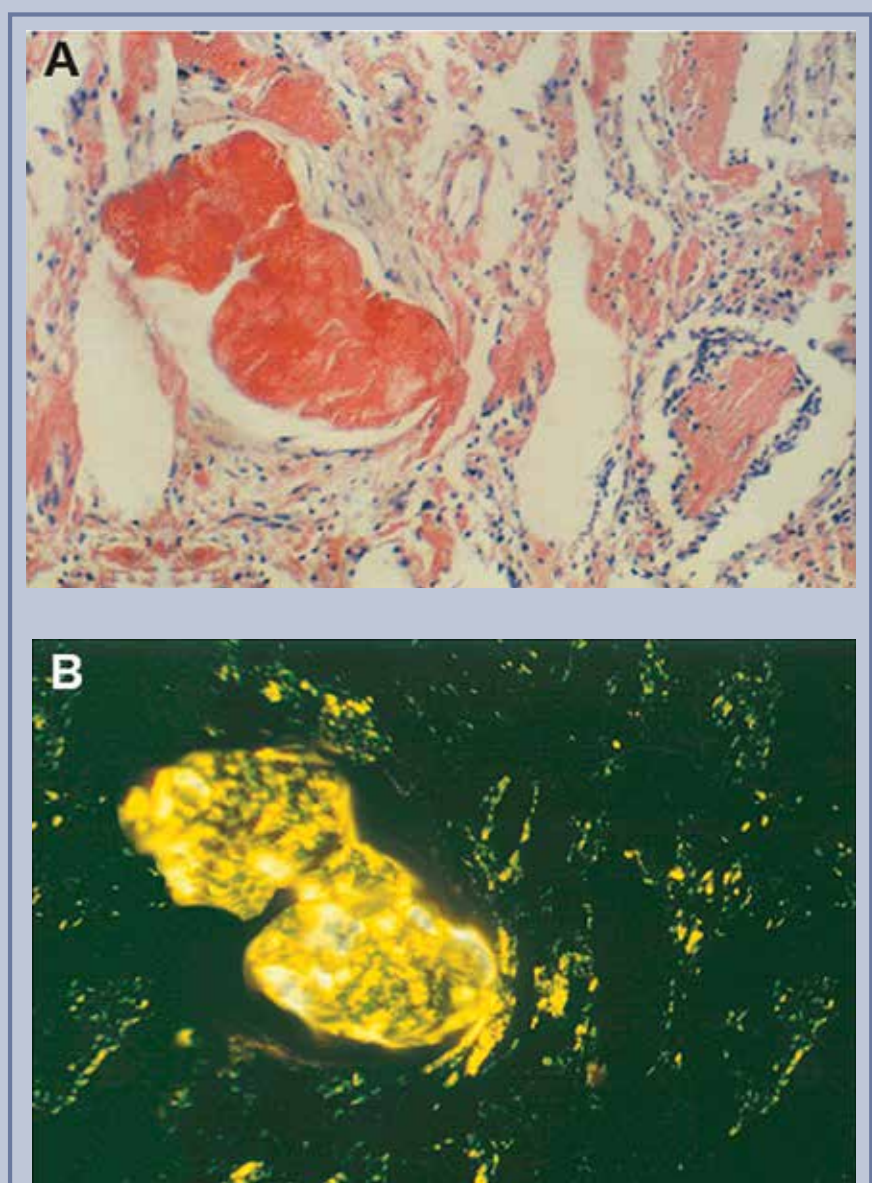


Fig. 3A: Material corado pelo Vermelho Congo.

Fig. 3B: A mesma peça submetida à luz polarizada (birrefringência verde) do material amiloide.

Outros corantes também identificam o amiloide, como as Tioflavinas S ou T, mas eles não chegam nem perto da acurácia do Vermelho Congo.

Só que o diagnóstico não para por aí... Atualmente não basta dizer apenas que existe amiloide nos tecidos. **Devemos sempre identificar o tipo de proteína presente!** A imunofluorescência é o padrão-ouro com esta finalidade, utilizando anticorpos específicos voltados contra as diferentes fibrilas. O diagnóstico deve ser o mais exato possível, pois o prognóstico e os tratamentos serão distintos para cada forma de amiloidose...

Um pouco de história da medicina...

A primeira descrição anatomopatológica da amiloidose foi feita por Rokitansky em 1842, mas o criador do termo “amiloide” foi o lendário patologista alemão Rudolph Virchow, que em 1854 publicou o relato do que julgava ser uma “degeneração” dos tecidos humanos semelhante ao amido encontrado nos vegetais... Para surpresa de todos, Virchow demonstrou que aquela infiltração orgânica, que fora chamada de lardácea (“lardum” é o nome latino do toucinho, um recheio gorduroso de certos tipos de carne), apresentava propriedades tintoriais semelhantes ao amido... O amiloide fica amarelo após entrar em contato com o iodo e, aplicando-se logo em seguida uma solução de ácido sulfúrico, este depósito adquire uma coloração caracteristicamente azulada, o que é conhecido como reação de metacromasia do iodo e era um indicador clássico da presença de amido! Apesar de, em 1859, Kekule ter comprovado que o amiloide era um material basicamente proteico e não um depósito glicídico (como o amido, que é um polímero da glicose), a palavra amiloidose já fazia parte do vocabulário médico sofisticado da época, e persistiu inalterada até os dias de hoje...

Compreenda a nomenclatura das amiloidoses...

QUADRO DE CONCEITOS I

O que é o Amiloide?

Amiloide é uma substância patológica sintetizada pelo próprio organismo em determinadas situações que se deposita em diversos órgãos e tecidos, causando disfunção. Seu principal constituinte é uma proteína alterada, que tende a formar polímeros insolúveis em combinação com elementos do plasma e da matriz extracelular. Identificamos sua presença de modo genérico utilizando a coloração com Vermelho Congo, que sob luz polarizada evidencia uma birrefringência verde. Para identificar o tipo de amiloide específico a imunofluorescência deve ser utilizada...

Em 2001, o Comitê de Nomenclatura da Sociedade Internacional de Amiloidose definiu as regras para notação de cada uma das diferentes síndromes amiloides. Tais entidades devem ser representadas por uma sigla de duas abreviações. A primeira abreviação é a própria letra “A”, em referência ao termo *Amiloidose*. A segunda diz

respeito à *proteína que origina as fibrilas*. Esta classificação bioquímica é considerada mais perfeita do que a difícil classificação das amiloidoses baseada em características clínicas, já que muitos tipos da doença têm manifestações semelhantes... Observe a tabela seguinte:

25 tipos de Amiloidose				
AA	AApoAII	A β_2 -M	ALys	Alns
AL	AApoAIV	ABri	AFib	ALac
AH	AGel	ACal	APin	Amed
ATTR	ACys	AANF	Ack	AKer
AApoAI	ABeta	AIAPP	Apro	ASeml

É óbvio que você não precisa memorizar todos esses subtipos, pois eles em sua maioria são doenças raríssimas... Entretanto, ressaltamos que os tipos de amiloidose com maior chance de serem encontrados na prática médica são quatro:

1. Subtipo AA (Amiloide Sérico A) – É a forma mais comum do mundo (países pobres + países ricos). Só acontece nos estados inflamatórios crônicos, sendo por isso chamada de *Amiloidose Secundária ou Reativa*.

2. Subtipo AL (Cadeia Leve de Imunoglobulina) – É a forma mais comum dos países ricos e tem como causa o grupo das *Discrasias Plasmocitárias*. É sempre chamada de *Primária*, mesmo se a discrasia associada for o Mieloma Múltiplo...

3. Subtipo ATTR (Transtirretina) – É a principal forma familiar. Algumas regiões do globo são endêmicas, como por exemplo: a costa norte de Portugal, onde a PAF (Polineuropatia Amiloidótica Familiar) é conhecida como *doença dos pezinhos*; o Japão e o norte da Suécia também apresentam altas taxas de incidência (acredita-se que foram os *Vikings*, em suas viagens marítimas, que disseminaram o gene mutante).

4. Subtipo Beta-2-M (Beta-2-Microglobulina) – Também chamada de *Artropatia Associada à Diálise*, aparece nos pacientes que vêm fazendo hemodiálise há muito tempo.

Quando suspeitar de amiloidose?

A incidência mundial de todas as formas de amiloidose gira em torno de 50.000 casos novos por ano, o que coloca este grupo na lista das entidades raras... Como se isso não bastasse, seus sinais e sintomas são geralmente inespecíficos, fazendo com que os pacientes sejam extensamente investigados antes de chegar ao diagnóstico, que nem sempre é alcançado...

Por causa destas dificuldades alguns centros norte-americanos de referência em amiloidose (como a *Clinica Mayo*) vêm lançando uma campanha de conscientização desta doença, especialmente de sua forma primária (AL), que é a mais frequente naquele país.

A razão para tal alerta é que já existem tratamentos razoavelmente eficazes contra esta moléstia extremamente grave, mas eles só têm bons resultados se iniciados em uma fase precoce da doença (antes do acometimento cardíaco)!

As seguintes recomendações tomam como referência o amplo espectro clínico da forma AL, mas servem como lembretes para a inclusão de qualquer tipo de amiloidose no diagnóstico diferencial.

Lembre-se de Amiloidose quando encontrar...

Proteinúria nefrótica
Cardiomiopatia restritiva
Hepatomegalia sem causa aparente
Neuropatia periférica idiopática

Achamos que vale a pena citar também outros dois sinais de alerta para a suspeita de amiloidose... Estas manifestações raramente são vistas (por isso não estão no quadro acima), porém, são igualmente sugestivas:

- **Espessamento cutâneo, com tendência à formação de equimoses.**
- **Pseudo-hipertrofia muscular (macroglossia, ombro do jogador de futebol americano).**

Um padrão de sangramento cutâneo considerado clássico da amiloidose AL é o *Sinal do Guaxinim (Raccoon eyes)*, uma equimose Periorbitária idêntica àquela observada nas fraturas da base do crânio – só que o paciente não tem história de trauma...

I – PRINCIPAIS FORMAS CLÍNICAS

1. AMILOIDOSE AA

É chamada de *secundária* ou *reativa*, porque só se desenvolve nos estados inflamatórios crônicos... A proteína alterada que se deposita nos tecidos é o **Amiloide Sérico A (SAA)**, um reagente de fase aguda que tem seus níveis elevados nestas situações.

Recentemente, um curioso achado experimental ajudou a entender melhor sua patogênese: ao adicionarmos citocinas pró-inflamatórias à cultura de macrófagos obtidos destes pacientes, observamos que os macrófagos fagocitam e metabolizam o SAA de maneira incompleta, excitando posteriormente uma subunidade amiloidogênica... Isso corrobora o conceito de que a amiloidose secundária precisa de uma conjunção de fatores predisponentes, e não apenas do aumento nos níveis séricos das proteínas precursoras!

Mesmo assim, existe uma correlação direta entre os níveis de citocinas, de SAA, e a progressão da doença... Algumas séries observaram que a remissão do quadro inflamatório é acompanhada de queda na concentração plasmática desses fatores e melhora do quadro clínico (por exemplo, diminuição da proteinúria).

Estudos recentes utilizaram a cintilografia de corpo inteiro com amiloide sérico P radioativamente marcado, para acompanhar a extensão e a evolução da infiltração amiloide no organismo (Sensibilidade = 90% e Especificidade = 93% na forma AA). Tal método – ainda não disponível para uso clínico, apenas em centros de pesquisa – confirmou que o controle do processo inflamatório crônico, independente de sua etiologia, reduz a “carga amiloide” dos tecidos...

Qual é a importância da amiloidose AA na prática?

Ela é o tipo de amiloidose mais comum do mundo porque certas infecções crônicas ainda são muito frequentes nos países subdesenvolvidos. Como nos países ricos as doenças infecciosas são menos prevalentes, esta forma de amiloidose fica em segundo lugar atrás da forma primária (AL), sendo vista quase sempre como complicação de doenças autoimunes.

Maiores Causas de Amiloidose AA nos Pobres

Tuberculose
Hanseníase
Osteomielite crônica

Maiores Causas de Amiloidose AA nos Ricos

Artrite reumatoide
Artrite psoriásica
Artrite crônica Juvenil
Doença de Crohn
Espondilite anquilosante
Febre familiar do Mediterrâneo

Etiologias mais raras são o *carcinoma de células renais, os linfomas e o uso de drogas endovenosas*. Em pouquíssimos casos ela é idiopática!

SAIBA MAIS...

1) Curiosamente, a febre familiar do Mediterrâneo origina 60% dos casos de amiloidose reativa no Oriente Médio, especialmente na Turquia. Uma característica particular desta condição é sua excelente resposta à Colchicina (1,5 a 2,0 mg/dia), tanto na prevenção dos ataques febris quanto na reversão das sequelas amiloides (nefropatia). A Colchicina leva cerca de um a dois anos para alcançar seu benefício máximo...

2) Mais curiosamente ainda, a amiloidose reativa quase nunca se desenvolve nos casos de lúpus eritematoso sistêmico, e ninguém sabe a razão disso...

O que eu não posso deixar de saber sobre este assunto?

Apesar de termos citado diversas causas, saiba que a **artrite reumatoide é a doença que acarreta o maior risco de amiloidose AA**... A incidência de amiloidose nesta doença é proporcionalmente maior do que nas outras condições inflamatórias! A explicação é que as próprias

células sinoviais produzem o SAA quando estão inflamadas (sinovite), contribuindo na amiloidogênese dos pacientes predispostos...

O tratamento da amiloidose AA é o controle da doença de base! Estudando o exemplo da artrite reumatoide, notamos que, antes da introdução de Drogas Antirreumáticas Modificadoras de Doença (DARMD), muitos pacientes faleciam por causa das complicações da amiloidose... Só para você ter uma ideia, a prevalência dos depósitos amiloides em séries antigas de necropsia chegava a 25%, com até 11% dos pacientes manifestando a doença em vida... Os novos agentes inibidores de TNF-alfa (ex.: *Infliximab*) reduziram ainda mais o risco de amiloidose na artrite reumatoide!

QUADRO DE CONCEITOS II

Amiloidose infantil

A **ÚNICA** forma de amiloidose vista em crianças é a amiloidose reativa ou secundária (AA), quase sempre associada à artrite idiopática juvenil... O quadro clínico é idêntico àquele observado em adultos.

Quais são os sinais e sintomas desta síndrome?

A primeira manifestação costuma ser uma proteinúria subnefrótica, presente em 80% dos casos, mas normalmente não é ela que sugere o diagnóstico... O paciente clássico é portador de uma doença inflamatória crônica e misteriosamente passa a apresentar...

SÍNDROME NEFRÓTICA E HEPATOESPLENOMEGALIA

...com dano hepático leve, como evidenciado por aumentos discretos da *fosfatase alcalina*. Na prática o órgão mais atingido pela doença é o rim, que pode evoluir para IRC e necessidade de diálise! Um dado interessantíssimo é que esta forma de amiloidose raramente acomete o miocárdio (< 5%), justificando o seu melhor prognóstico em comparação com a forma AL. Os nervos periféricos também não costumam ser afetados...

QUADRO DE CONCEITOS III - Amiloidose AA

Que proteína está presente no amiloide?	O amiloide sérico A.
Quais são suas principais causas?	<u>Países pobres</u> = Doenças infecciosas crônicas. <u>Países ricos</u> = Artrite reumatoide.
Existe um grupo especialmente afetado?	É a única forma de amiloidose que acomete crianças (AIJ).
Como se dá sua apresentação clínica típica?	Síndrome nefrótica + hepatoesplenomegalia sem causa aparente em casos de doença inflamatória prolongada.
Que órgãos geralmente são poupados?	O coração e o sistema nervoso.

A duração e a intensidade da doença de base são importantes. Na artrite reumatoide, a amiloidose reativa surge em média após 15 anos de doença, sendo que nos quadros mais graves (altos níveis de fator reumatoide, manifestações extra-articulares) ela aparece de maneira precoce!

2. AMILOIDOSE AL (L = LIGHT CHAINS)

Esta forma de amiloidose reflete a existência de uma **discrasia plasmocitária subjacente**. A palavra *discrasia* vem do grego *krasis*, que literalmente quer dizer “mistura”, isto é, *discrasia plasmocitária* é um termo que se refere a uma “mistura ruim” de plasmócitos, caracterizada pela existência de um clone celular patológico no meio da população de células normais.

Geralmente a amiloidose AL não fecha critérios para o diagnóstico de mieloma múltiplo (o qual é feito quando > 10% da medula óssea estiver ocupada por plasmócitos), mas em 10% dos casos o mieloma está realmente presente! Na maioria das vezes a discrasia é inespecífica... Independente se há ou não mieloma (ou mesmo a macroglobulinemia de Waldenström), a amiloidose AL deve ser chamada de *primária*.

Como era de se esperar, a proteína amiloide será derivada de uma paraproteína monoclonal. Todavia, os depósitos amiloides não são formados por polímeros de imunoglobulina completa (duas cadeias leves + duas pesadas), mas sim de cadeias leves isoladas... Em 75% dos casos as fibrilas são constituídas por cadeias *lambda*, e nos 25% restantes pelas cadeias *kappa*. A imunoglobulina monoclonal produzida sofre uma metabolização parcial, liberando cadeias leves alteradas com propriedades amiloidogênicas.

Qual é o quadro clínico típico?

A amiloidose primária é considerada o protótipo das amiloidoses sistêmicas porque apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas! Seus achados clássicos são os seguintes:

1. Perda ponderal e fadiga.
2. Síndrome nefrótica.
3. ICC de padrão diastólico, com predomínio de falência do ventrículo direito.
4. Polineuropatia periférica não diabética.
5. Hepatomegalia.
6. Macroglossia.
7. Fragilidade capilar (púrpura).

Quando um paciente com mais de 40 anos de idade apresentar qualquer um desses sinais sem uma causa óbvia, devemos imediatamente suspeitar de amiloidose AL... A doença é incomum abaixo dessa faixa etária!

Existe algum método de screening nos casos suspeitos?

Pelo fato de ser uma discrasia plasmocitária, a amiloidose AL apresenta uma paraproteína monoclonal em 90% das vezes, frequentemente no sangue e na urina.

QUADRO DE CONCEITOS IV - Amiloidose AL

Que proteína está presente no amiloide?	A cadeia leve de imunoglobulina.
Qual é sua principal causa?	As discrasias plasmocitárias.
Como se dá sua apresentação clínica típica?	Uma das seguintes condições, sem causa aparente: 1. Perda de peso e fadiga. 2. Síndrome nefrótica. 3. ICC. 4. Neuropatia periférica. 5. Hepatomegalia.
Existem sinais físicos sugestivos?	O Sinal do Guaxinim e a macroglossia.
Como é feito o diagnóstico?	Num paciente que apresente sinais de alerta, devemos: 1. Demonstrar a discrasia plasmocitária por meio do encontro de uma paraproteína. 2. Demonstrar a presença do amiloide. 3. Confirmar que o amiloide é formado por cadeias leves.

Mas agora preste atenção no detalhe... **Devemos solicitar dois exames de screening ao mesmo tempo:** A *imunoelektroforese plasmática* e a *imunoelektroforese urinária*.

Eis os motivos destas recomendações:

1. Por que imunoelektroforese e não eletroforese convencional? A diferença entre as duas é que a primeira utiliza um processo chamado de *imunofixação* após a realização da eletroforese, que nada mais é do que a aplicação de anticorpos específicos para identificar as cadeias leves.
2. Por que plasma + urina? Em 1/3 dos casos o exame é negativo no plasma e em outro 1/3 é negativo na urina, solicitar os dois juntos aumenta a sensibilidade...

Hoje em dia já existe um teste extremamente específico para a dosagem de cadeias leves circulantes (“livres”): o *Freelite™*, que utiliza o método da nefelometria para uma quantificação precisa das cadeias *lambda* ou *kappa*, e vem sendo recomendado no acompanhamento da resposta terapêutica da amiloidose AL...

A forte suspeita clínica aliada à positividade de qualquer um dos testes de *screening* indica a realização do aspirado de gordura abdominal (ver adiante), na tentativa de flagrar o depósito amiloide sistêmico da maneira menos iatrogênica possível! Falaremos do diagnóstico definitivo e do tratamento mais adiante...

3. AMILOIDOSE ATTR

Entre as muitas formas hereditárias de amiloidose, aquelas que envolvem alterações genéticas da Transtirretina (TTR) são as mais comuns... Esta proteína é sintetizada pelo fígado, também conhecida como pré-albumina, e tem a função de carrear o hormônio tireoidiano e a vitamina A no plasma. Até o momento já foram descritas mais de 100 mutações diferentes em seu gene, todas elas originando produtos extremamente amiloidogênicos...

Observação:

“*Transthyretin*” = TRANSport THYroxine RETINol (vit. A)...

O quadro clínico é marcado por manifestações neurológicas, cardíacas, renais e até mesmo oculares (pela deficiência de vitamina A). A maioria das pessoas começa a ter queixas entre os 20-40 anos, e não são raros os pacientes que abrem o quadro com mais idade (60-70 anos)... De qualquer forma, a doença não é diagnosticada em crianças!

Alguns subtipos são clássicos por serem endêmicos em certas regiões do globo... Um dos maiores exemplos é a *paramiloidose familiar* ou PAF (Polineuropatia Amiloidótica Familiar), também chamada de *doença dos Pezinhos* (a seqüela neuropática deixa os pés atrofiados). Em Portugal, existem mais de 600 famílias portadoras da doença, e neste país centenas de transplantes hepáticos já foram realizados para curar esta enfermidade...

SAIBA MAIS...

A *paramiloidose familiar* começa com uma *síndrome de polineuropatia sensitivomotora* (disestesia + fraqueza), inicialmente predominando nos membros inferiores... Com o passar do tempo as manifestações clínicas atingem também as extremidades superiores, e uma série de sinais disautômicos costuma sobrevir. Um dos mais precoces é a *disfunção erétil*, sendo frequentes as *dificuldades de esvaziamento visceral* (gastroparesia, constipação e retenção vesical) além de *hipotensão postural sintomática*. A doença é inexoravelmente progressiva, e, se o paciente não for submetido ao transplante ortotópico de fígado, costuma causar a morte ao término de 10 ou 12 anos de sofrimento.

Também merece ser citada a *cardiopatia amiloidótica familiar*, uma forma hereditária de amiloidose localizada. Diversos tipos de mutação na TTR resultam em diferentes níveis de gravidade... A troca de aminoácidos Val-122-Ile (Valina por Isoleucina no códon 122) está sendo cada vez mais reconhecida como causa de ICC em homens negros idosos (> 60 anos) sem fatores de risco cardíaco... Já a mutação Thr-60-Ala, descrita há pouco tempo nos EUA, é responsável por um quadro gravíssimo de ICC.

Além das mutações na transtirretina, uma série de outros genes vem sendo incriminada pela geração de proteínas mutantes amiloidogênicas, como o fibrinogênio, as apolipoproteínas A-I e A-II (envolvidas no transporte de HDL), a gelsolina, entre outras... O importante é que todas elas são raríssimas e foram descritas apenas em núcleos familiares isolados...

QUADRO DE CONCEITOS V - Amiloidose ATTR

Que proteína está presente no amiloide?	<i>A transtirretina.</i>
Em que contexto ela aparece? Vários.	<i>Por ser autossômica dominante, ocorrem casos dentro da mesma família.</i>
Quais são as formas mais comuns?	<i>Neuropática e cardíaca.</i>

4. AMILOIDOSE BETA-2-M (AMILOIDOSE ASSOCIADA À DIÁLISE)

Até bem pouco tempo atrás os filtros de hemodiálise só utilizavam membranas derivadas da celulose com poros relativamente pequenos, e por causa disso algumas toxinas não eram adequadamente eliminadas! Entre essas escórias – que acabavam se acumulando lentamente no organismo – encontramos uma importante proteína integrante do *Complexo Principal de Histocompatibilidade* (MHC), a qual tem grande poder amiloidogênico: a **Beta-2-Microglobulina**.

Praticamente 100% dos pacientes desenvolviam amiloidose sintomática se fossem mantidos em terapia de substituição renal por mais de 15 anos...

Felizmente, hoje em dia dispomos de uma ampla lista de materiais alternativos, como as membranas sintéticas (polissulfonas) que têm poros de filtração maiores. Não obstante, os pacientes que necessitam de diálise por muitos anos continuam retendo a Beta-2-Microglobulina, e justificam os casos atuais de amiloidose A β_2 -M... O que se tem observado é que ela apenas demora mais tempo para aparecer!

Acredita-se que a diálise peritoneal acarrete o mesmo risco de amiloidose que a hemodiálise, mas isso não costuma ser observado na prática uma vez que este método não pode ser empregado por longos períodos (acaba a “validade” do

peritônio como membrana natural de diálise e não dá tempo para o surgimento de amiloidose A β_2 -M em vigência de sua utilização...).

Esta molécula tem grande afinidade por certos tipos de colágeno quando transmutada em sua forma amiloidogênica, o que explica a preferência que a doença tem de se localizar nos ossos e nas articulações (infiltração da sinóvia). Tanto é assim que outro nome dado para esta entidade é *artropatia relacionada à diálise*. Apesar da presença habitual de amiloide beta-2-M em outros tecidos, manifestações clínicas de lesão dos órgãos internos são bastante raras... Veja seus principais sinais e sintomas:

- *Síndrome do túnel do carpo (principal)*
- *Periartrite escapuloumeral (dor crônica no ombro)*
- *Cistos ósseos e fraturas patológicas*
- *Derrames articulares dolorosos*
- *Espondiloartropatia*

A síndrome do túnel do carpo e a síndrome de dor crônica nos ombros são as duas manifestações clínicas mais características da amiloidose relacionada à diálise... A ocorrência de lesões císticas nas extremidades de ossos longos aumenta muito o risco de fraturas patológicas, e deve-se diferenciá-las dos *Osteoclastomas* ou *Tumores Marrons* encontrados nos casos de hiperparatireoidismo grave relacionados à IRC (os cistos são preenchidos com material amiloide)...

Não se sabe o mecanismo exato, mas na amiloidose A β_2 -M também são frequentes derrames articulares volumosos, cujo líquido sinovial revela baixa celularidade e muitas vezes um aspecto hemorrágico... A espondiloartropatia amiloide costuma afetar preferencialmente a coluna cervical, e verdadeiros quadros de radiculopatia compressiva podem ser observados...

Analise agora os principais achados radiográficos desta síndrome, os quais devem ser pesquisados em todos os casos suspeitos e são muito úteis para direcionar o diagnóstico:

PRINCIPAIS ACHADOS RADIOGRÁFICOS DA AMILOIDOSE A β_2 -M

Radiografia simples	<i>Cistos ósseos com margens levemente escleróticas.</i>
TC ou Ressonância	<i>Espessamento do manguito rotator.</i>
USG	<i>Espessamento do manguito rotator.</i>

QUADRO DE CONCEITOS VI - Relacionada à Diálise

Que proteína está presente no amiloide?	<i>A beta-2-microglobulina.</i>
Qual é o quadro clínico típico?	<i>Após anos de hemodiálise um paciente desenvolve a síndrome do túnel do carpo e dor crônica nos ombros.</i>
Existem achados radiográficos especiais?	<i>Sim, surgem diversos cistos nas extremidades ósseas que vão crescendo e confluindo com o passar do tempo.</i>
Qual é o grande risco para estes pacientes?	<i>Fraturas em decorrência desses cistos (fêmur).</i>
Como é feito o diagnóstico?	<i>Teoricamente deve ser confirmado por biópsia, mas na prática pode ser dado em um paciente que dialisa e tem as queixas e os sinais radiográficos característicos.</i>

Como em qualquer outra forma de amiloidose, o padrão-ouro para a confirmação do diagnóstico é a biópsia! Amostras podem ser obtidas através de artroscopia, e o aspirado de gordura subcutânea (ver adiante) normalmente é inútil – a amiloidose $A\beta_2$ -M é praticamente restrita ao esqueleto... Entretanto, como se trata de um quadro absolutamente previsível, **o diagnóstico pode ser firmado na prática pela associação entre os achados clínicos típicos (queixas + história de diálise prolongada) e as alterações radiográficas citadas**, às vezes prescindindo de biópsia! Falaremos de seu tratamento adiante...

II – PATOLOGIA

Como o depósito de amiloide causa disfunção orgânica?

De uma forma genérica, podemos entender este processo como o surgimento de pequenas massas homogêneas intersticiais que crescem e ocupam o espaço entre as células, causando uma **atrofia compressiva** do parênquima “invadido”.

RINS – São as principais vítimas das formas AA e AL, não sendo atingidos nas formas ATTR e $A\beta_2$ -M... O grande alvo é o glomérulo, onde o amiloide se deposita na matriz mesangial. Com o avançar do processo as alças capilares serão obliteradas por distorção extrínseca, e a expansão global do tufo glomerular resultará na ruptura da malha entrelaçada de podócitos (barreira de filtração). O quadro é composto por três elementos típicos: **Insuficiência Renal, Nefromegalia, e Síndrome Nefrótica**. O sedimento urinário é inocente, refletindo a ausência de inflamação.

Não se esqueça de que esta é uma das seis causas de IRC com rins de tamanho aumentado e que a síndrome nefrótica da amiloidose é um dos três tipos histopatológicos que mais cursam com trombose de veia renal.

SAIBA MAIS...

*Apesar de a forma mais comum de amiloidose familiar raramente envolver os rins (ATTR), existe uma subclasse em que a lesão renal é a manifestação clínica primária: **AFib**, na qual a cadeia alfa do fibrinogênio mutante sofre uma proteólise incompleta e gera um fragmento amiloidogênico que se deposita nos glomérulos... A forma **AApoAI**, relacionada à apolipoproteína A-I (principal apoproteína do HDL), costuma aparecer através de uma síndrome tubulointersticial isolada: azotemia sem proteinúria nefrótica, associada a um distúrbio tubular específico...*

É interessante citarmos que a amiloidose AA secundária à artrite reumatoide tem um péssimo prognóstico renal, evoluindo para rins em estado terminal em 85% dos casos dentro de cinco anos. A recidiva após o transplante renal é comum, mas não costuma levar à perda do enxerto.

QUADRO DE CONCEITOS VII – Amiloidose X Diabetes

As clássicas lesões renais do diabetes, o nódulo de Kimmelstiel-Wilson (glomeruloesclerose nodular) e a glomeruloesclerose difusa, podem imitar a glomerulopatia amiloide (e também são causas de IRC com rins grandes)! Todavia, nós já sabemos o que é mais importante no diagnóstico microscópico desta doença: **somente o amiloide fica verde com o Vermelho Congo**... Além do mais, ele não reage com o PAS (ácido periódico de Schiff) ao contrário do material de esclerose glomerular da nefropatia diabética, o qual é fortemente PAS positivo...

O envolvimento isolado do lúmen de pequenas artérias renais é visto ocasionalmente na amiloidose AA, uma situação na qual o prognóstico renal é muito mais favorável, já que não ocorre proteinúria importante! O amiloide A gerado no processo inflamatório crônico desses pacientes apresenta um tamanho maior do que o amiloide A habitual, e esta seria a razão para o seu depósito preferencial fora do glomérulo... A infiltração amiloidótica peritubular raramente acontece sozinha, mas quando se desenvolve leva comumente às síndromes de *Acidose Tubular Renal Distal* (tipo I) e *Diabetes Insipidus Nefrogênico*... A síndrome de Fanconi é um achado incomum.

Ainda mais raro do que estas últimas alterações – e não menos curioso – é o surgimento de uma **Síndrome de Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva**, complicando a evolução de alguns casos de amiloidose renal, novamente no contexto da artrite reumatoide... O mecanismo parece ser a ruptura dos capilares glomerulares pela infiltração amiloidótica microvascular, levando à formação de fibrina no interior da cápsula de Bowman (crescentes) e ativação de um processo inflamatório local... *O paciente já tinha o diagnóstico de amiloidose renal e abre subitamente um quadro de IRA com sedimento urinário bastante ativo (isto é, com cilindros e dismorfismo eritrocitário)!*

Tratamento: Até o momento limita-se ao controle do transtorno de base. Alguns anos atrás houve um relato anedótico (isto é, sem qualquer tipo de metodologia) de pacientes com mieloma múltiplo e amiloidose renal que usaram a 4'-iodo-4'-deoxidoxorrubicina (uma nova antraciclina) e apresentaram importante melhora da proteinúria, confirmando-se por biópsia o desaparecimento dos depósitos amiloides renais. Foi postulado que tal efeito era devido a uma interação da droga com as fibras depositadas, aumentando a taxa de fagocitose destas últimas. Entretanto, evidências recentes indicaram que esta associação é espúria... De qualquer forma, a busca por um “quelante” que ajude a remover o amiloide tem norteado a pesquisa de novos medicamentos contra este grupo de doenças.

CORACÃO – A cardioamiloidose é uma das piores coisas que o paciente pode ter! Além de impor uma grande limitação na sobrevida, apresenta particularidades que dificultam, e muito, o tratamento da falência cardíaca (veja adiante)... O transplante de coração geralmente é inviável, uma vez que a maioria dos doentes já tem lesão em diversos outros órgãos, elevando o risco cirúrgico muito acima do benefício.

Sua incidência varia de acordo com a doença específica, mas **a forma mais grave, com o pior prognóstico de todas, é a Amiloidose Primária (AL)**! Não se esqueça de que existe um tipo de amiloidose que não afeta o coração, a *Amiloidose AA (reativa)*... Dentro do grupo das amiloidoses ATTR a frequência de acometimento cardíaco é variável, mas quase todos os casos desenvolvem algum grau de infiltração do órgão. Amiloidoses familiares não-TTR dificilmente afetam o coração...

Por que a cardiopatia da forma AL tem um prognóstico tão ruim?

Um estudo prospectivo mostrou que os pacientes com cardiopatia por amiloidose AL tinham uma sobrevida muito menor do que aqueles com lesão cardíaca por outros tipos de amiloidose... O que mais chamava a atenção dos cientistas era o fato de que as evidências anatômicas de acometimento do coração eram semelhantes entre os grupos estudados, mas o grau de alteração funcional era **MUITO MAIOR** nos pacientes com amiloidose AL!

Esse fato orientou a realização de estudos subsequentes, os quais comprovaram que as cadeias leves de imunoglobulina são diretamente tóxicas para as células miocárdicas, gerando intenso grau de disfunção mecânica... O mecanismo fisiopatogênico é o aumento no estresse oxidativo (formação de radicais livres).

Quando suspeitar de amiloidose cardíaca?

A grande marca da amiloidose cardíaca é o **espessamento das paredes do órgão!** Esta alteração não corresponde a uma hipertrofia muscular verdadeira, mas sim à infiltração *lardácea* do interstício (na verdade, as células musculares sofrem *atrofia*)... Outras estruturas também são infiltradas, mas com exceção da coronariopatia amiloide, geralmente isso não causa nenhuma manifestação clínica:

- **Valvas** – espessamento das cúspides
- **Pericárdio** – discreto derrame líquido
- **Leito coronariano** – angina

O envolvimento das artérias coronárias predomina nos segmentos **intramiocárdicos** do vaso, explicando os casos de angina típica com coronariografia normal (este exame visualiza melhor os segmentos *epicárdicos* dessas artérias). Uma curiosa queixa que pode aparecer associada à angina neste contexto é a **Claudicação de Mandíbula**, uma dor isquêmica dos músculos da mastigação, causada por infiltração amiloide dos ramos extracranianos das carótidas... Tal quadro clínico costuma ser confundido com *Arterite Temporal*, mas a biópsia da artéria demonstra a típica birrefringência verde do depósito amiloide...

A principal consequência do espessamento cardíaco é a diminuição do volume das cavidades ventriculares, que se acompanha de diminuição da complacência de suas paredes (o coração fica “duro”)... O resultado final será um grave quadro de cardiomiopatia restritiva, geralmente predominando no ventrículo direito (síndrome de congestão sistêmica) associado ao fenômeno de disfunção diastólica. Seu diagnóstico diferencial mais importante é com a *pericardite constrictiva*.

O sistema de condução também é alvo frequente da amiloidose cardíaca, mas apesar de algumas alterações eletrofisiológicas serem comuns (ver adiante), a maior parte dos sintomas é devida à ICC... Vejamos os principais achados laboratoriais na tabela abaixo.

EXAMES COMPLEMENTARES E ACHADOS CARACTERÍSTICOS

Eletrocardiograma	<i>Baixa voltagem nas derivações periféricas e pseudoinfartos (áreas inativas = ondas Q).</i>
Estudo Eletrofisiológico	Geralmente mostra poucas alterações... O <i>aumento do intervalo HV</i> , isto é, o atraso na condução do impulso ao longo da região infra-hissiana, mostrou ser um bom preditor do risco de morte súbita nesses pacientes.
Ecocardiograma	É o exame de escolha para mostrar o espessamento miocárdico... Uma característica notável é o <i>aumento da ecogenicidade</i> , que melhora a visualização do coração.
Cintilografia Miocárdica	Em 20% dos casos ocorre um aumento difuso na captação do radiotraçador, o que é explicado pela ligação deste com as fibrilas amiloides! Se um paciente realizar este exame por outra razão qualquer e tal sinal for encontrado, considere fortemente a hipótese de amiloidose.
Cardiorressonância	Mostra aumento na captação global de gadolínio, com realce no subendocárdio. Deve ser evitada nos portadores de IRC devido ao risco de <i>Esclerose Sistêmica Nefrogênica</i> .
Biópsia Endomiocárdica	Padrão-ouro para o diagnóstico, mas pouco realizada na prática! Sua acurácia beira os 100%.

Em vista de tantas informações ultraespecíficas você no mínimo deve estar se perguntando: *O que de fato eu preciso saber sobre isso?*

A resposta para essa dúvida muito justa é bastante simples e você nunca mais vai se esquecer dela: **O principal sinal diagnóstico de amiloidose cardíaca é a Dissociação Massa-Voltagem...**

Seu conceito é muito fácil, preste atenção: já vimos que o espessamento da parede ventricular não é devido a uma hipertrofia dos cardiomiócitos, pois, muito pelo contrário, estas células foram “ilhadas” pelo amiloide e sofreram um processo de *atrofia compressiva*... O amiloide também funciona como um “isolante elétrico”, reduzindo o potencial captado na superfície do corpo pelos eletrodos do ECG.

Quando um paciente tem diagnóstico de HVE pelo eco, espera-se que tenha sinais equivalentes no eletro... Mas, se o contrário disso acontece (baixa voltagem), é sinal de que alguma coisa está errada... É sinal de que na verdade ele tem uma *pseudo-hipertrofia* do ventrículo esquerdo (aumento do interstício) e não um aumento verdadeiro da massa miocárdica... Este dado é extremamente sugestivo de amiloidose cardíaca!

E por que dissemos acima que o tratamento da ICC é mais difícil na amiloidose?

Basicamente porque aqui o tratamento farmacológico da ICC não funciona... Para começo de conversa, **está relativamente contraindicado o uso de Digital e de Di-hidropiridinas!** O coração amiloidótico é extremamente sensível à digoxina, e mesmo em baixas doses esta medicação pode causar toxicidade... No caso das di-hidropiridinas, que são bloqueadores dos canais de cálcio vasosseletivos, a infiltração concomitante da vasculatura arterial predispõe a uma vasodilatação exagerada, cursando com instabilidade hemodinâmica imprevisível e às vezes refratária... O uso dos IECA apresenta o mesmo tipo de problema. Já o verapamil pode levar ao choque cardiogênico, por induzir um grande inotropismo negativo sobre o miocárdio doente... Como você pode perceber seu manejo terapêutico não é nada fácil...

A cardiopatia amiloide representa um grande divisor de águas para o tratamento específico das amiloidoses sistêmicas já que dificulta a viabilidade das principais modalidades curativas disponíveis... No caso da forma AL, o transplante autólogo de células hematopoiéticas não pode ser feito porque as altas doses de melfalan utilizadas na fase mieloablativa serão extremamente tóxicas para o coração comprometido... No caso da forma ATTR, o risco cirúrgico de um transplante de fígado suplanta o benefício de sua realização, e não se tem muita experiência com o transplante de coração e fígado combinados...

TRATO GASTROINTESTINAL E FÍGADO

– A maioria dos casos acontece na forma AA (na qual a incidência de amiloidose digestiva é de 60%), quase sempre associados a um quadro de artrite reumatoide de longa duração (> 15 anos)... Quando a amiloidose acomete o tubo digestivo, quatro síndromes clínicas costumam ser observadas.

Raramente se formam massas intraluminais de amiloide, gerando quadros de obstrução mecânica! Outra causa de obstrução que já foi descrita é a **Peritonite Encapsulada**, na qual a infiltração amiloide “congela” o peritônio e promove bloqueio do delgado...

Amiloidose no tubo gastrointestinal é incomum na forma AL (8%), mas o envolvimento hepático é característico desta síndrome (70%). A forma AA também cursa com amiloidose do fígado na maioria das vezes, e o quadro clínico das duas é idêntico, composto por *dor abdominal, perda de peso e fadiga*... O principal marcador alterado no hepatograma é a fosfatase alcalina.

Como é feito o diagnóstico de amiloidose gastrointestinal?

A confirmação só pode ser feita pela biópsia, geralmente duodenal. Ressalta-se que a coleta de tecido para exame deve ser profunda o bastante de modo a alcançar a submucosa... Apesar de não existirem meios de se confirmar o diagnóstico sem biópsia, o **espessamento das paredes do tubo digestivo** visto na tomografia é extremamente sugestivo dentro do contexto clínico apropriado...

AS QUATRO PRINCIPAIS FORMAS DE AMILOIDOSE GASTROINTESTINAL

Hemorragia	Friabilidade da mucosa + ulcerações difusas, causados pela infiltração amiloide vascular (angiopatia amiloide).
Dismotilidade	Diversas síndromes de estase : <i>Esôfago</i> – disfagia; <i>Estômago</i> – gastroparesia; <i>Intestino Delgado</i> – hiperproliferação bacteriana (diarreia e má absorção); <i>Intestino Grosso</i> – pseudo-obstrução.
Má absorção	Infiltração da mucosa por amiloide reduzindo a absorção. Já vimos que existe a possibilidade de supercrescimento bacteriano associado à estase do delgado. Veremos no bloco de <i>Gastro</i> que esta é uma importante causa da síndrome disabsortiva.
Enteropatia perdedora de proteína	Às vezes o paciente também tem proteinúria, e a concomitância destes dois processos resulta em profunda hipoalbuminemia e edema.

Por ser a forma gastrointestinal característica da amiloidose AA, provavelmente observaremos este quadro em um paciente com histórico de doença inflamatória crônica mal controlada, geralmente com lesão renal (síndrome nefrótica) associada...

Como tratar?

Os princípios terapêuticos são o controle dos sintomas e a melhora do estado nutricional. Na restauração do estado nutricional podemos utilizar uma combinação de *Nutrição Enteral + Parenteral*. Em um paciente com síndrome de má absorção devemos investigar a suspeita de hiperproliferação bacteriana (confirmada por teste respiratório ou cultura quantitativa do aspirado duodenal) a qual deve ser tratada com antibióticos apropriados. Pró-cinéticos são a pedra mestra no alívio das síndromes de estase e nos casos que evoluem com diarreia devemos utilizar análogos da *somatostatina* (octreotida).

Esta complicação dificilmente é a responsável pela morte do paciente, mas é uma das maiores responsáveis por sua péssima qualidade de vida.

SISTEMA NERVOSO – Já descrevemos com detalhes as principais formas de acometimento do sistema nervoso periférico quando falamos das amiloidoses ATTR... Já vimos também outras manifestações neurológicas importantes, características dos quadros de amiloidose $A\beta_2$ -M... Todavia, gostaríamos de complementar seu rol de informações com mais dois conceitos: **1) Todas estas manifestações também são típicas da amiloidose AL!** – já foi mais do que enfatizado que esta moléstia representa o protótipo das amiloidoses. **2) As amiloidoses AL e AA não afetam o sistema nervoso central...**

SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO – A amiloidose AL é a principal causadora de lesão nesse sistema. Observamos lesões *Musculares, Articulares, e Ósseas*.

Para compreender o envolvimento do músculo esquelético podemos imaginar o mesmo processo de *atrofia compressiva* descrito para o músculo cardíaco... Somente na inspeção já observamos a chamada **pseudo-hipertrofia muscular**, na qual um paciente parece ter a musculatura desenvolvida, mas na verdade apresenta fraqueza generalizada e infiltração intersticial pelo amiloide. Um músculo caracteristicamente afetado é a língua, sendo a **macroglossia** um sinal típico de amiloidose AL... Às vezes se observam impressões nos bordos laterais da língua, consequentes ao seu crescimento em direção aos dentes – o paciente com macroglossia também pode se queixar de disfagia, pela dificuldade em transferir o alimento da cavidade oral para a faringe... (**FIGURA 4**)



Fig. 4: Macroglossia.

No que tange ao comprometimento articular, um interessante dilema pode ser encontrado... Não é raro surgir na amiloidose um quadro leve de poliartrite crônica simétrica, acometendo as metacarpolangerianas, os punhos e os joelhos, inclusive com discreta rigidez matinal... Isso nos leva à seguinte questão: *O paciente tem Artrite Reumatoide ou Amiloidose Primária?*

Como se isso não bastasse, uma grande *pegadinha* pode estar presente... Alguns pacientes com amiloidose primária apresentam nódulos subcutâneos esbranquiçados, os quais podem surgir tanto em regiões periarticulares quanto na topografia dos tendões extensores, exatamente como os nódulos reumatóides! Somente a biópsia com demonstração do amiloide (Vermelho Congo) pode desfazer este mal-entendido...

Outra manifestação reumatológica típica da amiloidose AL é o aumento de partes moles periarticulares, especialmente visto no clássico sinal do **Shoulder pad** ou **ombro do jogador de futebol americano** – a infiltração em torno da articulação escapuloumeral faz parecer que o paciente colocou uma “ombreira” debaixo da pele, exatamente como um protetor de clavícula utilizado no futebol americano!

A *Osteopatia* da amiloidose AL é uma lesão lítica destrutiva do osso, a qual é preenchida por material amiloide, provoca dores intensas durante o seu crescimento e aumenta muito a chance de fratura patológica, exatamente como a doença cística do osso observada na amiloidose $A\beta_2$ -M.

SISTEMA SANGUÍNEO – Na verdade, as alterações hematológicas das amiloidoses não representam o envolvimento direto do sistema linfo-hematopoiético: O distúrbio mais comumente observado é uma **tendência hemorrágica**, que pode ser devida a vários mecanismos distintos!

É possível que a doença prejudique intensamente o parênquima hepático levando à deficiência na síntese dos fatores de coagulação.

Entretanto, isso raramente é visto, uma vez que na maioria dos casos a função hepatocelular se mantém razoavelmente preservada, sendo comum por outro lado um aumento isolado da fosfatase alcalina...

Normalmente, o mecanismo patogênico clássico da tendência hemorrágica é a **diminuição dos níveis séricos de Fator X** por causa de seu “sequestro” pelas fibrilas amiloides depositadas no fígado e no baço (sistema reticuloendotelial). Você deve se lembrar de que cada tipo de amiloide tem afinidade por um tecido específico, e isso está relacionado à natureza bioquímica das proteínas fibrilares. Explica-se também assim a existência de uma grande afinidade de alguns amiloides pelo fator X circulante, o que origina este grave quadro de coagulopatia...

Algumas vezes as concentrações dos fatores de coagulação são normais, e mesmo assim o paciente sangra recorrentemente. Angiopatia amiloide com fragilidade capilar é a explicação da hemorragia na maioria desses casos.

PULMÃO – O tipo mais comum de envolvimento pulmonar nas amiloidoses sistêmicas é a **infiltração da submucosa traqueobrônquica**, que diferentemente do que acontece no trato gastrointestinal, costuma ser totalmente assintomática... Entretanto, não é rara a descrição de casos de **disfonia** (rouquidão) por acometimento amiloidótico das cordas vocais (paralisia)! A doença também pode entrar no diagnóstico diferencial de uma massa no parênquima, pois já foram relatados casos de **Amiloidomas** neste contexto... Outra situação cujo diagnóstico diferencial principal deve ser feito com uma neoplasia é a ocorrência de **Derrame Pleural Recidivante**, o que acontece em cerca de 1% a 2% dos casos de amiloidose AL... O tratamento da amiloidose laríngea pode ser feito com modernas técnicas microcirúrgicas (*laser*) e no caso do derrame pleural recidivante não maligno podemos apelar para a boa e velha pleurodese... O uso de **Bevacizumab** (Avastin), um anticorpo monoclonal contra o VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) está sendo testado neste último caso...

PELE – Os depósitos amiloides geralmente se localizam no subcutâneo e são assintomáticos... Já foi descrita uma forma de espessamento da pele, que dá um aspecto de pele encerada, geralmente acompanhado de tendência hemorrágica local (angiopatia amiloide) e formação de equimoses. O sinal do Guaxinim (*raccoon eyes*) é uma equimose periorbitária desencadeada por pequenos traumas e até mesmo pela manobra de Valsalva, e não está associada a um quadro de fratura na base do crânio (que seria a outra causa clássica para este achado semiológico). Este sinal é extremamente sugestivo de amiloidose AL, especialmente se outras evidências clássicas da doença estiverem presentes... (**FIGURA 5**)



Fig. 5: Sinal de guaxinim – angiopatia amiloide.

III – CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA

Parte I – Encontrando o Amiloide

Devido à multiplicidade de manifestações inespecíficas com que as síndromes amiloidóticas podem se apresentar, o diagnóstico diferencial na maioria das vezes é um verdadeiro desafio clínico, e em última análise o reconhecimento de qualquer uma das formas da doença **obrigatoriamente deve ser feito através da biópsia**, exceto nos casos típicos de amiloidose associada à diálise. Se não for desse modo, apenas a necropsia poderá elucidar o caso...

Algumas vezes a situação clínica sugere fortemente a existência da doença, e mesmo assim não temos como escapar do exame histopatológico... Como exemplo, vamos citar os casos de artrite reumatoide de longa duração e mau controle clínico que insidiosamente evoluem para a síndrome nefrótica: *amiloidose renal, sem sombra de dúvida, é uma das principais hipóteses diagnósticas!* Entretanto, a síndrome nefrótica destes pacientes pode ter outras etiologias, como o uso de medicações para a doença de base (AINE, sais de ouro), uma glomerulopatia por depósitos imunes ou mesmo outra doença qualquer...

Atualmente se têm buscado métodos não invasivos de localização do amiloide no organismo (como a cintilografia de corpo inteiro com amiloide sérico P radioativamente marcado), mas eles ainda não estão disponíveis na prática diária, apenas em instituições de pesquisa...

O conceito mais importante que deve ser retido pelo aluno é que apenas a demonstração histológica revela, inquestionavelmente, a presença dos depósitos amiloides, graças à fantástica **birrefringência verde** deste material quando corado pelo Vermelho Congo e observado sob luz polarizada... Em outras palavras podemos memorizar o seguinte: **A ÚNICA MANIFESTAÇÃO CLÍNICA 100% ESPECÍFICA DA AMILOIDOSE É A PRESENÇA DO DEPÓSITO AMILOIDE NOS TECIDOS!** E daí surge a grande pergunta:

Qual é o melhor local para a realização da biópsia?

Bem, à primeira vista a resposta parece óbvia e é mesmo! O melhor órgão a ser biopsiado para o diagnóstico de amiloidose é aquele que aparentar ter sido o mais afetado pela doença. Mas você pode imaginar que existem vários problemas nisso...

O principal deles, que ao longo dos anos desmotivou gerações inteiras de médicos internistas, é o risco comprovadamente maior de hemorragias incoercíveis após a punção de um órgão nobre infiltrado, especialmente representado por relatos de ruptura do parênquima hepático consequentes ao procedimento. Diversos fatores concorrem para aumentar o risco de complicações hemorrágicas, sendo o principal deles a própria deposição do amiloide na parede dos vasos sanguíneos...

Como as amiloidoses, na maioria das vezes, são doenças sistêmicas, ainda que as diversas síndromes tenham manifestações predominantes em grupos específicos de órgãos, a retirada de tecido para exame pode ser realizada quase que em qualquer sítio do corpo... Escolheremos, portanto, a região mais facilmente acessível que apresentar o menor risco de complicações mórbidas e a maior taxa de rendimento diagnóstico! Hoje em dia sabemos que esta região é a **gordura subcutânea abdominal**. Amostras de mucosa retal ou das glândulas salivares labiais também são muito úteis e podem ser coletadas em associação ao aspirado subcutâneo...

Todavia, nas amiloidoses localizadas, como a amiloidose cardíaca senil (limitada ao coração), a única maneira de se confirmar o diagnóstico ainda é através da biópsia órgão-específica, o que pode trazer uma série de riscos em potencial. Realmente não há outro modo – o rendimento do Vermelho Congo no aspirado de gordura subcutânea destes pacientes habitualmente gira em torno de **ZERO** por cento...

QUADRO DE CONCEITOS VIII – Onde Biopsiar?

Amiloidoses sistêmicas	Aspirado de gordura subcutânea +/- biópsia do reto. Caso inconclusivo e a suspeita clínica seja grande, está indicada a biópsia do órgão envolvido.
Amiloidoses localizadas	Diretamente no órgão envolvido. Nas formas cardíacas isoladas, por exemplo, o aspirado subcutâneo é inútil.

Parte II – Identificação do Amiloide

O primeiro passo concreto rumo ao diagnóstico de amiloidose é a demonstração da presença de substância amiloide nos tecidos, o que geralmente é feito sem muita dificuldade, como vimos, pelo menos nas formas sistêmicas!

Contudo, isso não basta para darmos início ao tratamento, pois antes precisamos reconhecer o tipo específico de amiloidose que o paciente tem, já que as terapias são totalmente diferentes em função da etiologia... Para isso lançamos mão de métodos mais sofisticados de classificação bioquímica das fibrilas como as técnicas de **imuno-histoquímica** (imunofluorescência

e ensaio imunoenzimático), as quais são consideradas o padrão-ouro para esta finalidade nos permitindo dizer que tipo de proteína está presente nos depósitos. Mas para variar, aqui também existem problemas...

Os *kits* de imuno-histoquímica encontrados no mercado identificam com grande precisão as fibrilas amiloides das formas AA (secundária) e ATTR (familiar), mas nem sempre funcionam para a forma AL (primária)! O que acontece é que o depósito de cadeia leve muitas vezes não é constituído por cadeias *kappa* ou *lambda* inteiras, mas sim por fragmentos de suas regiões variáveis, os quais têm propriedades antigênicas imprevisíveis impossibilitando a utilização de um teste com anticorpos específicos (ou seja, a imunofluorescência não fará o diagnóstico).

Nestes casos difíceis, mesmo se a pesquisa das outras fibrilas comuns também for negativa, continuaremos sem ter certeza se estamos diante de uma amiloidose primária ou de uma forma heredofamiliar mais rara (na prática não pesquisamos todos os 25 tipos conhecidos de proteínas amiloides)... Veja bem, isso é importante porque o tratamento da forma AL é extremamente tóxico, estando absolutamente contraindicado em outras formas de amiloidose... Teremos que recorrer então a um método ultramoderno de análise do material, disponível somente em centros de pesquisa: o sequenciamento dos aminoácidos da cadeia polipeptídica do amiloide através da **espectrometria de massa**...

E se este paciente, cuja biópsia mostra depósitos amiloides não identificáveis pelos métodos convencionais, tiver um pico monoclonal na eletroforese de proteínas, não estou autorizado a fazer o diagnóstico de Amiloidose primária (AL)?

A resposta é não! Como acabamos de ver, o paciente pode ser muito azarado e ter uma síndrome familiar de amiloidose ao mesmo tempo em que é portador de uma Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado, presente em até 6% da população idosa saudável, a qual, na maior parte das vezes, não cursa com amiloidose... Esta constatação deriva de um clássico estudo que mostrou uma prevalência de quase 10% da forma ATTR em pacientes com amiloidose renal não identificável na biópsia e Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado, os quais inicialmente foram rotulados como portadores de amiloidose AL (e quase receberam quimioterapia)...

Contudo, existe uma situação em que a discrasia plasmocitária fecha o diagnóstico, observe...

Os pacientes com depósitos amiloides que não conseguem ser tipados e que apresentam uma discrasia plasmocitária comprovadamente neoplásica (por exemplo, mieloma múltiplo ou macroglobulinemia de Waldenström) são automaticamente considerados como portadores de amiloidose primária AL... Estes doentes têm

câncer antes de qualquer outra coisa, e o tratamento quimioterápico (que é parecido com o da amiloidose AL) está indicado...

IV – TRATAMENTO

Amiloidose Secundária

Como já foi dito, a principal medida é o controle da doença de base... Se tal objetivo não for alcançado (e antigamente isso era visto nos graves casos de artrite reumatoide refratária) o prognóstico da amiloidose secundária torna-se péssimo, sobrevivendo o óbito em decorrência de insuficiência renal, hemorragia digestiva ou infecções... Felizmente, nos dias de hoje, dispomos de um vasto arsenal terapêutico, tanto para as doenças autoinflamatórias como para as doenças infecciosas crônicas.

Alguns estudos modernos utilizando os novos agentes biológicos contra a artrite reumatoide demonstraram excelentes resultados na prevenção do surgimento de depósitos amiloides assim como na regressão das infiltrações amiloides cronicamente estabelecidas... O principal marcador clínico a indicar que o paciente está melhorando é a diminuição da proteinúria! A **ciclofosfamida** também foi estudada de maneira genérica em pacientes com amiloidose secundária a diversas patologias autoimunes, mostrando aumento no tempo de sobrevida e melhora da função renal.

SAIBA MAIS...

*A compreensão das características físico-químicas do amiloide fundamentou a busca por uma estratégia terapêutica voltada seletivamente contra esta substância. O termo que vem sendo usado na literatura especializada para expressar essa ideia é “botar areia nas folhas beta”... Uma droga que já está sendo utilizada no tratamento da amiloidose AA (com potencial de ser usada em qualquer forma de amiloidose, mas ainda não há estudos para isso) é o **eprodisato** (Fibrillex™, 800 – 2400 mg/dia), uma pequena molécula sulfonada aniônica capaz de impedir a formação de pontes bioquímicas entre os componentes fibrilares e não fibrilares do depósito amiloide. Um estudo mostrou redução de 42% no risco de perda da função renal nos doentes que usaram a droga...*

Amiloidose Primária

Durante muitos anos a quimioterapia com melfalan + prednisona foi o padrão-ouro no tratamento da amiloidose primária, apesar de os

pacientes continuarem apresentando uma sobrevida muito curta com este esquema terapêutico... Evidências relativamente recentes indicaram que o melfalan é uma excelente droga no controle da população de plasmócitos, e que doses maiores do fármaco são ainda mais eficazes do que aquelas utilizadas tradicionalmente, a despeito de uma maior toxicidade medular...

Com o desenvolvimento da medicina de transplantes, **doses altíssimas de melfalan** passaram a ser ministradas (terapia mieloablativa) aniquilando praticamente toda a população de plasmócitos discrásicos (além das outras células medulares normais), nos permitindo colocar em seu lugar uma medula nova... Hoje em dia somos capazes de coletar células-tronco no sangue periférico do paciente, através de um protocolo de mobilização dessas células utilizando fatores estimuladores de colônias, para depois reinfundi-las no próprio paciente doador (**Transplante Autólogo de Células Hematopoiéticas**). Este método de autotransplante tem bem menos efeitos colaterais que o transplante heterólogo...

Assim, o padrão-ouro para tratamento da amiloidose AL na atualidade consiste na combinação de **melfalan IV em altas doses, seguido de transplante autólogo de células hematopoiéticas**.

Entretanto, alguns pacientes não podem ser submetidos ao transplante simplesmente porque não apresentam condições físicas para suportá-lo (já que ele é bastante agressivo) ou porque seu prognóstico é tão ruim que o tratamento não garante nenhum benefício em longo prazo. De uma forma geral, os critérios de elegibilidade para o transplante autólogo de células hematopoiéticas são os seguintes:

- Doença sintomática comprovada
- Ausência do diagnóstico de mieloma múltiplo
- Idade ≤ 70 anos
- Espessura do septo interventricular cardíaco ≤ 15 mm
- Fração de ejeção $> 55\%$
- Creatinina $\leq 2,0$ mg/dl
- Bilirrubina total $\leq 2,0$ mg/dl

Você não precisa decorar estes critérios, basta apenas compreender que o grande problema do tratamento da amiloidose AL é que muitas vezes ele começa tardiamente (quase sempre pela demora no diagnóstico). Nas fases mais adiantadas da doença o comprometimento irreversível de vários órgãos nobres, em especial o coração, torna-se o grande limitador da possibilidade curativa e da própria sobrevida destes pacientes...

QUADRO DE CONCEITOS IX - Qual é o tipo de amiloide?

Precisamos de outro exame além do Verme-lho Congo?

Sim, a **imuno-histoquímica** (imunofluorescência) para identificar o tipo de proteína amiloide.

Se a imuno-histoquímica for inconclusiva, o que devemos fazer?

Submetemos a amostra tecidual a uma **espectrometria de massa**, a fim de sequenciar sua cadeia polipeptídica.

Outras opções terapêuticas (que inclusive devem ser indicadas nos pacientes não elegíveis para transplante) são: **Talidomida**, **Lenalidomida** (*Revlimid* – um derivado da talidomida) e **Bortezomib** (*Velcade* – um quimioterápico inibidor dos proteassomas). Todos esses fármacos também são empregados no tratamento do mieloma múltiplo.

Amiloidose Familiar

Seu tratamento consiste no **transplante ortotópico de fígado**, substituindo a “fábrica” original de proteínas amiloides por um órgão que não apresenta este tipo de defeito... Quando realizado em tempo hábil, isto é, antes que a amiloidose familiar comprometa gravemente diversos órgãos internos, a doença para de progredir simplesmente porque a proteína amiloide desaparece do sangue. Sem esse tratamento a expectativa de vida gira em torno de 5 a 15 anos para a maioria das pessoas...

Amiloidose Associada à Diálise

O **transplante renal** bem sucedido faz com que o metabolismo da Beta-2-Microglobulina volte ao normal, reduzindo seus níveis séricos basais de 30 a 50 mg/L (amiloidogênico) para cerca de 0,8 a 3 mg/L (fisiológico)... Com o tempo, parece haver regressão da “*carga amiloide total*”, o que pode ser observado naqueles estudos de cintilografia corpórea total que utilizaram amiloide sérico P radioativamente marcado...

Para os doentes que não são transplantados, a prioridade é o **tratamento cirúrgico precoce da Síndrome do Túnel do Carpo**, pois uma vez estabelecida, ela certamente evoluirá com lesão neurológica permanente... A descompressão sem demora do retináculo flexor do punho evita o surgimento de sequelas atroficas causadas pela destruição do nervo mediano (mão em garra)...

Outro ponto que não deve ser esquecido é o **tratamento profilático das lesões císticas ósseas**, através de curetagem do material amiloide e colocação de enxerto ósseo, o que pode reduzir a dor e evitar fraturas patológicas. Os casos de acometimento escapuloumeral importante são satisfatoriamente tratados com **reseção artroscópica da sinóvia infiltrada**, resultando em grande alívio da dor e recuperação funcional. Artroplastia total do quadril deve ser indicada em cada caso individualmente...

Devido aos esclarecimentos etiopatogênicos adquiridos acerca desta síndrome, foi proposto que os pacientes que desenvolvem amiloidose $A\beta_2$ -M devam trocar a membrana de seus equipamentos de diálise para um **dialisador não cuprofano de alto fluxo**, o que comprovadamente reduz os níveis séricos de beta-2-microglobulina (o *clearance* do precursor amiloide com este material está em torno de 34 ml/min, em vez dos míseros 3 ml/min das membranas de celulose (cuprofano) de fluxo mais baixo). Apesar de comprovadamente reduzirem os níveis da molécula, o resultado obtido é apenas um *adiamento* do início do quadro de amiloidose...





Esta é uma Área de Treinamento onde todas as questões disponíveis, sobre os assuntos abordados, estão expostas e comentadas. Sugerimos que todos os comentários sejam lidos. Mesmo que você acerte a questão, leia o seu comentário. Eles foram elaborados para que você possa treinar também seu “raciocínio” pragmático e intuitivo, fundamental para um bom desempenho nos Concursos.

Acompanhe a opinião e os comentários dos nossos professores (que outrora participavam das Bancas e formulavam questões para os concursos), não somente sobre as doenças abordadas, mas também sobre o formato da própria questão: questões mal formuladas, erradas, com mais de uma (ou com nenhuma) resposta certa, serão devidamente criticadas, e os comentários justificados.

Além disso, diversas dicas foram inseridas nesta seção, com regras mnemônicas, tabelas e figuras, não necessariamente relacionadas ao gabarito. Esta é uma parte muito importante do nosso projeto. Aconselhamos fortemente que você não use os comentários somente para esclarecer as questões - utilize-os para Estudar !

Qualquer dúvida, sobre qualquer questão - envie-nos uma mensagem para o seguinte endereço: medgrupo@medgrupo.com.br que teremos a maior satisfação em ajudá-lo.

Equipe do MEDGRUPO.

SISTEMA DE GABARITOS



CLICANDO NO BOTÃO **GABARITO**



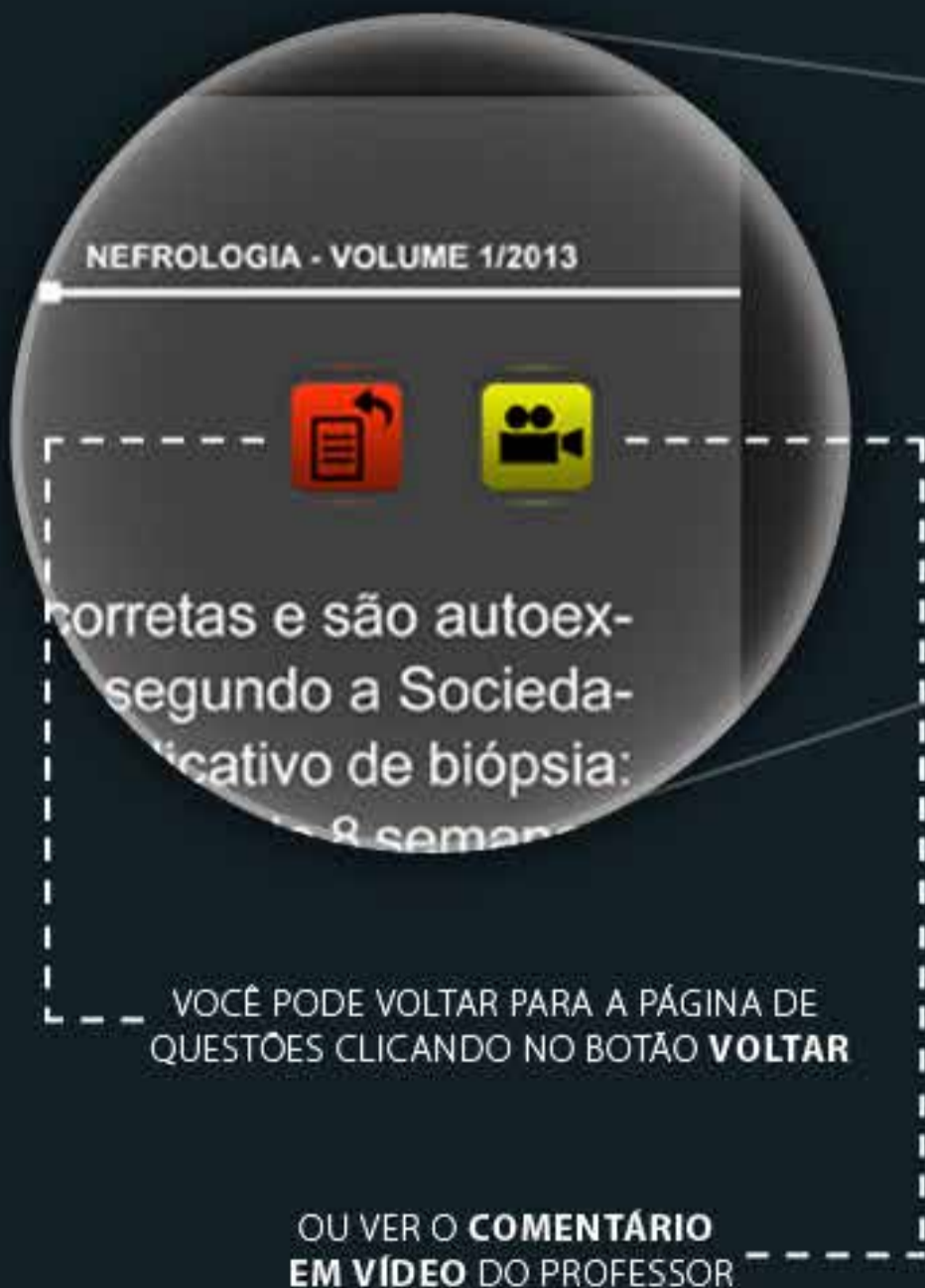
O **GABARITO** SERÁ EXIBIDO DESTA FORMA



SISTEMA DE COMENTÁRIOS



CLICANDO NO BOTÃO **COMENTÁRIO**, VOCÊ SERÁ LEVADO AO COMENTÁRIO DA QUESTÃO SELECIONADA



RESIDÊNCIA MÉDICA 2017
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – SP

1 – Mulher de 32 anos de idade apresenta há 3 meses as lesões a seguir:



Queixa-se também de fraqueza muscular e disfagia. No exame clínico, apresenta força muscular grau IV proximal em membros superiores e inferiores, além das lesões apresentadas. O restante do exame clínico está sem alterações. A principal hipótese diagnóstica é:

- Esclerodermia.
- Dermatomiosite.
- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Granulomatose de Wegener.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2017
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP

2 – Mulher de 51 anos de idade relata sensação noturna de areia nos olhos e boca seca há alguns anos. Apresenta edema e dor em articulações metacarpofalângicas bilateralmente. Assinale a resposta CORRETA:

- Fator Antinuclear (FAN) pontilhado fino na titulação 1/640 confirma lúpus eritematoso sistêmico.
- Fator reumatoide positivo confirma o quadro de artrite reumatoide.
- O achado característico na tomografia de tórax nessa doença são nódulos pulmonares com cavitação.
- A pesquisa do anticorpo anti-Ro deve fazer parte da investigação dessa paciente.
- Na sua avaliação oftalmológica, espera-se encontrar hipópio e hiperemia conjuntival.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2017
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP

3 – Criança de quatro anos de idade, com febre, artralgia e dor abdominal, encontra-se há 5 dias em uso de anti-inflamatório não hormonal. Ao exame físico, notam-se petéquias e lesões purpúricas palpáveis nos membros inferiores. Não apresenta foco infeccioso identificado e a pressão arterial é normal. Exames laboratoriais: hemograma com contagem de plaquetas normal, creatinina sérica normal e urina com hematúria e proteinúria 3+/4+. Qual é a hipótese diagnóstica para esse caso?

- Nefrite túbulo intersticial.
- Púrpura de Henoch-Schönlein.
- Poliangiite microscópica.

- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Púrpura trombocitopênica idiopática.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2017
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
DA UNICAMP – SP

4 – Mãe procura pronto-socorro referindo ser esta sua quarta vinda ao pronto atendimento pediátrico. Está extremamente ansiosa dizendo que seu filho já usou várias medicações e a febre não passa. O paciente tem 5 anos, apresenta febre contínua há 7 dias, acompanhada de linfonodomegalia cervical bilateral e odinofagia. Há 3 dias, iniciou quadro de *rash* cutâneo, acompanhado de hiperemia conjuntival bilateral e edema de punhos. A complicação relacionada a essa doença é:

- Abscesso periamigdaliano.
- Aneurisma de coronária.
- Febre reumática.
- Neoplasia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2017
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
DA UNICAMP – SP

5 – Um médico legista faz uma necropsia em uma mulher não identificada, com óbito secundário à hemoptise maciça. Ela aparenta ter entre 35 a 40 anos. Ao exame do tórax, observam-se aneurismas de artérias pulmonares, com rotura. Qual o provável diagnóstico?

- Síndrome de Goodpasture.
- Hipertensão pulmonar.
- Poliangiite com granulomatose.
- Doença de Behçet.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2017
(ACESSO DIRETO 1)



INSTITUTO DE ASSISTÊNCIA MÉDICA AO
SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL – SP

6 – Mulher, 36 anos, relata quadro de xerostomia e xerofthalmia há 3 anos e artrite de mãos e pés, no mesmo período. Considerando a principal hipótese diagnóstica para esse caso, assinale a alternativa CORRETA:

- A manifestação renal mais comum da doença é a necrose de papila renal.
- Levando-se em conta as formas primárias da doença, existe um risco 40 vezes maior de linfoma Hodgkin.
- As mulheres jovens com síndrome de Sjögren primária e anti-Ro positivo apresentam maior risco de recém-nascidos com lúpus neonatal e BAV completo congênito.
- São patologias que devem ser excluídas nessa paciente: hepatite B, sarcoidose, tuberculose e HIV.
- A presença de crioglobulinas em títulos elevados exclui a possibilidade de síndrome de Sjögren.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2017**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****ANTÔNIO PEDRO – RJ**

7 – Mulher, 20 anos, previamente hígida, é atendida com fraqueza, artralguas em mãos (punho e metacarpofalanges), náuseas e vômitos. No exame físico, observa-se artrite em punhos, sem deformidades; e pressão arterial é de 170 x 100 mmHg. Exames laboratoriais mostram hemoglobina de 11 g/dl, leucometria de 3.500 céls/mm³ (5% de bastões, 80% de neutrófilos, 10% de linfócitos e 5% de monócitos), plaquetas de 90 mil/mm³, ureia de 150 mg/dl, creatinina de 3,5 mg/dl, VHS de 60 mm/h, FAN de 1:1280 (pontilhado fino), fator reumatoide de 25 UI/L (nefelometria) e EAS com hematúria. A conduta terapêutica mais apropriada é:

- Pulsoterapia com metilprednisolona 10 a 20 mg/kg.
- Anti-inflamatórios não esteroidais.
- Prednisona 0,5 mg/kg.
- Prednisona 1 mg/kg.
- Azatioprina 1 a 3 mg/kg.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2017**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO PARANÁ – PR**

8 – A síndrome dos anticorpos antifosfolípidos é uma trombofilia adquirida mediada por autoanticorpos caracterizada por episódios recorrentes de trombose arterial e venosa. Um exame utilizado para o diagnóstico dessa síndrome é o anticorpo:

- Antibeta-2-glicoproteína.
- Antiaquaporina 4.
- Antitrombina.
- Antirreticulina IGA.
- Antiendomísio IGM.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2017**(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO – PE**

9 – A respeito das vasculites na infância, analise as afirmativas abaixo:

I – A doença Kawasaki é a segunda vasculite mais comum da infância, acomete, preferencialmente, vasos de médio e grande calibre, tendo como principal sequela a ocorrência de ectasia ou aneurisma de artéria coronária.

II – O diagnóstico da doença de Kawasaki é essencialmente clínico, e a realização do ecocardiograma transtorácico não é imprescindível para iniciar o tratamento.

III – Algumas alterações laboratoriais são frequentemente observadas na doença de Kawasaki, como elevação de PCR (Proteína C-reativa) e VHS (Velocidade de Hemossedimentação), além de plaquetose; esta última mais observada a partir da segunda semana de doença.

IV – A púrpura de Henoch-Schönlein tem idade de início inferior aos 20 anos e caracteriza-se por púrpura palpável com ou sem plaquetopenia preferencialmente em membros inferiores e nádegas, podendo acometer outras partes do corpo.

V – A fisiopatologia da púrpura de Henoch-Schönlein envolve o depósito anormal de IgA na parede dos vasos que, nos rins, pode causar sintomas indistinguíveis aos da nefropatia por IgA.

Estão CORRETAS apenas:

- I, II e III.
- IV e V.
- I, II e V.
- II, III e V.
- I, III e IV.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2017**(ACESSO DIRETO 1)****PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG**

10 – Mulher de 76 anos procurou auxílio médico com queixa de cefaleia intensa à esquerda iniciada há cerca de 30 horas. Refere também redução da acuidade visual à esquerda e claudicação mandibular quando mastiga. A região temporal esquerda apresenta-se sensível à palpação. Dentre as opções abaixo, qual é o diagnóstico mais provável?

- Arterite de células gigantes (arterite temporal).
- Cefaleia em salvas.
- Enxaqueca.
- Neuralgia do trigêmeo.

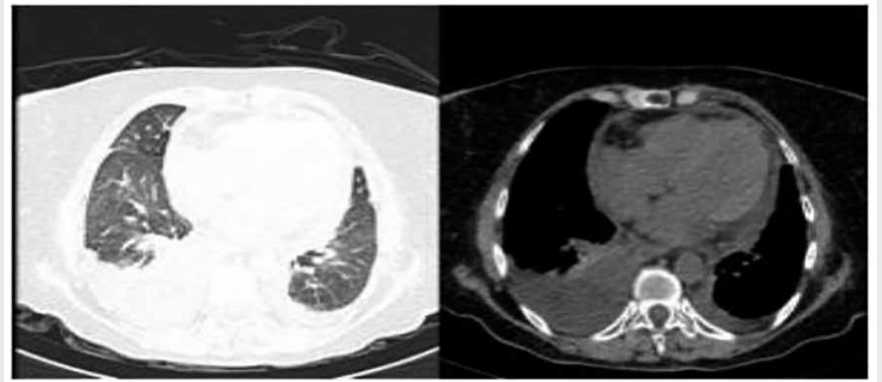
RESIDÊNCIA MÉDICA 2017**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****PRESIDENTE DUTRA – MA**

11 – Num paciente com fraqueza muscular proximal simétrica, febre baixa recorrente, elevação moderada da aldolase e eletroneuromiografia sugestiva de miopatia, é formulada a hipótese diagnóstica de polimiosite. Nesse contexto, a positividade do anticorpo anti-Jo-1:

- É necessária para confirmar o diagnóstico de polimiosite.
- Sugere evolução em algum momento com acometimento cutâneo (dermatopolimiosite), portanto indica rastreamento sistêmico para neoplasia oculta.
- Prediz resposta ruim à corticoterapia.
- Indica um paciente com maior probabilidade de acometimento pulmonar.
- Indica sobreposição com síndrome de Sjögren.



(VR: 10-40). Sumário de urina com 15 leucócitos por campo e 10 hemácias por campo. Proteínas 3+. Relação de 1.580 mg de proteína por grama de creatinina em amostra simples de urina. FAN 1:320 padrão pontilhado grosso, fator reumatoide 16 UI/ml (VR < 14 UI/ml), anti-CCP negativo. A paciente foi admitida em enfermaria e iniciou prednisona 60 mg/dia com melhora parcial.



Qual medicação deve ser adicionada, para melhora clínica da paciente?

- Infliximabe.
- Azatioprina.
- Metotrexato.
- Ciclofosfamida.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2017**(ACESSO DIRETO 1)****SELEÇÃO UNIFICADA PARA RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO DO CEARÁ – CE**

12 – Paciente feminina, 24 anos, apresenta-se no ambulatório de clínica médica com queixa de dor e inchaço articular iniciados há 3 meses. Acometiam, inicialmente, as articulações interfalangianas proximais e evoluíram, com adição ao longo dos meses, para cotovelos e joelhos, associado à rigidez matinal de 30 minutos. Relatou temperaturas de até 38°C associadas a astenia e hiporexia, com perda ponderal. Há 4 dias procurou serviço de emergência por quadro de uma semana de tosse seca, dispneia e dor torácica ventilatório-dependente. Foi medicada com sintomáticos sem melhora e dispensada com solicitação de exames laboratoriais e tomografia de tórax que trouxe para consulta. Exame físico: estado geral regular, febril (37,9°C); PA = 146 x 96 mmHg; pulso = 104 bpm; FR = 24 irpm; SpO₂ = 95% em ar ambiente. Turgência jugular aumentada. AR: murmúrio vesicular e frêmito toracovocal diminuído em bases. AC: ritmo regular, hipofonese leve de bulhas. Sem sopros. Hemograma: Hb = 9,8 mg/dl; Coombs direto negativo; leucócitos (cél/mm³) = 7.530; segmentados = 5.798 (77%); linfócitos = 830 (11%); plaquetas: 104.000/mm³; VHS = 82 mm; PCR = 4,3 mg/L; creatinina = 2,1 mg/dl; ureia = 82 mg/dl; ferritina = 600 ng/ml (VR: 30-300); LDH = 270 U/L (VR: 50-250); C3 = 22 mg/dl (VR: 90-180); C4 = 4 mg/dl

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP**

13 – Paciente com 32 anos de idade, G5P1A3, idade gestacional de 7 semanas confirmada por ultrassonografia. Comparece para primeira consulta de pré-natal de alto risco por má história obstétrica, sendo esta caracterizada por 3 perdas gestacionais consecutivas com menos de 10 semanas de idade gestacional e um parto pré-termo anterior com 30 semanas por restrição de crescimento intraútero. Traz os seguintes exames laboratoriais: anticorpo anticardiolipina = IgG negativo e IgM negativo; anticoagulante lúpico = negativo; antibeta-2-glicoproteína IgM = positivo com título de 56 GPL e IgG negativo. Qual a conduta em relação a principal hipótese diagnóstica?

- Iniciar ácido acetilsalicílico e heparina de baixo peso molecular, sem necessidade de novos exames.
- Iniciar ácido acetilsalicílico e heparina de baixo peso molecular e repetir o antibeta-2-glicoproteína em 12 semanas.
- Manter seguimento de pré-natal no serviço, repetindo o antibeta-2-glicoproteína em 12 semanas.
- Manter seguimento de pré-natal no serviço encerrando investigação já que os exames estão normais.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP

14 – Menina de 5 anos apresenta lesões de pele e dor nos tornozelos há 1 dia. Ao exame você encontra lesões purpúricas palpáveis em pernas e nádegas e edema e dor em ambos os tornozelos. A morbidade tardia causada por essa doença está associada ao comprometimento de que órgão ou sistema?

- a) Renal.
- b) Gastrointestinal.
- c) Cutâneo.
- d) Cardíaco.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP

15 – Menino de 2 anos de idade com história de febre de 39°C há 7 dias, diária, só melhorando com dipirona. Há 6 dias, lábios avermelhados e erupções no corpo. Há 4 dias, olhos vermelhos. Procurou pronto-socorro sendo feita suspeita de escarlatina. Medicado com penicilina benzatina, sem melhora. Ao exame físico apresentava irritabilidade, língua em framboesa e exantema maculopapular em tronco. Em relação ao caso, é CORRETO afirmar que:

- a) O tratamento de escolha é a corticoterapia intravenosa.
- b) A irritabilidade e as lesões cutâneas devem ser decorrentes de meningite meningocócica.
- c) Provavelmente é uma escarlatina resistente à penicilina benzatina e o tratamento deve ser tentado por via intravenosa.
- d) A plaquetopenia que ocorre na fase subaguda é um achado comum.
- e) A principal complicação é cardíaca.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ

16 – Uma paciente de 24 anos, hipertensa em uso de captopril, apresenta quadro clínico de poliartralgia simétrica de médias e grandes articulações sem sinais de artrite, além de febre vespertina de 38°C, mialgia, rash malar fotossensível poupando o sulco nasogeniano e dor torácica agravada à inspiração profunda e ao decúbito dorsal, além

de tosse seca. Negava cefaleia ou alterações urinárias. Os exames laboratoriais iniciais mostraram hemoglobina de 10 g%, plaquetas de 180.000/mm³; ureia de 30 mg% e creatinina de 1,0 mg%, além de VHS = 90 mm/h. A sedimentoscopia urinária mostrou ausência de proteinúria ou cilindrúria. A dosagem do fator antinuclear revelou títulos de 1/128, padrão homogêneo. O autoanticorpo que mais provavelmente será encontrado nessa paciente é:

- a) Anti-RNP.
- b) Anti-Smith.
- c) Anti-DNAs.
- d) Anti-histona.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO JOÃO GOULART – HOSPITAIS MUNICIPAIS – RJ

17 – Paciente masculino, de 45 anos de idade, portador de hepatite crônica pelo vírus de hepatite B, recém-diagnosticado, virgem de tratamento, refere perda ponderal não quantificada, astenia e picos febris esporádicos, há cerca de 4 meses. Ao exame físico, apresenta mononeurite múltipla, livedo reticular e nódulos subcutâneos, além de hipertensão arterial (PA = 160 x 96 mmHg). Espera-se encontrar neste paciente:

- a) c-ANCA positivo em baixos títulos.
- b) p-ANCA positivo em baixos títulos.
- c) c-ANCA positivo em altos títulos.
- d) ANCA negativo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO PARANÁ – PR

18 – Escolar do sexo feminino com queixa de fraqueza muscular proximal e progressiva, às vezes com mialgias, com lesões palpebrais eritematovioláceas, pápulas em superfícies extensoras das articulações, nos joelhos, nos cotovelos e nos maléolos. Laboratorialmente com elevação das enzimas musculares. Qual dos aspectos clínicos está mais relacionado como fator preditivo de gravidade do curso desta doença?

- a) Calcinose.
- b) Edema articular.
- c) Hemorragia digestiva.
- d) Disfunção da deglutição.
- e) Hiperpigmentação cutânea.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****PRESIDENTE DUTRA – MA**

19 – Em um paciente do sexo masculino com 32 anos de idade, asma, sinusopatia, nódulos subcutâneos em face ventral do antebraço esquerdo, infiltrados pulmonares migratórios e mais de 1.000 eos./ml no hemograma, há mais chance de positividade de qual exame?

- a) p-ANCA.
- b) c-ANCA.
- c) Sorologia para *Aspergillus*.
- d) Cultura de escarro para *Aspergillus*.
- e) Exame parasitológico de fezes.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL****DO RIO DE JANEIRO – RJ**

21 – Mulher, 51 anos, é atendida no ambulatório devido à cefaleia hemicraniana esquerda, de início recente e de moderada intensidade associada a desconforto para mastigação, dor muscular na cintura escapular e pélvica e emagrecimento. Ressonância magnética de crânio sem alterações. VHS: 75 mm. O tratamento melhor indicado é:

- a) Ibuprofeno.
- b) Prednisona.
- c) Sumatriptana.
- d) Amitriptilina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE****DE MEDICINA DE RP DA USP – SP**

20 – Menino de 6 anos, atendido na emergência com a seguinte história clínica: apresentou infecção respiratória há 20 dias. Há 3 dias, dor e edema em joelhos, claudicação e manchas vermelhas em pernas. Há 1 dia, dor abdominal periumbilical tipo cólica que vem progressivamente piorando. Exame físico: bom estado geral, exantema petequial com distribuição simétrica em nádegas, coxas e pernas. Dor moderada à palpação do abdome. Edema, dor e limitação de movimentos em joelhos. Pressão arterial e exame cardiovascular normal. Complementos: a contagem de leucócitos é de 10.000/mm³ e o número de plaquetas é de 250.000/mm³. Outros exames: VHS = 50 mm 1ª hora; PCR positiva; urina rotina: 20-30 hemácias por campo. Escolha a alternativa que contém o diagnóstico mais provável e o exame complementar que deve ser feito de imediato nesse caso:

- a) Febre reumática e ecocardiograma.
- b) Febre reumática e dosagem de ASLO.
- c) Púrpura de Henoch-Schönlein e biópsia da lesão de pelo.
- d) Púrpura de Henoch-Schönlein e ultrassom de abdome.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****ANTÔNIO PEDRO – RJ**

22 – O fenômeno de Raynaud é o sintoma inicial na maioria dos pacientes com:

- a) Poliarterite nodosa.
- b) Síndrome de Sjögren.
- c) Esclerodermia.
- d) Poliangiite microscópica.
- e) Púrpura de Henoch-Schönlein.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO DIAS – RJ**

23 – Dentre as alternativas abaixo, assinale aquela que contém somente as vasculites que apresentam associação com hepatites virais:

- a) Poliarterite nodosa, crioglobulinemia.
- b) Vasculite leucocitoclástica, granulomatose de Wegener.
- c) Poliarterite nodosa, vasculite leucocitoclástica.
- d) Granulomatose de Wegener, crioglobulinemia.
- e) Poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SELEÇÃO UNIFICADA PARA RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO DO CEARÁ – CE

24 – Paciente feminina, 30 anos, com história de asma moderada e rinite alérgica persistente que se iniciaram há cerca de 10 anos. Relata piora da dispneia e da obstrução nasal nos últimos 6 meses e aparecimento de parestesia dolorosa em pé direito. A investigação mostrou espirometria com padrão obstrutivo acentuado com resposta significativa à prova broncodilatadora; tomografia dos seios da face com sinusite maxilar; hemograma com Hb: 11g/dl; leucograma: 12.700/mm³ com 60% de neutrófilos, 26% de linfócitos, 13% de eosinófilos e 1% monócitos. Plaquetas: 190.000/mm³. A função renal, hepática e a dosagem sérica de IgE foram normais. Considerando o contexto clínico e a imagem da radiografia de tórax abaixo, o diagnóstico mais provável é:



- Granulomatose de Wegener.
- Síndrome de Churg-Strauss.
- Pneumonite eosinofílica crônica.
- Aspergilose broncopulmonar alérgica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP

25 – Mulher, 62 anos de idade, hipertensa em uso de hidralazina 150 mg/dia, captopril 150 mg/dia, anlodipino 10 mg/dia, hidroclorotiazida 25 mg/dia. Há 3 meses apresenta artralgia de grandes articulações, anasarca, pro-

teinúria 5 g/dia. Observa-se eritema em face e eritema nodoso em membros inferiores. Exames laboratoriais: Hb = 8,0 g/dl; VCM e HCM normais; bilirrubina total = 3,0 mg/dl (indireta = 2,5 mg/dl); DHL = 600 UI (normal até 200 UI); FAN positivo; FR positivo; anti-DNA negativo; anti-histona positivo. Cite o diagnóstico sindrômico.

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ

26 – Mônica, 32 anos, vem acompanhando há sete anos quadro iniciado com trombose venosa na panturrilha direita. Tratada com anticoagulante oral por seis meses, apresentou novo episódio de trombose depois de um ano sem anticoagulação. Casada há cinco anos, conta história de três abortamentos no primeiro trimestre das gestações com fetos sem alterações cromossomiais. Apesar de não haver evidências de discrasia sanguínea, tem o tempo de protrombina parcial ativado (PTTa) alargado em várias ocasiões. A alteração cutânea típica que pode ocorrer na doença de base desta paciente é:

- Eritema nodoso.
- Livedo reticularis*.
- Púrpura palpável.
- Nódulos subcutâneos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2017
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE TERESÓPOLIS COSTANTINO OTTAVIANO – RJ

27 – Dentre as vasculites que acometem vasos médios, aquela que manifesta-se com dor abdominal, insuficiência renal aguda e dor testicular é chamada de:

- Poliangiite microscópica.
- Púrpura de Henoch-Schönlein.
- Poliarterite nodosa.
- Doença de Behçet.
- Vasculite crioglobulinêmica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2017
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO DE BENEFICÊNCIA HOSPITAL DE CIRURGIA – SE

28 – Em relação aos critérios diagnósticos de lúpus revisados em 2012, podemos afirmar que:

- Em relação à artrite, ela se apresenta como não erosiva, assimétrica, e quando tem deformidades, habitualmente são relacionadas às partes moles periarticulares — artropatia de Jaccoud.
- É obrigatória a presença de 1 critério imunológico, que tem que ser exclusivamente o anticorpo FAN.
- É mais comum a presença de leucocitose do que leucopenia.
- Anemia normocítica e normocrômica por deficiência de eritropoetina faz parte dos critérios diagnósticos.
- Fotossensibilidade é classificada como uma manifestação de lúpus cutâneo crônico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2017
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFSC – SC

29 – Investigação para neoplasia adequada à faixa etária do paciente está indicada quando houver diagnóstico de:

- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Dermatomiosite.
- Síndrome de Sjögren.
- Esclerose sistêmica.
- Artrite reumatoide.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2017
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UEL – PR

30 – Paciente feminina, com diagnóstico prévio de lúpus eritematoso sistêmico há 2 anos e em acompanhamento regular, iniciou quadro de edema progressivo e urina espumosa, com pressão arterial normal. Encaminhada ao

ambulatório de nefrologia para interconsulta, portava os exames a seguir:

Urina I: densidade 1010	pH: 5,0	proteínas: +++	hemá- cias: 3 mil
Creatinina: 0,7 mg/dl	ureia: 26 mg/dl	potássio: 4,2 mEq/L	albumina sérica: 1,6 g/dl
Colesterol total: 302 mg/dl	LDL: 202 mg/dl	HDL: 30 mg/dl	
Relação proteína/creatinina em amostra isolada de urina: 6,2			

Com base na história e nos exames laboratoriais, assinale a alternativa que apresenta, CORRETAMENTE, a classe mais provável de nefrite lúpica dessa paciente:

- Membranosa.
- Mesangial.
- Proliferativa difusa.
- Proliferativa focal.
- Esclerosante.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2017
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI

31 – Manifestação clínica detectável mais facilmente nos pacientes com esclerose sistêmica é:

- Tosse seca, dispneia, estertores crepitantes em bases pulmonares.
- Espessamento da pele.
- Refluxo gastroesofágico, inclusive com história de pneumonia por aspiração.
- Dor e fraqueza musculoesquelética.
- Deformidades articulares, principalmente em quirodáctilos e pododáctilos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2017
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ – PI

32 – As vasculites acometem vasos de diferentes calibres. As manifestações são proteiformes: se o vaso acometido se destina aos pulmões, temos manifestação pulmonar; ao nervo, manifestação neurológica. Apresentamos uma paciente de 30 ANOS, com claudicação de extremidades, ou seja, manifesta cansaço muscular após demanda daquele segmento. Ao verificar a pressão arterial, observa-se um decréscimo de mais que 10 mmHg, da pressão sistólica, entre os braços. Assinale a alternativa mais apropriada.

- Vasculite de grandes vasos, conhecida como ARTERITE DE TAKAYASU.
- Vasculite de médios vasos, conhecida como ARTERITE DE KAWASAKI.
- Vasculite de grandes vasos, conhecida como ARTERITE CÉLULAS GIGANTES.
- Vasculite de médios vasos, conhecida como POLIARTERITE NODOSA.
- Vasculite de médios vasos, conhecida como GRANULOMATOSE DE WEGENER.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2017
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
LAURO WANDERLEY – PB

33 – Sobre as vasculites, assinale a alternativa ERRADA:
a) Constituem grupo heterogêneo de doenças caracterizadas por inflamação da parede dos vasos sanguíneos, geralmente produzindo sua ruptura ou oclusão, com o conseqüente prejuízo da irrigação dos tecidos e órgãos acometidos.

- Podem ser classificadas de acordo com o tamanho dos vasos acometidos, por exemplo, vasculites de pequenos vasos (arterite de Takayasu e arterite de células gigantes), arterite de médios vasos (vasculites ligadas ao ANCA como a granulomatose de Wegener, poliangiite microscópica e síndrome de Churg-Strauss) e finalmente vasculite de pequenos vasos (poliarterite nodosa, e vasculites primárias do sistema nervoso central).
- A granulomatose de Wegener é uma vasculite granu-

lomatoso caracterizada pelo acometimento de vias áreas superiores e inferiores, bem como os rins. Pode cursar com inflamação e infecções recorrentes, resistentes aos antibióticos, sinusites com secreção purulenta, ulceração nasal e/ou epistaxe.

- A poliangiite microscópica é a causa mais comum da síndrome pulmão-rim, frequentemente com hemorragia alveolar por capilarite pulmonar com hemoptoicos e dispneia.
- A síndrome de Churg-Strauss cursa com rinite alérgica, pólipos nasais, doença obstrutiva de vias aéreas, eosinofilia, glomerulonefrite e neuropatia periférica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2017
(ACESSO DIRETO 1)



H.U. BETTINA FERRO DE SOUZA/JOÃO BARROS BARRETO – PA

34 – A primeira manifestação do lúpus neuropsiquiátrico ocorre:

- Tardamente, como resultado de aterosclerose acelerada.
- Tardamente, como resultado de influência concomitante dos anticorpos antifosfolipídeos e aterosclerose.
- Como complicação tardia de lesão visceral.
- Nos primeiros 5 anos após o início da doença.
- Associada à presença de anticorpos antinucleossomos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2017
(ACESSO DIRETO 1)



CLÍNICA DE CAMPO GRANDE – MS

35 – Em relação aos autoanticorpos no Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), correlacione as duas colunas e assinale a alternativa com a sequência CORRETA:

- | | |
|-------------------|--------------------------------|
| (1) Anti-Ro; | () Diagnóstico; |
| (2) Anti-histona; | () LES neonatal; |
| (3) Anti-DNA; | () LES induzido por drogas; |
| (4) Anti-Sm; | () Síndrome de Sjögren; |
| (5) Anti-La. | () Acometimento renal do LES. |
- 1, 5, 3, 2, 4.
 - 4, 1, 2, 5, 3.
 - 1, 2, 4, 3, 5.
 - 4, 1, 5, 2, 3.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2017
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA DE ESTADO
DE SAÚDE DE GOIÁS – GO

36 – O sistema de complemento constitui um grande número de proteínas plasmáticas, produzidas pelo fígado. No lúpus eritematoso sistêmico, a dosagem do complemento é um excelente parâmetro para o monitoramento da atividade da doença e resposta terapêutica, devendo-se dosar, em particular, os componentes:

- a) C1 e C2.
- b) C2 e C3.
- c) C3 e C4.
- d) C2 E C4.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2017
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL EVANGÉLICO DE VILA VELHA – ES

37 – Esclerose sistêmica, com comprometimento visceral grave e hipertensão pulmonar, está relacionada mais especificamente ao seguinte autoanticorpo:

- a) Topoisomerase I.
- b) Centrômero.
- c) RNA Polimerase III.
- d) U3-RNP.
- e) U1-RNP.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2017
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – DF

38 – Acerca do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), julgue o item a seguir: as manifestações cardiovasculares associadas ao LES incluem miocardite, endocardite de Libman-Sacks, aterosclerose precoce e acelerada, fenômeno de Raynaud e pericardite.

- a) CERTO.
- b) ERRADO.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2017
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR
ALBERTO ANTUNES – AL

39 – Paciente de 18 anos, sexo feminino, é internada com quadro de erupção malar, fotossensibilidade, úlceras orais, artrite e anemia hemolítica com reticulocitose. Paciente

apresenta critérios para diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Qual autoanticorpo tem maior especificidade para o diagnóstico de LES?

- a) Anti-Sm.
- b) Anti-Ro.
- c) Anti-RNP.
- d) Anti-DNA.
- e) Anti-histonas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



CENTRO MÉDICO DE CAMPINAS – SP

40 – Tratamento de escolha para crise renal esclerodérmica:

- a) Captopril.
- b) Prednisona.
- c) Ciclofosfamida.
- d) Pulsoterapia de corticoide.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE MEDICINA
DE PETRÓPOLIS – RJ

41 – São doenças renais comumente associadas a doenças pulmonares:

- a) Púrpura de Henoch-Schönlein, lúpus eritematoso sistêmico, doença de lesões mínimas.
- b) Doença de Berger, doença de Fabry, lúpus eritematoso sistêmico.
- c) Lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Alport, síndrome de Bourneville.
- d) Síndrome de Goodpasture, granulomatose de Wegener, lúpus eritematoso sistêmico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



CASA DE SAÚDE NOSSA
SENHORA DO CARMO – RJ

42 – Qual dos anti-hipertensivos abaixo está associado à síndrome de lúpus induzido por drogas?

- a) Hidralazina.
- b) Clonidina.
- c) Valsartana.
- d) Anlodipino.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFSC – SC

43 – Em relação à Polimialgia Reumática (PMR), indique se são Verdadeiras (V) ou Falsas (F) as afirmativas abaixo.

- () A incidência da PMR aumenta com a idade, atingindo pico entre 70 e 80 anos de idade;
- () Existe forte associação entre PMR e arterite de células gigantes, sendo que mais de 50% dos pacientes com PMR vão apresentar arterite de células gigantes;
- () O uso de corticosteroides para o tratamento da PMR previne o aparecimento da arterite de células gigantes;
- () A instalação do quadro na PMR costuma ser insidiosa e arrastada;
- () O quadro característico da PMR é de acometimento de cinturas escapular e pélvica, associado à rigidez matinal;
- () A biópsia de artéria temporal deve ser realizada em todos os pacientes com diagnóstico de PMR.

Assinale a alternativa que apresenta a sequência CORRETA, de cima para baixo:

- a) V – F – F – F – V – F.
- b) V – V – V – F – V – F.
- c) V – F – V – V – F – F.
- d) F – V – F – F – V – V.
- e) F – F – V – V – F – V.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUC – RS

44 – Mulher, 53 anos, refere que, há dois anos, sente dor em metacarpofalangianas, e que os dedos das mãos ficam brancos ou roxos com o frio. As alterações dos quirodáctilos dessa paciente podem ser descritas como:



- a) Esclerodactilia.
- b) Eritema pérmio.

- c) Quiroartropatia.
- d) Pápulas de Gottron.
- e) Nódulos reumatoides.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO REGIONAL DE MARINGÁ – PR

45 – Paciente masculino, 29 anos, fumante desde os 15 anos de idade, refere que nos últimos anos sente as extremidades frias, às vezes arroxeadas e que há dois anos vem apresentando dor na panturrilha direita quando anda 100 metros no plano e distâncias menores em aclive. Refere ter tido inflamação nas veias da perna em duas ocasiões. Baseado nestes dados, assinale a alternativa que indica a provável hipótese diagnóstica para este paciente e o próximo exame a ser solicitado que pode confirmá-lo:

- a) Tromboangiite obliterante – arteriografia.
- b) Arteriosclerose – arteriografia.
- c) Síndrome do aprisionamento da artéria poplítea – ecodoppler.
- d) Doença cística da artéria poplítea – ecodoppler.
- e) Aneurisma de artéria poplítea – angiotomografia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL SÃO JULIÃO – MS

46 – Homem, 60 anos, com histórico de fraqueza muscular progressiva por 10 anos evoluindo no último ano com leve disfagia e disfonia. Relatava ser hipertenso e dislipidêmico em uso de estatinas há vários anos. Ao exame físico, apresentava fraqueza muscular proximal e distal em membros superiores e inferiores de padrão simétrico. Níveis de CPK (Creatinofosfoquinase) estavam aumentados em duas vezes o valor normal. Na eletroneuromiografia, observaram-se a presença de sinais de miopatia (potenciais polifásicos de curta duração, com amplitude baixa e fibrilações). Realizada biópsia muscular com evidência de infiltrado inflamatório mononuclear, fibras musculares não necróticas e presença de vacúolos marginados. Dos diagnósticos a seguir, o mais adequado é:

- a) Miopatia autoimune – dermatomiosite.
- b) Miosite de corpo de inclusão.
- c) Distrofia muscular.
- d) Miopatia necrosante autoimune mediada por estatina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO

47 – Uma menina de nove anos é diagnosticada com arterite de Takayasu. No diagnóstico diferencial das vasculites na infância:

- A arterite de Takayasu, granulomatose de Wegener e a síndrome de Churg-Strauss são vasculites granulomatosas.
- A biópsia das lesões na poliarterite nodosa mostra arterite necrosante de artérias de pequeno calibre.
- O acometimento renal no início do quadro influencia pouco o prognóstico.
- O comprometimento de pele é frequente naquelas associadas ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE JUNDIAÍ – SP

48 – Paciente do sexo feminino, 58 anos, com antecedente de *diabetes mellitus*, há 8 meses, apresentou 2 episódios de sinusite (sic). Há 10 dias passou a apresentar lesões eritematosas em face, algumas ulceradas, edema periorbital, febre e tosse seca. Solicitados exames que evidenciaram de alterado uma creatinina sérica de 4,3 mg/dl e radiografia de seios da face compatível com pansinusite. A hipótese diagnóstica principal relativa ao caso é:

- SIDA.
- Granulomatose de Wegener.
- Síndrome de Goodpasture.
- Púrpura de Henoch-Schönlein.
- Poliarterite nodosa.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – RJ

49 – Uma síndrome tipo lúpus eritematoso tem sido referida como efeito colateral de algumas drogas. Dentre os antiarrítmicos citados, ela é mais frequentemente determinada pela:

- | | |
|------------------|-----------------|
| a) Procainamida. | d) Lidocaína. |
| b) Disopiramida. | e) Propafenona. |
| c) Flecainida. | |

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS – TO

50 – Paciente do sexo feminino, 49 anos, branca, há quatro anos apresenta artralgia em mãos; espessamento da pele com discreto edema em mãos, membros, face e tronco; fenômeno de Raynaud e dispneia progressiva. Atualmente, tem dispneia para realizar mínimos esforços. Ao exame físico, a pele se apresentava difusamente espessa, inelástica, lisa e discretamente edemaciada. Articulações sem sinais inflamatórios. Aparelho cardiovascular: pressão arterial de 110 x 70 mmHg e frequência cardíaca de 92 bpm; presença de impulsão sistólica em mesocárdio; ictus palpável no 5º espaço intercostal esquerdo, na linha axilar anterior; segunda bulha palpável em foco pulmonar e hiperfonética à auscul-

ta; sopro sistólico em foco tricúspide, com manobra de Rivero Carvalho positiva, pulsos periféricos normais. Os exames laboratoriais revelaram hematócrito de 45,7%, hemoglobina de 14,7 g/dl e fator antinúcleo positivo em 1:2.560; ureia, creatinina e exame de urina eram normais. A eletromanometria de esôfago mostrou acentuado comprometimento da motilidade de sua porção distal. Ao ecodopplercardiograma verificou-se insuficiência tricúspide moderada e pressão sistólica estimada em artéria pulmonar de 80 mmHg, estabelecendo o diagnóstico de hipertensão pulmonar grave. Conforme história clínica apresentada, qual dos exames ajudariam no esclarecimento diagnóstico desta paciente?

- Fator reumatoide e anti-CCP.
- Anti-Jo-1 e HBsAG.
- Anticentrômero e anti-Scl-70.
- Anti-SSA e fator reumatoide.
- Crioglobulinas e anti-SSB.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE – SE

51 – Com relação ao prognóstico do lúpus eritematoso sistêmico, é INCORRETO:

- A prevalência com relação ao sexo feminino/sexo masculino é igual a do adulto e da criança.
- O sexo masculino geralmente tem pior prognóstico.
- No idoso, geralmente evolui com pouco comprometimento renal.
- O anti-DNA é um marcador diagnóstico e prognóstico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 2)



UNIVERSIDADE COMUNITÁRIA DA REGIÃO DE CHAPECÓ – SC

52 – Mulher de 25 anos com queixa de dor nas mãos e mudança de coloração das mãos com o frio. Fuma 20 maços/ano e toma de 8 a 10 copos de café por dia. Fator antinúcleo padrão pontilhado fino e autoanticorpo antirribonucleoproteína foram positivos. Qual alternativa abaixo é a de maior probabilidade quanto ao diagnóstico desta paciente?

- Esclerose sistêmica.
- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Tromboangiite obliterante.
- Doença mista do tecido conectivo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 2)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO SÃO FRANCISCO DE PAULA – RS

53 – Paciente com lúpus eritematoso sistêmico que apresenta poliartrite, *rash* malar com fotossensibilidade, úlceras orais, sem alterações no exame de urina e sem comprometimento do sistema nervoso deve receber como terapia inicial:

- Hidroxicloroquina.
- Metotrexato.
- Fisioterapia e fotoprotetores.
- Prednisona na dose de 1 mg/kg.
- Azatioprina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA
GRANDE – PB

54 – As colagenoses podem cursar com acometimento renal de vários padrões distintos. Assinale a associação VERDADEIRA:

- A síndrome de Sjögren primária cursa com nefrite intersticial crônica, cursando com isostenúria e acidose tubular renal.
- A artrite reumatoide cursa comumente com glomerulonefrite difusa e síndrome nefrítica.
- O padrão de acometimento renal mais tipicamente visto em pacientes lúpicos é a necrose tubular aguda.
- A crise renal observada em pacientes com esclerose sistêmica é mais observada na forma limitada da doença.
- O padrão de acometimento renal típico na espondilite anquilosante é a glomerulonefrite rapidamente progressiva.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ – PA

55 – Mulher de 24 anos, G3P1A2, deu entrada numa emergência hospitalar com queixa de edema generalizado há cerca de 20 dias, dores articulares, vermelhidão em face e redução de volume urinário. Refere ter tido hipertensão arterial na última gestação e que abortos prévios não foram investigados. Ao exame físico, apresentava rash malar em “asa de borboleta”, úlcera em palato, petéquias em membros inferiores e edema generalizado. PA = 150 x 100 mmHg. Exames complementares iniciais: Hb = 7.5 g/dl; Ht = 21%; plaquetas = 80.000; leucócitos = 4.100, sem desvios; ureia = 120 mg/dl; creatinina = 3.5 mg/dl; K = 6.1 mEq/L; albumina sérica = 2.9 g/dl. Urina EAS com proteínas: 3+, hemácias: 2+; leucócitos: 23/campo e presença de cilindros granulosos. Radiografia de tórax mostra área cardíaca pouco aumentada com derrame pleural discreto à direita. Nesse caso, é CORRETO afirmar que se trata provavelmente de um quadro de:

- Síndrome da imunodeficiência adquirida, devendo ser iniciado esquema antirretroviral e diálise.
- Leucemia com necessidade de realização de mielograma para esclarecer diagnóstico.
- Lúpus eritematoso sistêmico com provável nefrite, associado à síndrome do anticorpo antifosfolípideo.
- Choque séptico de provável foco urinário.
- Púrpura trombocitopênica idiopática.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ – PA

56 – Paciente do sexo feminino, 43 anos, branca, com antecedente de sinusite de repetição, vem apresentando tosse produtiva e dispneia leve há cerca de 2 semanas. Há cerca de 4 dias o escarro tornou-se hemoptoico. Exame físico = regular estado geral, consciente e orientada, dispneica leve em repouso, afebril. Pressão arterial: 140 x 60 mmHg. SatO₂: 92% em ar ambiente. Frequência cardíaca: 92 bpm em repouso. Temperatura: 37,5°C. Ausculta pulmonar: roncos e subcrepitanes em terço médio do pulmão esquerdo. Ausculta cardíaca: bulhas cardíacas normofonéticas, ritmo cardíaco regular em 2 tempos, sem sopros. Abdome: sem alterações. Membros inferiores: sem edemas, panturrilhas livres. Exames complementares: eletrocardiograma sem alterações; radiografia de tórax (imagem a seguir); hemoglobina: 11,3 g/dl; hematócrito: 34%; VCM: 88 fl; leucócitos: 11.300/mm³ com 65% de segmentados; plaquetas: 320.000/mm³; ureia: 45 mg/dl; creatinina: 0,7 mg/dl; urina simples: pH: 6,0; densidade: 1025; proteínas: +1; hemácias: 45 por campo; leucócitos: 8 por campo; FAN: negativo; C3: 98 mg/dl (normal: 86–184 mg/dl); C4: 24 mg/dl (normal: 20–58 mg/dl); p-ANCA: negativo; c-ANCA: positivo; anti-HIV 1 e 2: negativo; pesquisa de BAAR e cultura de lavado broncoalveolar: negativos.



Considerando a principal hipótese diagnóstica para o quadro clínico acima, o tratamento mais adequado é:

- Itraconazol.
- Prednisona e ciclofosfamida.
- Sulfametoxazol + trimetoprima.
- Ceftriaxona e clindamicina.
- Rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**INSTITUTO GOIANO DE ONCOLOGIA
E HEMATOLOGIA – GO**

57 – Homem, 36 anos, com história de parestesia em primeiro e segundo artelhos à esquerda há 3 meses, seguida de progressão para anestesia do pé, acompanhada de vômitos recorrentes, suores noturnos, dor abdominal e testicular, diarreia intermitente, emagrecimento de 16 kg e febre. Notou aparecimento de nódulos eritematosos no calcanhar, que variaram de tamanho antes de desaparecerem e constatou o aparecimento de hipertensão arterial sistêmica. Antecedentes: usuário de cocaína IV, sorologia para hepatite B positiva. Exame físico: PA = 210 x 120 mmHg, força comprometida no gastrocnêmio esquerdo (grau 2), sem outras alterações. As sensações tátil, térmica e dolorosa estavam reduzidas apenas na região lateral e medial do pé esquerdo. Exames complementares: Hb = 12 g/dl; Velocidade de Hemossedimentação (VHS) = 107 mm na 1ª hora (VR < 15); sedimento da urina: proteína 3+/4+; frações C3 e C4 do complemento normais. O DIAGNÓSTICO PROVÁVEL É:

- Crioglobulinemia.
- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Poliarterite nodosa.
- Granulomatose de Wegener.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL OFTALMOLÓGICO
DE BRASÍLIA – DF**

58 – Mulher de 47 anos se queixa de artralgia, rash cutâneo e parestesias de membros inferiores. O exame físico revela púrpura palpável e neuropatia periférica. Não há sinovite. Nega xerostomia, xeroftalmia, asma ou sinusite. Hemograma com leve anemia normocítica e normocrômica, sumário de urina normal, hipoalbuminemia, aumento discreto de aminotransferases e tempo de protrombina prolongado. Pesquisa de ANCA negativa.

Fator reumatoide positivo em títulos moderados. Qual o mais provável diagnóstico?

- Granulomatose de Wegener.
- Vasculite de Churg-Strauss.
- Vasculite crioglobulinêmica.
- Vasculite reumatoide.
- Púrpura de Henoch-Schönlein.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**RESIDÊNCIA MÉDICA DO
ESTADO DO AMAPÁ – AP**

59 – M.K.L., masculino, 32 anos, advogado, internado com quadro de fraqueza muscular em MMII com prejuízo da deambulação, associada à disfagia para sólidos e manchas violáceas em região periorbital bilateral e pápulas eritematosas em face extensora de cotovelos e joelhos. Qual exame deverá ser solicitado para elucidação etiológica?

- Endoscopia digestiva alta.
- RM de crânio.
- Eletroneuromiografia de MMII.
- Punção lombar e análise do LCR.
- RM da coluna vertebral.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL ESTADUAL DO ACRE – AC

60 – Sobre doenças renais comumente associadas a doenças pulmonares, assinale a alternativa que NÃO apresenta a associação correta entre a doença e seu marcador:

- Síndrome de Goodpasture e anticorpo antimembrana basal glomerular.
- Pulmão urêmico e creatinina elevada.
- Lúpus eritematoso sistêmico e anti-DNA + hipocomplementemia.
- Granulomatose de Wegener e hipocomplementemia + imunocomplexos circulantes.



1 COMENTÁRIO A maioria dos portadores de LES desenvolve uma ou mais manifestações neuropsiquiátricas relacionadas à doença. Estas podem ser secundárias à atividade inflamatória em si, ou então como consequência de aterosclerose acelerada, coagulopatia (trombose/hemorragia), infecções oportunistas ou toxicidade medicamentosa. Pode ou não haver associação com o autoan-

ticorpo anti-P (ANTIRRIBOSSOMO). Enfim, por eliminação chegamos à letra D, que é a resposta da questão: em muitos pacientes as manifestações neuropsiquiátricas são tão precoces que podem até preceder o diagnóstico formal da doença de base. No restante, em geral, esse tipo de manifestação aparece nos primeiros 5 anos de doença! Resposta certa: D.



2 COMENTÁRIO Qual seria a principal suspeita clínica diante de uma paciente de meia idade com xerofalmia e xerostomia, associada a poliartrite simétrica de pequenas articulações? SÍNDROME DE SJÖGREN, uma doença autoimune que cursa com infiltração linfocítica das glândulas exócrinas e que pode apresentar manifestações extraglandulares como artrite, nefrite e outras “ites”! Vale lembrar que a artrite da síndrome de Sjögren (principalmente manifestação extraglandular, diga-se de passagem) é tipicamente uma artrite não erosiva. Laboratorialmente, temos achados inespecíficos (anemia, elevação da VHS, leucopenia e trombocitopenia), com a presença dos autoanticorpos anti-SSA e anti-SSB (anti-Ro e anti-La) na grande maioria dos

casos! O FAN (Fator Antinuclear) está presente em 80-90% dos casos, até porque o anti-Ro e anti-La são tipos que podem justificar a positividade do FAN na pesquisa por imunofluorescência em células Hep2. O FR (Fator Reumatoide) aparece em 75-90% dos casos (letras A e B erradas)! O acometimento pulmonar geralmente apresenta padrão intersticial, com uma doença intersticial linfocítica, ou fibrose intersticial, podendo haver derrame pleural e nódulos pulmonares, que devem levantar a suspeita de pseudolinfoma. A letra E cita a avaliação oftalmológica da doença de Behçet! Na síndrome de Sjögren, teremos uma ceratoconjuntivite seca, com os testes de Schirmer e a coloração de rosa bengala alterados! Resposta certa: D.



3 COMENTÁRIO Crioglobulinemia e LES são condições onde há consumo de complemento, e a granulomatose de Wegener se caracteriza essencialmente pelo surgimento de uma síndrome pulmão-rim em associação a sinais de comprometimento de vias aéreas superiores (rinosinusite piossanguinolenta), com pesquisa de ANCA positiva para o padrão citoplasmático (c-ANCA). Já a poliarterite nodosa é uma

síndrome de vasculite de médios vasos marcada pela ocorrência de sinais e sintomas constitucionais, mononeurite múltipla, vasculite intestinal, testicular e HAS renovascular (acometimento das artérias renais principais, poupando os glomérulos). Existe associação com hepatite B crônica, pois imunocomplexos contendo antígenos do vírus parecem desencadear o processo vasculítico em alguns pacientes. Resposta certa: C.



4 COMENTÁRIO Todas as assertivas são corretas e conceituais, trazendo conceitos básicos em relação às vasculites. A exceção foi a opção B, já que Takayasu e arterite de células gigantes são vasculites de grandes vasos, PAN e vasculite primária de SNC acometem predominantemente médios vasos e Wegener, Churg-

-Strauss e poliangiite microscópica são vasculites com predomínio de pequenos vasos. Resposta, portanto: opção B. A questão acabou anulada por um erro da organização do concurso, pois houve uma correção do enunciado durante a prova que não foi repassada adequadamente para todos os candidatos.



5 COMENTÁRIO O autoanticorpo **antitopoisomerase I** está associado à esclerose sistêmica, principalmente na forma difusa; o **anticentrômero** está relacionado à esclerose sistêmica na forma limitada (CREST); o **anti-U1-RNP** está associado à doença mista do tecido conjuntivo; o

anti-RNA polimerase III é um dos principais fatores preditivos da ocorrência da crise renal da esclerose sistêmica; o **anti-U3 RNP** está, enfim, associado à esclerose sistêmica com acometimento visceral grave, principalmente hipertensão pulmonar. Resposta certa: D.



6 COMENTÁRIO Paciente com artrite, fenômeno de Raynaud, FAN pontilhado fino e, principalmente anti-RNP positivo nos leva a acertar facilmente esta questão. A doença mista do tecido conjuntivo é uma “mistura” das principais desordens reumatológicas, especialmente o lúpus, a esclerodermia, a polimiosite

e a artrite reumatoide. Ou seja, é uma síndrome de *overlap* especial, considerada uma doença à parte devido a algumas características clínicas e laboratoriais específicas. As mulheres jovens são as mais acometidas e o encontro de altos títulos do anticorpo anti-RNP é universal. Resposta: D.



7 COMENTÁRIO Estamos diante de um caso altamente *sugestivo* de **SAAF** (Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo). Lembre-se de que o diagnóstico desta doença requer a presença de pelo menos um critério clínico e pelo menos um critério laboratorial. Existe relato de “morbidade gestacional” (critério clínico) e documentação de positividade para um dos anticorpos antifosfolípeos, o antibeta-2-glicoproteína (critério laboratorial). O critério clínico de “morbidade gestacional” claramente satisfeito é a história de *parto prematuro de feto morfológicamente normal com menos de 34 semanas de idade gestacional devido à pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou insuficiência placentária* (esta última claramente manifestada pela restrição ao crescimento intrauterino). Para contar como critério clínico de SAAF, a história de *3 ou mais abortamentos espontâneos com menos de 10 semanas de idade gestacional* requer que sejam afastadas causas cromossômicas e disfunções uterinas maternas. Logo, como isto não foi mencionado pelo enunciado, diríamos que este último critério não pode ser totalmente satisfeito — ainda que seja bastante provável no caso, dado o

contexto geral. Pois bem, em relação ao critério laboratorial, este também está parcialmente satisfeito. É preciso confirmar a positividade do anticorpo antifosfolípideo por meio de nova coleta com, no mínimo, 12 semanas de intervalo (alguns estudos mostraram que esses autoanticorpos podem aparecer transitoriamente em pacientes com condições diversas, como um simples resfriado, logo, é preciso que eles sejam persistentemente positivos para estabelecer um diagnóstico seguro de SAAF). Como dissemos, levando em conta a enorme probabilidade pré-teste de SAAF, e considerando que não há relato prévio de TROMBOSE, está indicado instituir DE IMEDIATO a conduta profilática indicada para a gestação nesse contexto: AAS em “baixas doses” + heparina em doses “profiláticas”. É claro que vamos repetir o antibeta-2-glicoproteína em 12 semanas, a fim de confirmar em definitivo o diagnóstico! Só para lembrar, se além de tudo houvesse história de trombose vascular (arterial ou venosa), a paciente teria que receber heparina em dose “plena”, isto é, anticoagulação com heparina. Assim, resposta certa: B.



8 COMENTÁRIO Estatisticamente, acima dos 50 anos de idade, a principal miopatia inflamatória é a miosite por corpúsculos de inclusão, uma doença que, diferentemente das outras miopatias inflamatórias (PM e DM), predomina em homens velhos e cursa com fraqueza distal precoce (geralmente concomitante ao aparecimento de fraqueza proximal). Os níveis de CPK podem ser normais ou levemente aumentados (no máximo até 10x o LSN), e a biópsia revela a presença dos típicos corpúsculos de inclusão intracelulares (esses “vacúolos marginados” que o enunciado descreve), além do infiltrado inflamatório que permite categorizar a doença no grupo das “miopatias inflamatórias”. As distrofias muscu-

lares são doenças de origem genética que não se manifestariam pela primeira vez aos 60 anos de idade (em geral elas já incapacitam o paciente durante a adolescência). A miopatia das estatinas sempre tem que ser lembrada, e poderia explicar um quadro de miopatia inflamatória subaguda, tal qual o que este doente apresenta. Porém alguns detalhes diferenciais são importantes: (1) a ocorrência de *dor* é altamente prevalente na miopatia das estatinas, (2) o aumento de CPK é geralmente expressivo (20 a 100x o LSN). No entanto, o que “mata” a letra D é o seguinte: as estatinas causam miopatia TÓXICA, por toxicidade direta do medicamento, e não miopatia “autoimune”. Resposta certa: B.



9 COMENTÁRIO Qual das seguintes doenças, especialmente quando surge em pacientes mais idosos, tem maior chance de representar uma manifestação síndrome paraneoplásica e que por isso indica investigação de neoplasia subjacente? Classicamente, tal doença é a **dermatomiosite**. A associação entre os sintomas dessa doença com neoplasias é sempre

descrita e cobrada em concursos. A frequência de neoplasia maligna em pacientes com dermatomiosite chega a 25%. Os tipos de câncer mais comumente encontrados nesses doentes são: colo uterino, pulmão, ovários, pâncreas, bexiga e estômago, que em conjunto respondem por cerca de 70% das neoplasias encontradas. Resposta: B.



10 COMENTÁRIO O quadro clínico de uma doença inflamatória sistêmica que acomete ao mesmo tempo diversos órgãos e tecidos constitui o protótipo básico de uma síndrome vasculítica, que precisa ser melhor investigado para se chegar a um diagnóstico específico. Bem, podemos afastar a PHS por ser esta condição primariamente detectada em crianças, não sendo esperado o seu início após a idade de 20 anos. Podemos também afastar vasculite reumatoide por outro simples motivo: a paciente não tem artrite reumatoide (não há sinovite no exame clínico), logo, ela não poderia evoluir com uma complicação de uma doença que não existe. A ausência de asma ou rinite com pólipos descarta a possibilidade de Churg-Strauss, e a ausência de comprometimento cavitário no parênquima pulmonar (bem como a ausência de lesões rinossinusoidais

destrutivas, ou lesões renais glomerulares graves, como a síndrome pulmão-rim) descartam Wegener, até porque, nesta última vasculite, é esperada a positividade do c-ANCA (padrão citoplasmático de reatividade na pesquisa de ANCA). Sobra então a opção de vasculite crioglobulinêmica, que realmente é uma hipótese aqui: sabemos que este quadro geralmente é uma complicação da hepatite C crônica, condição que poderia explicar as alterações observadas no hepatograma desta paciente! Além disso, os principais órgãos-alvo da vasculite crioglobulinêmica são justamente a pele e os nervos periféricos, podendo ocorrer lesão mais ou menos discreta da sinóvia (ex.: artralgia sem artrite). O FR positivo faz parte do quadro de crioglobulinemia mista tipo II (IgM com atividade de FR positivo + hipergamaglobulinemia policlonal). Resposta certa: C.



11 COMENTÁRIO Estamos frente a um quadro de *lúpus eritematoso sistêmico*: mulher jovem apresentando artrite, pleurite e nefrite, além de anemia e plaquetopenia (doença das “ites” e “penias”), com FAN positivo e hipocomplementemia. Lembre-se de que o padrão pontilhado grosso do FAN sugere a presença do anti-Sm, o autoanti-

corpo mais específico do LES. Como a paciente apresenta injúria renal grave (síndrome nefrítica + franca azotemia), provavelmente se trata de uma nefrite lúpica classe III ou IV, o que requer imunossupressão agressiva com glicocorticoide + ciclofosfamida (ou micofenolato). Assim, melhor resposta: D.



12 COMENTÁRIO Temos aqui uma mulher jovem, apresentando quadro cutâneo-articular acompanhado de possível pleurite, que possui indícios laboratoriais de inflamação sistêmica (anemia e VHS elevada) e pesquisa de FAN positiva (título > 1:80), com padrão “homogêneo” na imunofluorescência. Sabemos que o padrão homogêneo do FAN na imunofluorescência indica a existência de autoanticorpos contra histonas, DNA e/ou complexos DNA-histonas. Tanto o anti-RNP (típico da doença mista do tecido conjuntivo) quanto o anti-Sm (o autoanticorpo mais específico do LES, presente em 30% dos casos) produzem um padrão “salpicado” na pesquisa de FAN por imunofluorescência (A e B erradas). Então, ficamos na dúvida entre as letras C e D. Por que marcar a letra D? Por um motivo muito simples. O anti-DNAs (*double-*

-strand, dupla-fita ou “nativo”) é um marcador associado à nefrite lúpica, coisa que a paciente, evidentemente, não tem (função renal normal, ausência de proteinúria e cilindros celulares no EAS). Logo, a única opção viável é que seu FAN homogêneo seja explicado pela presença do anti-histona! Só uma observação, antes que você faça uma grande confusão na sua cabeça. Todo mundo lembra que o anti-histona é um autoanticorpo característico de LES farmacoinduzido (presente em > 90% dos casos), porém, não podemos perder de vista que ele não é *exclusivo* dessa doença: cerca de 70% dos casos de LES idiopático também possuem anti-histona positivo! Logo, o diagnóstico dessa paciente, dado o seu quadro clínico, muito provavelmente é LES nativo. Resposta certa: D.



13 COMENTÁRIO A afirmativa A é correta e corresponde ao padrão de lesão renal comumente encontrado em pacientes com síndrome de Sjögren. Também chamada de nefrite intersticial linfocitária, caracteriza-se pela infiltração linfocítica do interstício renal, frequentemente associada à fibrose. Os túbulos renais também são envolvidos, causando disfunção tubular, hipostenúria, isostenúria, acidose tubular renal distal, síndrome de Fanconi e *diabetes insipidus* nefrogênico. Quanto às demais: a AR é associada à nefropatia membranosa, glomerulonefrite (principalmente mesangial), vasculite e amiloidose. A

assertiva B é incorreta; o padrão típico de nefropatia no LES corresponde à lesão glomerular (glomerulonefrite ou simplesmente nefrite lúpica). Assertiva C incorreta; a crise renal está associada à forma difusa da esclerodermia. Esses pacientes apresentam insuficiência renal aguda e hipertensão arterial, geralmente grave, secundárias à vasoconstrição renal, que isquemia os rins e exacerba o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA). Assertiva D incorreta; a espondilite anquilosante acomete pouco os rins, sendo mais comum a síndrome nefrótica nos casos de amiloidose secundária. Assertiva E incorreta.



14 COMENTÁRIO O *fenômeno de Raynaud* abre o quadro clínico de quase todos os pacientes com esclerose sistêmica (ainda chamada por alguns de “esclerodermia”), sendo, por conseguinte, a manifestação mais comum dessa doença. Tal fenômeno consiste no vasoespasmó das artérias e arteríolas digitais, causando

palidez, posteriormente cianose, que é sucedida por vasodilatação de rebote. Todas as demais condições citadas **TAMBÉM** podem apresentar fenômeno de Raynaud, porém com frequência significativamente inferior à da esclerose sistêmica (que, como vimos, beira os 100%). Resposta certa: C.



15 COMENTÁRIO Mulher jovem, apresentando os clássicos *heliotropo* (edema e *rash* eritematovioláceo nas pálpebras superiores e região periorbitária) e *sinhal de Gottron* (edema e *rash* sobre as metacarpofalangianas e interfalangianas), além de fraqueza muscular e disfagia

(prováveis indícios de miosite da musculatura estriada) tem como principal hipótese diagnóstica a DERMATOMIOSITE (“dermato” = *heliotropo* + *Gottron*; “miosite” = fraqueza muscular e disfagia). Questão clássica e direta. Resposta certa: B.



16 COMENTÁRIO Pacientes com LES com quadro clínico caracterizado exclusivamente por manifestações cutâneo-articulares podem ser tratados apenas com antimaláricos (hidroxicloroquina 400 mg/dia ou cloroquina 250 mg/dia), sendo observadas taxas de

remissão superiores a 80%. A maior preocupação com o uso dessas drogas deve ser em relação à toxicidade oftalmológica (retinopatia), o que exige exame oftalmológico inicial e anual a partir do início do uso. Alternativa A correta.



17 COMENTÁRIO A esclerose sistêmica ou esclerodermia pode causar todas as manifestações descritas pela questão, mas sem dúvida a mais facilmente detectável no exame físico é o espessamento da pele, que inclusive classicamente deu o nome à doença. Nas fases iniciais o

acometimento cutâneo devido à hiperprodução de colágeno leva à ocorrência de um edema duro, inflamatório, nas áreas acometidas (principalmente mãos e antebraços), associado a prurido. A progressão da doença leva então à atrofia da pele, que fica mais espessa e escurecida. Resposta: B.

**25 QUESTÃO**

GABARITO OFICIAL: *Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)*. **ACRÉSCIMO DE GABARITO:** *Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) OU lúpus farmacoinduzido OU lúpus-like*.

.....

18 COMENTÁRIO FAN positivo, anemia com LDH aumentada e hiperbilirrubinemia indireta (provável anemia hemolítica), proteinúria > 500 mg/dia e *rash* eritematoso em face (provável *rash* malar, representativo de “lúpus cutâneo agudo”) são parâmetros que permitem um diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico de acordo com os critérios de classificação adotados na atualidade (critérios do SLICC, de 2012), bem como pelo antigo sistema de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR 1997)! Lembre-se de que nos critérios antigos a artralgia não é critério de LES, apenas artrite (tipicamente “não erosiva”) é (artrite = sinovite = derrame articular + rigidez matinal > 30 min); entretanto, segundo os critérios do SLICC, artralgia também pode contar como critério diagnóstico. Pois bem, o diagnóstico, portanto, é de LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO! Perceba que nossa paciente apresenta nítida lesão renal, mas não possui o autoanticorpo anti-DNA dupla hélice (também chamado de anti-DNA nativo). Sabemos que este marcador sorológico específico do LES se associa fortemente com nefrite, existindo, inclusive, correlação direta entre seus níveis séricos e o grau de atividade da doença renal lúpica! No entanto, existe uma importante exceção a essa regra, uma forma especial de nefrite lúpica onde o anti-DNA nativo PODE SER NEGATIVO e

ainda assim o diagnóstico ser lúpus: estamos falando da NEFRITE LÚPICA CLASSE V (membranosa), que inclusive se manifesta caracteristicamente com proteinúria “maciça” (> 3,5 g/dia), podendo cursar com síndrome nefrótica! O anti-histona é o autoanticorpo classicamente associado ao “lúpus farmacoinduzido” (presente em 95% dos casos), porém não vamos nos esquecer de que ele também costuma ser positivo no portador de LES “idiopático”, não farmacoinduzido (presente em 70% dos casos, ou seja, NA MAIORIA dos pacientes)! A banca inicialmente havia definido “lúpus eritematoso sistêmico” como único gabarito, contudo, resolveu posteriormente ampliar o gabarito oficial, aceitando também “lúpus farmacoinduzido” como resposta para essa questão. A justificativa seria o uso de hidralazina (principal droga associada ao LES farmacoinduzido na prática médica) e a positividade do anti-histona associada à negatividade do anti-DNA nativo (combinação de achados característica do LES farmacoinduzido). No entanto, sabemos que a presença de lesão renal FALA CONTRA o diagnóstico de LES farmacoinduzido. Para todos os fins práticos tal achado não é esperado, o que torna o diagnóstico de LES “idiopático” estatisticamente MUITO mais provável. Gabarito OFICIAL: “LES” ou “LES farmacoinduzido”. Gabarito MEDGRUPO: apenas “LES”.



19 COMENTÁRIO Em vigência de um quadro febril agudo, existe algum sintoma localizatório nessa criança? Veja que ela tem odinofagia com linfonodomegalia cervical, o que nos faria pensar inicialmente ou numa faringoamigdalite bacteriana ou numa mononucleose infecciosa (esta última até mesmo pela presença do *rash*). O que começa a nos gerar dúvida é a continuidade da febre — ela não passa de jeito nenhum — além dos sinais e sintomas que sobrevêm: hiperemia conjuntival bilateral e edema de punhos. O que isso te sugere? Perceba que estamos diante de uma doença exantemática da infância marcada pela febre contínua e por uma constelação de sinais e sintomas que não deixa dúvida:

essa criança tem **doença de Kawasaki!** Vamos lembrar? Trata-se de uma vasculite de médios vasos cujo diagnóstico é firmado com base em critérios clínicos: febre por cinco dias ou mais (obrigatório) + 4 dos seguintes: conjuntivite não purulenta, alteração nos lábios e cavidade oral, linfadenopatia cervical, exantema polimórfico e alterações de extremidades. A grande complicação dessa doença é o acometimento dos vasos coronarianos, com a formação de aneurismas que predispoem ao infarto agudo do miocárdio. Portanto, nosso grande objetivo no manejo dessa afecção é tentar reduzir a incidência dos aneurismas, utilizando aspirina + imunoglobulina. Resposta: letra B.



20 COMENTÁRIO Vamos analisar as alternativas da questão: a) Nas crianças, em que os efeitos dos hormônios sexuais são presumidamente mínimos, a relação entre sexo feminino/masculino é de 3:1, enquanto que nos adultos esta relação pode variar entre 7:1 até 15:1 (INCORRETA). b) Homens com LES possuem uma maior tendência a evoluir com doença renal, envolvimento

do SNC, trombose e doença cardiovascular do que as mulheres (CORRETA). c) Idosos tendem a apresentar evolução mais branda (CORRETA). d) Além de possuir alta especificidade para o diagnóstico de LES, o anti-DNA dupla hélice possui relação com a atividade da doença e com o acometimento renal, configurando assim, valor prognóstico (CORRETA). Alternativa A correta.



21 COMENTÁRIO O clássico quadro de *rash purpúrico* (petequial) em membros inferiores e nádegas, associado à artrite, nos remete — num paciente pediátrico — à hipótese diagnóstica daquela que é a principal *síndrome vasculítica* primária da infância: a *Púrpura de Henoch-Schönlein* (PHS), atualmente chamada de **vasculite por IgA**. Sabemos que esta doença, em sua forma completa, é caracterizada por uma téttrade: (1) *rash* petequial; (2) artrite; (3) dor abdominal; e (4) glomerulonefrite. Todas as lesões são causadas pela deposição de imunocomplexos contendo IgA, inclusive a renal, onde tais complexos se depositam no mesângio (lembrando que por este motivo alguns autores consideram a PHS uma

forma “sistêmica” da doença de Berger). De todas as manifestações descritas, aquela que eventualmente PODE deixar sequelas em longo prazo, causando morbimortalidade tardia, é a lesão RENAL: pacientes que fazem glomerulonefrites mais graves no surto inicial podem evoluir com perda irreversível de grande quantidade de néfrons. Nesta situação, mesmo que a PHS seja autolimitada, pode ocorrer o fenômeno de “sobrecarga dos néfrons remanescentes”, que culmina em GESF secundária progressiva, levando o paciente à doença renal em fase terminal após alguns anos. Preste muita atenção nesse conceito, pois trata-se de questão RECORRENTE (todo ano cai) em provas de residência médica. Resposta certa: A.



22 COMENTÁRIO O anti-Jo-1 é o autoanticorpo miosite-específico mais comum. É fortemente associado à *doença pulmonar intersticial*, *fenômeno de Raynaud*, *artrite* e à lesão cutânea conhecida como *mão de mecânico*. Estima-se que 80% dos portadores desse anticorpo possuam pneumopatia intersticial. Resposta – letra D.



23 COMENTÁRIO *Poliangiite microscópica* geralmente se manifesta com a síndrome pulmão-rim. *Púrpura de Henoch-Schönlein* se manifesta com uma téttrade: (1) *rash* petequial (em regiões dependentes de gravidade, como membros inferiores e nádegas); (2) artralgia/artrite; (3) dor abdominal (vasculite da mucosa intestinal) e (4) hematúria (depósito de IgA no mesângio glomerular). A *doença de Behçet* quase sempre cursa com úlceras genitais e orais recorrentes, além de comprometimento oftalmológico. A *vasculite crioglobulinêmica* afeta especialmente os nervos

periféricos, gerando mononeurite múltipla, além de causar artrite, *rash* cutâneo e glomerulonefrite. Enfim, a *poliarterite nodosa clássica* é uma vasculite de médios vasos que afeta predominantemente a circulação esplâncnica (dor abdominal), as artérias renais e seus principais ramos (dando o clássico aspecto de “colar de contas” nesses vasos, conforme visto por arteriografia), e as artérias testiculares, causando dor testicular. Os pulmões e as articulações costumam ser poupados. Pode haver vasculite coronariana e lesões de pele. Resposta certa: C.



24 COMENTÁRIO O provável diagnóstico dessa criança é **Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS)**, a vasculite mais comum da infância. Essa doença é composta por uma tétrede: 1 – púrpura palpável NÃO trombocitopênica, principalmente em nádegas e membros inferiores (achado presente em quase 100% dos casos); 2 – artrite simétrica, principalmente em joelhos e tornozelos; 3 – vasculite mesentérica causando dor abdominal, podendo haver também hematêmese, melena, íleo e perfuração intestinal; 4 – glomerulite com hematuria, devido aos depósitos mesangiais de IgA. Não se esqueça de que a plaquetome-

tria encontra-se NORMAL, e isso é extremamente importante para o diagnóstico de PHS. Recomenda-se, ainda, a realização de algum método de imagem em todo portador de PHS que apresente queixas abdominais proeminentes. O motivo? Confirmar sinais sugestivos de vasculite intestinal e a presença, ou não, de suas complicações (parede intestinal espessada, hematoma intramural, líquido livre na cavidade), além de fazer diagnóstico diferencial com patologias abdominais iminentemente cirúrgicas (ex.: invaginação intestinal, perfuração, apendicite). Resposta certa: D.



25 COMENTÁRIO Na imagem podemos observar um espessamento da pele digital (com perda das dobras cutâneas), que se mostra mais brilhante e acarreta limitação na extensão dos dedos, mantendo-os com um leve grau de flexão. Esse quadro é compatível com *esclerodactilia* (LETRA A), que ao pé da letra significa “dedos duros”, e é uma manifestação clínica típica da esclerose sistêmica, principalmente da forma cutânea limitada (síndrome CREST). A esclerodactilia ocorre devido à hiperprodução de colágeno nesta doença, com fibrose cutânea e conseqüente espessamento e enrijecimento da pele dos dedos das mãos e/ou dos pés. As pregas cutâneas sobre as articulações desaparecem, limitando a extensão, além de causar queda de pelos e redução da sudorese por destruição das glândulas sudoríparas. Apesar de espessada, a pele é frágil, podendo surgir úlceras cutâneas nas pontas dos dedos e sobre as articulações interfalangianas. A esclerose sistêmica é mais comum em mulheres com idade entre 30 e 50 anos, assim como a paciente da questão, e a presença de

alteração da cor dos dedos com o frio é compatível com a presença de *fenômeno de Raynaud*, que tem como colagenose mais frequentemente associada justamente a esclerose sistêmica. A quiroartropatia é uma alteração dos dedos das mãos semelhantes à esclerodactilia, com espessamento cutâneo no dorso digital e flexão mantida, porém é uma manifestação característica de pacientes diabéticos de longa data (C incorreta). O eritema pérmio é uma condição inflamatória da pele que ocorre após exposição ao frio e se manifesta com lesões eritemato-violáceas, pruriginosas e dolorosas nas extremidades, podendo ser uma manifestação cutânea do lúpus (B incorreta). As pápulas de Gottron são lesões eritematosas, descamativas, que ocorrem nas regiões extensoras dos dedos das mãos, sobretudo nas articulações metacarpofalangianas e interfalangianas proximais, características da dermatomiosite (D incorreta). Já os nódulos reumatoides são típicos da febre reumática, nas superfícies extensoras e regiões periarticulares (E incorreta). Resposta: A.



26 COMENTÁRIO Esta questão parece ter sido extraída do Tratado da Sociedade Brasileira de Pediatria, tamanha a semelhança entre as afirmativas e o texto do livro. Vejamos cada afirmativa: a afirmativa I está errada; realmente, encontramos a descrição de que a doença de Kawasaki é a segunda vasculite mais comum na infância, porém, não acomete vasos de grande calibre, e sim artérias de médio calibre. A afirmativa II está correta e tome cuidado para não fazer confusão. O ecocardiograma sempre será realizado (até mais do que uma vez!) a fim de avaliar a formação dos aneurismas coronarianos, porém,

não é necessário para instituição do tratamento com imunoglobulina e ácido acetilsalicílico. O diagnóstico da doença é estabelecido com base em critérios puramente clínicos, e o eco serve para o acompanhamento evolutivo! A afirmativa III também está correta; além dessas alterações, podemos observar anemia aguda, leucocitose e piúria estéril. A afirmativa IV está errada; lembre-se de que na púrpura de Henoch-Schönlein, por definição, não encontramos plaquetopenia!!! Por fim, a afirmativa V está correta; é exatamente isto o que acontece nesta condição. Resposta: letra D.



27 COMENTÁRIO A Doença de Behçet (DB) é uma vasculite que pode acometer qualquer tipo de vaso (artérias e/ou veias) de qualquer calibre (pequeno, médio ou grande). O paciente típico é um homem de 20-35 anos, apesar de poder acometer ambos os sexos. São típicos os aneurismas da artéria pulmonar, que possuem risco de ruptura, causando hemoptise

maciça fatal. A vasculite da artéria pulmonar cursa com dispneia, tosse, dor torácica e hemoptise, fazendo diagnóstico diferencial com tromboembolismo pulmonar. Outras manifestações da DB são as úlceras orais e genitais aftosas, uveíte anterior (hipópio) e/ou posterior, vasculite retiniana, acne, eritema nodoso, patergia, dentre outras. Resposta certa: D.



28 COMENTÁRIO Conceito clássico! Na esclerose sistêmica, os rins são acometidos por um processo de endarterite obliterativa das arteríolas pré-glomerulares. Com a progressão dessa lesão, chega um determinado ponto em que múltiplos glomérulos se tornam isquêmicos, ocorrendo uma hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, cuja consequência clínica é a chamada “crise renal esclerodérmica” (IRA + HAS acelerada-maligna). O tratamento de escolha frente a

esta situação é a inibição do SRAA, de preferência com inibidores da ECA, como o captopril. Este último, vale dizer, foi amplamente estudado, e existem estudos que confirmam seu enorme benefício na crise renal esclerodérmica, “salvando” os rins e a vida da maioria dos pacientes (antes da introdução dos IECA na prática médica, a maioria dos portadores de crise renal esclerodérmica morria em questão de poucos meses — agora, a maioria sobrevive!). Resposta certa: A.



29 COMENTÁRIO Os sinais e sintomas descritos são compatíveis com a hipótese de uma *síndrome vasculítica sistêmica*. Repare que existem sinais gerais inespecíficos de inflamação sistêmica crônica (febre há mais de 3 semanas, perda ponderal e astenia), aliados a sinais de acometimento de certos órgãos específicos (mononeurite múltipla, livedo reticular e nódulos subcutâneos, além de HAS importante de início recente). Só pra lembrar: (1) o clássico padrão de “mononeurite múltipla”, isto é, mononeurites independentes, sucessivas e cumulativas, que podem resultar num padrão de lesão definitiva indistinguível de uma polineuropatia, tem como causas mais comuns o *diabetes mellitus* de longa data e as vasculites sistêmicas; (2) o *livedo reticular* é um sinal cutâneo de acometimento vascular difuso, igualmente clássico das vasculites sistêmicas, em que a pele apresenta áreas pálidas lado a lado de áreas hiperemiadas/hiperpigmentadas (alternância entre focos de isquemia cutânea e hiperemia reativa); (3) os nódulos subcutâneos costumam indicar vasculite de vasos “profundos” da pele com infarto da hipoderme; (4) a HAS de início recente possivelmente tem mecanismo renal ou renovascular (ex.: glomerulonefrite e síndrome nefrítica — isto é, lesão de vasos de pequeno calibre, como os capilares — ou estenose de artéria renal ou seus ramos — lesão de vasos de maior calibre). As *perguntas de ouro*, então,

são as seguintes: (1) Qual síndrome vasculítica mais se parece com o quadro descrito? (2) Qual a relação desta entidade com infecção crônica pelo vírus da hepatite B? Agora ficou muito fácil. Clinicamente — considerando que não há elementos realmente condizentes com uma suspeita de glomerulonefrite, como oligúria, hematúria e edema - as manifestações descritas apontam para uma vasculite que acomete vasos de MÉDIO CALIBRE (aqueles que irrigam um único órgão em particular). Livedo reticular, nódulos subcutâneos, isquemia renal. Tudo isso é compatível com vasculite em vasos de médio calibre! Ora, uma vasculite de vasos de médio calibre que pode dar justamente tudo o que nosso paciente tem e que em 30% das vezes está associada a uma infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBsAg+) é a POLIAR-TERITE NODOSA. Sabemos que há uma nítida relação causal entre hepatite B e poliarterite nodosa (provavelmente são depósitos de imunocomplexos contendo o HBsAG que induzem a inflamação na parede arterial). A poliarterite nodosa é uma vasculite ANCA negativo. Seu diagnóstico é estabelecido na prática pela identificação de elementos sindrômicos típicos, aliado à demonstração angiográfica de comprometimento renal e mesentérico. O único marcador sorológico que pode estar positivo é, como dissemos, o HBsAG, presente em cerca de 30% dos casos. Resposta certa: D.



30 COMENTÁRIO Vamos tecer breves comentários sobre as opções de resposta. A – correta e autoexplicativa; B – a presença de um critério imunológico é necessário, porém podemos considerar qualquer um dos seguintes: fator antinuclear positivo; anti-DNA positivo; anti-Sm positivo ou positividade de anticorpos antifosfolipídeos; C – além de mais comum do que a leucocitose, somente a leucopenia é critério diagnós-

tico; D – anemia hemolítica autoimune (Coombs +) é critério diagnóstico. Anemia por deficiência de EPO, evidentemente, não faz parte dos critérios, pois não depende de mecanismo diretamente imunológico; E – são achados no lúpus cutâneo agudo: *rash* malar, lúpus bolhoso, e *rash* fotossensível. Já no lúpus cutâneo crônico, temos: *rash* discoide, hipertrófico ou paniculite lúpica. Resposta: A.



31 COMENTÁRIO O lúpus farmacoinduzido caracteriza-se pelo desenvolvimento de sintomas semelhantes aos do lúpus eritematoso sistêmico idiopático (exceção feita ao acometimento renal e do SNC, que não é esperado no LES farmacoinduzido), relacionados temporalmente ao uso de determinadas drogas. Em geral, o quadro se desenvolve quando há exposição por período prolongado à medicação. A interrupção do tratamento resolve

a sintomatologia em semanas a meses. As drogas mais classicamente implicadas são **procaïnâmica** e **hidralazina**. A lista de drogas é extensa, e inclui ainda: *penicilamina*, *diltiazem*, *metildopa*, *isoniazida*, *quinidina*, *infiximabe*, *etanercepte*, entre outras. Pode haver variabilidade na intensidade dos sintomas de acordo com a droga causadora, mas a doença costuma ter curso mais brando que o LES idiopático. Resposta certa: A.



32 COMENTÁRIO A incidência de polimialgia reumática aumenta com a idade e tem seu pico entre a sétima e a oitava décadas de vida. Somente cerca de 20% dos portadores desta condição apresentam também arterite de células gigantes (arterite temporal). A resposta de ambas as doenças à corticoterapia é dramática, porém a dose necessária para controlar a PMR é muito baixa, sendo insuficiente

para tratar ou prevenir a arterite de células gigantes. O início dos sintomas é variável, tendo, com frequência, um curso relativamente rápido. O quadro é caracterizado por dor e rigidez nas cinturas escapular e pélvica, além de manifestações sistêmicas como fadiga e febre baixa. A biópsia de artéria temporal só faz sentido se houver suspeita de arterite temporal associada. Resposta certa: A.



33 COMENTÁRIO Lembre-se de que, nas provas de residência, o que mais cai sobre o tema “vasculites” é a identificação da síndrome clínica de cada entidade específica, isto é, o diagnóstico da síndrome vasculítica a partir de um conjunto de sinais e sintomas característicos, aliado a alguns poucos exames complementares. Pois bem, o quadro aqui descrito, por conseguinte, é totalmente *CLÁSSICO* de **Granulomatose de Wegener (GW)**: (1) síndrome “pulmão-rim” (febre e tosse seca + injúria renal aguda com edema periférico); (2) acometimento da mucosa dos seios da face (geralmente na forma de uma pansinusite destrutiva). A GW é uma

vasculite ANCA positivo em que também podem ocorrer manifestações cutâneas como úlceras necróticas, além de outras formas de lesão em outros órgãos (ex.: acometimento ocular na forma de um pseudotumor de órbita). A doença predomina em adultos brancos a partir dos 40 anos de idade, e possui como grande marcador diagnóstico o **c-ANCA** (ANCA de padrão “citoplasmático” na pesquisa por imunofluorescência), o que corresponde ao autoanticorpo *anti-proteinase-3*. O c-ANCA é sensível e específico para GW. O tratamento é feito com imunossupressão agressiva, utilizando corticoide em pulsoterapia + pulso de ciclofosfamida. Resposta certa: B.



34 COMENTÁRIO A granulomatose de Wegener é uma vasculite ANCA positivo que provoca uma glomerulonefrite pauci-imune, isto é, com pouco ou nenhum imunocomplexo. O complemento, por conseguinte, é normal nesses pacientes. As demais associações estão corretas. Resposta certa: D.



35 COMENTÁRIO Está pintado um quadro que constitui uma urgência reumatológica! Temos uma mulher idosa apresentando-se com cefaleia unilateral, associada à sensibilidade da região temporal, claudicação de mandíbula e redução de acuidade visual, isto é, componentes clássicos da arterite de células gigantes, ou arterite temporal. Trata-se de uma vasculite de artérias de grande e médio calibre, que acomete especialmente os ramos extracranianos da carótida, como as artérias temporais, além das artérias mandibulares e oftálmicas. A claudicação de mandíbula é um achado tão típico que é considerado patognomônico dessa entidade. Os distúrbios visuais decorrem do acometi-

mento da artéria oftálmica (artéria central da retina) e seus ramos ciliares, gerando possibilidade de amaurose (cegueira por lesão da retina) completa e irreversível. Nestes casos, por este motivo, está indicada a pulso-terapia com corticoide! Lembre-se de que existe associação entre arterite de células gigantes e polimialgia reumática em cerca de 40% dos casos. São comuns sintomas constitucionais, como febre e astenia. O VHS encontra-se tipicamente muito aumentado (podendo ultrapassar 100 mm na primeira hora), sendo passível de utilização como marcador de atividade de doença. A resposta terapêutica aos glicocorticoides é expressiva, e costuma ser rápida. Resposta certa: letra A.



36 COMENTÁRIO O heliótropo corresponde à coloração roxo-azulada em pálpebras superiores, associada ou não a edema, sendo um achado patognomônico de dermatomiosite. Além disso, na história estão presentes outros dados que sugerem este diagnóstico: fraqueza muscular de caráter insidioso, disfagia (acometimento da musculatura esquelética do terço proximal do esôfago) e pápulas de Gottron (exantema elevado, ocasionalmente descamativo que ocorre simetricamente em regiões

metacarpofalângianas e interfalângianas, mas ainda pode ser encontrada em joelhos e cotovelos simulando psoríase). Quando suspeitamos de dermatomiosite através da história clínica e do exame físico, devemos solicitar três exames para confirmação: dosagem sérica de enzimas musculares; eletroneuromiografia; biópsia muscular. Neste caso, o único exame da lista presente entre as opções é a eletroneuromiografia. Gabarito correto: letra C.



37 COMENTÁRIO Em um quadro de cefaleia crônica em paciente com mais de 50 anos de idade, a presença de **dor desencadeada pela mastigação** (em uma espécie de “angina mastigatória”) é achado altamente específico para o diagnóstico de ARTERITE TEMPORAL, a principal síndrome vasculítica do adulto. Completam o quebra-cabeça diagnóstico a coexistência de: (1) sinais e sintomas da *polimialgia reumática* (uma síndrome autoimune que, apesar de ser independente, costuma ser encontrada em até 40% dos portadores de arterite

temporal, com sua típica dor e rigidez ao nível do pescoço e das cinturas escapular e pélvica); (2) VHS aumentado. A RM de crânio não apresenta alterações, pois trata-se de uma condição restrita aos ramos extracranianos da carótida, com destaque para a própria artéria temporal. O tratamento de escolha é a corticoterapia, que em geral produz uma resposta DRAMÁTICA no quadro clínico (tanto em relação à melhora da dor quanto à queda dos parâmetros inflamatórios — a VHS normaliza dentro de poucos dias). Resposta certa: B.



38 COMENTÁRIO Questão difícil. Veja bem: o enunciado descreve um quadro clássico de **Dermatomiosite** (DM). Temos lesão muscular (mialgia, fraqueza proximal, aumento de CPK) associada às lesões específicas da DM (*heliótropo* e *pápulas de Gottron*). Como se trata de uma criança (“escolar”), podemos dizer que o diagnóstico mais completo é “DM juvenil”. Uma das grandes diferenças clínicas entre a DM do adulto e a DM juvenil é a maior incidência de *calcinosis cutis* (calcinose cutânea) nesta última! A calcinose, quando presente, em geral, reflete uma doença que “demorou a ser tratada”. Sua ocorrência era bem maior no passado (30-50% na DM juvenil) em comparação com dados atuais (6% num recente estudo

britânico). Logo, a calcinose é um marcador clínico de prognóstico adverso, refletindo, geralmente, a existência de uma maior “carga” de lesão muscular e cutânea. Muitos marcaram a letra C aqui: a vasculite intestinal é outro fator ominoso que acontece na DM juvenil, agravando o prognóstico do paciente (pois geralmente é necessário ressecar os segmentos intestinais acometidos, com necessidade de nutrição parenteral no pós-operatório e risco de síndrome do intestino curto em alguns casos). No entanto, a forma como a vasculite intestinal geralmente se expressa nessa doença é através da **PERFURAÇÃO INTESTINAL** (com peritonite ou fístulas), e não propriamente com “hemorragia digestiva”. Resposta certa: A.



39 COMENTÁRIO Paciente lúpica apresentando edema, proteinúria maciça (6,2 g/dia, segundo a relação proteína/creatinina em amostra urinária), hipoalbuminemia e hipercolesterolemia. Logo, está configurada uma **síndrome nefrótica**. Define-se hematúria como a presença de 3 ou mais hemácias por campo de grande aumento, ou > 10.000 hemácias/mm³ de urina. Ora, nossa paciente, então, possui uma síndrome nefrótica “pura”, sem componente nefrítico associado. No contexto

do LES, que tipo de lesão histopatológica do glomérulo se associa com tal perfil clinicolaboratorial? A forma mais comum de glomerulopatia lúpica é a glomerulonefrite proliferativa difusa, porém tal lesão se associa a um forte predomínio “nefrítico”, o que não é o caso aqui. Quando o paciente com LES desenvolve uma síndrome nefrótica “pura”, o mais provável é que se trate de nefrite lúpica *CLASSE V*, isto é, histopatologicamente o padrão é de glomerulopatia membranosa. Resposta certa: A.



40 COMENTÁRIO O autoanticorpo mais específico do LES, cuja presença, por conseguinte, corrobora o diagnóstico, é o anti-Sm. O LES neonatal (*rash* cutâneo e/ou bloqueio atrioventricular congênito) é associado à passagem transplacentária do anti-Ro. O LES farmacoinduzido se associa à presença de anti-histona. E a síndrome de Sjögren secundária (comum no LES),

se associa tanto ao anti-Ro quanto ao anti-La. Enfim, o autoanticorpo diretamente envolvido na patogênese da nefropatia lúpica (pela deposição de imunocomplexos formados por ele) é o anti-DNA nativo, ou “dupla-fita”. Vale lembrar que os títulos séricos deste último têm correlação com o grau de atividade da nefrite lúpica. Resposta certa: B.



41 COMENTÁRIO Temos uma paciente que apresenta bem mais que os 4 critérios necessários para o diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), como: eritema malar; nefrite lúpica (proteinúria > 500 mg/24h ou $\geq 3+$ no EAS OU cilindros celulares no sedimento urinário) que é a provável causadora da azotemia e síndrome edemigênica da paciente; úlcera oral; provável síndrome do anticorpo antifosfolípido devido aos abortamentos prévios, provável eclâmpsia na gravidez, lembrando que a

presença de um anticorpo compatível com essa síndrome é critério de LES (por exemplo: anticardiolipina e anti-coagulante lúpico); trombocitopenia ($< 100.000/\text{mm}^3$) e serosite. A anemia que conta como critério é a hemolítica, não podemos ainda enquadrar a anemia do paciente como critério; nos critérios do ACR (1997) a artralgia não entra como critério, e sim a artrite não erosiva. Já nos critérios do SLICC (2012) a artralgia pode ser usada como critério diagnóstico. Resposta certa: C.



42 COMENTÁRIO O enunciado descreve sinais e sintomas altamente sugestivos de **esclerose sistêmica progressiva**. A paciente possui *esclerodermia* em mãos, membros, face e tronco, fenômeno de Raynaud, hipertensão arterial pulmonar e distúrbio motor no terço distal do esôfago. Tal quadro é compatível com a forma DIFUSA da doença (definida pelo padrão de distribuição da lesão cutânea). Lembre-se de que a HAP é mais frequente na forma limitada (25%), porém ela pode aparecer também na forma difusa (5%). Nesta última,

o tipo de comprometimento respiratório mais frequente é a doença intersticial pulmonar. Esofagopatia aparece em 90% na forma limitada e em 80% na forma difusa. Pois bem, o FAN é positivo em 90% dos casos em geral, independentemente da forma clínica da doença. A grande diferença está nos autoanticorpos mais específicos, como anticentrômero (80% na forma limitada e 5% na forma difusa) e anti-Sci-70 ou antitopoisomerase (30% na forma difusa e 10% na forma limitada). Logo, resposta certa: C.



43 COMENTÁRIO A *Púrpura de Henoch-Schönlein* (PHS) se caracteriza por uma tétrede: (1) *rash* petequial, (2) dor abdominal, (3) artralgia/artrite, (4) glomerulonefrite. Não é esperado acometimento pulmonar (A errada). A *doença de Berger* (nefropatia por IgA) é considerada uma forma “restrita aos rins” da PHS, quer dizer, por definição, não há envolvimento pulmonar direto (B errada). A síndrome de Alport (“nefrite hereditária”) é caracte-

rizada por alterações glomerulares, oculares e surdez neurossensorial — pulmões “livres” de novo (C errada). Agora, síndrome de Goodpasture e granulomatose de Wegener são duas clássicas condições associadas à “síndrome pulmão-rim” (GNRP + alveolite hemorrágica). O LES pode acometer qualquer órgão e tecido do corpo, e geralmente acomete, de alguma forma, os pulmões (ex.: pneumonite). Resposta certa: D.



44 COMENTÁRIO Quadro clínico sugestivo de síndrome de Churg-Strauss, uma doença de etiologia desconhecida que guarda forte associação com atopia e infiltração eosinofílica. É marcada por três fases: prodrômica, eosinofílica/infiltrativa, vasculítica. Na fase prodrômica, asma ou rinite alérgica, geralmente graves, dominam o quadro. Os pacientes podem ter também pólipos nasais. Na segunda fase há importante eosinofilia periférica (eosinofilia > 1.000 céls/ml em > 80% dos pacientes), com possibilidade de infiltração eosinofílica em diversos órgãos e tecidos, como pulmão, trato gastrointestinal e miocárdio. Na fase vasculítica, a vasculite sistêmica necrosante afeta vários órgãos, podendo haver vasculite cutânea com púrpura palpável, infiltrados pulmonares intersticiais ou alveolares transitórios, mononeurite múltipla, glomerulonefrite branda em 1/3 dos casos, envolvimento do miocárdio representando a prin-

cipal causa de óbito. De acordo com o *American College of Rheumatology*, devem estar presentes pelo menos 4 dos critérios a seguir para o diagnóstico da síndrome: asma, eosinofilia > 10%, mono ou polineuropatia, infiltrados pulmonares migratórios nas radiografias, anormalidades dos seios paranasais, eosinófilos extravasculares à biópsia. Sendo assim, ficamos com o diagnóstico de síndrome de Churg-Strauss. A sinusite demonstrada na TC de seios da face pode confundir com o diagnóstico de granulomatose de Wegener, além da rinite e das imagens radiológicas pulmonares do paciente. Porém também é esperado o envolvimento renal com glomerulonefrite grave em até 85% dos casos de GW, o que não é característico da síndrome de Churg-Strauss, além do fato da parestesia em membro inferior e eosinofilia periférica serem critérios para síndrome de Churg-Strauss. Resposta: B.



45 COMENTÁRIO Homem jovem, tabagista, com queixa de claudicação isquêmica de membros inferiores e *fenômeno de Raynaud* nas mãos, apresentando história compatível com episódios de *tromboflebite superficial* não tem outra hipótese diagnóstica que não a **doença de Buerger**, ou **tromboangiite obliterante**. Na avaliação

de tal hipótese, é mandatório realizar arteriografia, de modo a demonstrar ausência de acometimento arterial proximal (o que seria compatível com a hipótese de aterosclerose), além das típicas estenoses segmentares longas distais e formação de intensa circulação colateral. Resposta certa: A.



46 COMENTÁRIO Ao avaliarmos o quadro de uma paciente com a famosa “síndrome seca”, caracterizada por xerostomia e xeroftalmia, imediatamente nos direcionamos para o diagnóstico de síndrome de Sjögren. É possível que a manifestação articular seja devido à própria síndrome ou a outra condição reumatológica associada como a artrite reumatoide. Com isso em mente, vamos analisar as afirmativas: A – Incorreta. A manifestação renal mais comum não é a necrose de papila renal, mas a nefrite tubulointersticial crônica, marcada pela infiltração linfocítica do interstício renal. O rim é acometido em até 15% dos casos da síndrome de Sjögren! B – Incorreta. Vejam a maldade do item: o risco é maior de linfoma não Hodgkin (linfoma de células B de zona marginal extranodal do tipo MALT),

e não de linfoma de Hodgkin. C – Correta. Assim como acontece em mulheres com lúpus, a positividade do anticorpo anti-Ro/SSA em mulheres com síndrome de Sjögren está associada ao lúpus neonatal e BAV congênito. Trata-se daquele autoanticorpo conhecido também pelo LES no idoso, FAN negativo, com fotossensibilidade, subagudo. D – Incorreta. Outras condições podem mimetizar a infiltração de glândulas salivares ou lacrimais que ocorre nesta colagenose, incluindo hepatite C, HIV e sarcoidose. Contudo, hepatite B e tuberculose não fazem parte do diagnóstico diferencial. E – Incorreta. A síndrome de Sjögren está associada à presença de crioglobulinas em até 16% dos casos e é uma causa de crioglobulinemia tipo II (mista) ou tipo III. Portanto, melhor resposta: letra C.



47 COMENTÁRIO Quadro sugestivo de granulomatose de Wegener, vasculite necrosante granulomatosa, que acomete pacientes com idade média de 40 anos. As artérias acometidas são as de médio e pequeno calibre, além de microvasos. O quadro é marcado por acometimento do trato respiratório superior em 95% dos casos, com sinusite, rinite, otite média, úlceras nasais com epistaxe, perfurações do septo e palato. O envolvimento pulmonar ocorre em até 90% dos pacientes com tosse, hemoptise e dor pleurítica. As manifestações radiológicas

pulmonares mais frequentes são infiltrados e nódulos que podem cavitare. Em até 85% dos pacientes, há envolvimento renal com glomerulonefrite podendo evoluir para doença rapidamente progressiva. O envolvimento ocular pode ocorrer em 28 a 58% dos casos, com episclerite e pseudotumor retro-orbitário causando exoftalmia dolorosa. Encontramos c-ANCA positivo em 70 a 97% dos casos e à biópsia é evidenciada vasculite granulomatosa. O tratamento é realizado com prednisona mais ciclofosfamida. Resposta: B.



48 COMENTÁRIO Takayasu, Wegener e Churg-Strauss são vasculites caracterizadas pela presença de inflamação *granulomatosa* na parede dos vasos. PAN clássica é uma vasculite (não granulomatosa) que predomina em vasos de médio calibre. Lesão renal

precoce é marcador de gravidade e mau prognóstico em qualquer vasculite. Vasculites ANCA positivo costumam cursar com a “síndrome pulmão-rim”, sendo a pele raramente acometida (ex.: nódulos e/ou úlceras cutâneas). Resposta certa: A.



49 COMENTÁRIO Nossa primeira hipótese diagnóstica na investigação de um paciente com asma, eosinofilia, sinusopatia, infiltrados pulmonares migratórios e nódulos subcutâneos deve ser a *síndrome de Churg-Strauss*, também conhecida como **granulomatose eosinofílica com poliangiite**. Trata-se de uma vasculite necrosante de pequenos e médios vasos cuja patogênese está ligada ao anticorpo anticitoplasma do neutrófilo, principalmente o p-**ANCA** (antimieloperoxidase). A doença costuma apresentar três fases: (1) prodrômica: caracterizada por manifestações alér-

gicas, como asma ou rinite (frequentemente graves), que podem durar de meses a anos; (2) eosinofílica/infiltrativa: marcada por eosinofilia periférica e infiltração eosinofílica do pulmão, trato gastrointestinal e miocárdio; (3) vasculítica: vasculite sistêmica necrosante passa a predominar o quadro, afetando vários órgãos. O diagnóstico é feito com base na suspeita clínica e com exames complementares: positividade do p-ANCA (presente em 40-60% dos casos), métodos de imagem e biópsia de órgãos afetados (padrão-ouro). Resposta correta: A.



50 COMENTÁRIO Algumas síndromes vasculíticas podem estar associadas a certos tipos específicos de infecção. Por exemplo: sabe-se que uma parcela significativa dos portadores de *poliarterite nodosa* apresenta HBsAG positivo, geralmente em um contexto de elevadas taxas de replicação do vírus da hepatite B (algumas fontes mais recentes falam em 17% dos pacientes, enquanto outras, mais antigas, colocam a associação em torno de 30%). O mecanismo desta associação é o seguinte: o corpo produz anticorpos contra os antígenos virais circulantes, o que acaba levando à formação de complexos antígeno-anticorpo que se depositam na parede vascular (dos vasos de médio calibre) acarre-

tando inflamação. A hepatite C, por outro lado, se associa à produção de crioglobulinas em 5-15% dos pacientes. Sabemos que existem 3 tipos de crioglobulinemia, e aquela associada à hepatite C crônica é a tipo II (crioglobulinemia “mista”: presença de IgM com atividade de fator reumatoide IgG policlonal). Alguns portadores de crioglobulinemia desenvolvem *vasculite crioglobulinêmica*, principalmente tratando-se da crioglobulinemia tipo II. Logo, diante do diagnóstico de crioglobulinemia/vasculite crioglobulinêmica, hoje em dia é considerada MANDATÓRIA a pesquisa de infecção pelo HCV. A taxa de positividade nos portadores de vasculite beira os 95%. Resposta certa: A.



51 COMENTÁRIO Esta questão abordou um diagnóstico diferencial comum e importantíssimo: a distinção entre *escarlatina* e *doença de Kawasaki*. Sabemos que a doença de Kawasaki tem seu diagnóstico estabelecido a partir da observação de alguns critérios clínicos. Vamos lembrar? O primeiro é um critério obrigatório, que é a presença de febre alta há pelo menos cinco dias (no caso descrito, a febre já dura uma semana). Além deste critério obrigatório, são necessários mais quatro das cinco possíveis alterações, que são: conjuntivite não exsudativa, alterações na cavidade oral (como lábios fissurados ou língua em framboesa), adenomegalia cervical, exantema (que pode ter vários aspectos, exceto vesicular) e alterações nas extremidades (edema e eritema nas mãos e pés na fase aguda e descamação na fase subaguda). Olhando o caso descrito, vemos que ainda não são encontrados todos os critérios necessários, pois além da febre temos apenas as alterações

oculares, de cavidade oral e o exantema. Porém, é muito mais provável que o quadro desta criança seja de doença de Kawasaki do que de escarlatina! Na escarlatina, não há conjuntivite. A idade do paciente também não pertence à faixa etária típica de escarlatina (que é mais comum após os cinco anos, assim como a faringite estreptocócica — opção C incorreta). Assim, pensando que o diagnóstico mais provável é o de doença de Kawasaki, chegamos à resposta: letra E. A complicação mais temida desta doença é justamente a formação dos aneurismas coronarianos. O tratamento com imunoglobulina intravenosa (opção A incorreta) deve ser instituído o mais precocemente possível, justamente para reduzir o risco deste evento. Vale lembrar que a irritabilidade é uma alteração comumente encontrada nessas crianças e que um achado laboratorial típico é a presença de trombocitose a partir da segunda semana de doença (opções B e D incorretas). Resposta: letra E.



52 COMENTÁRIO Para o diagnóstico da *Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide* (SAAF), lançamos mão de critérios clínicos e laboratoriais. Dentre os critérios clínicos, temos: (1) trombose vascular, que pode ser arterial, venosa

profunda ou de pequenos vasos, acometendo qualquer órgão e confirmada pelo Doppler ou por exame histopatológico, com a histopatologia excluindo vasculite; (2) ocorrência de “morbidade gestacional”, definida conforme a tabela.

CRITÉRIOS CLÍNICOS	
1 - Trombose Vascular	Um ou mais episódios de trombose arterial venosa profunda ou de pequenos vasos em qualquer órgão ou tecido confirmada por Doppler ou exame histopatológico. A histopatologia deve excluir vasculite.
2 - Morbidade Gestacional	(a) Uma ou mais mortes inexplicadas de feto morfológicamente normal com mais de 10 semanas de idade gestacional. (b) Um ou mais nascimentos prematuros de feto morfológicamente normal com 34 semanas ou menos em virtude de pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou insuficiência placentária. (c) Três ou mais abortamentos espontâneos antes de 10 semanas de idade gestacional com causas cromossômicas ou maternas excluídas.
CRITÉRIOS LABORATORIAIS	
1 - Anticoagulante lúpico presente no plasma detectado de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia.*	
2 - Anticorpo anticardiolipina IgG ou IgM em títulos moderados a altos (> 40 unidades). O teste deve ser ELISA padronizado.*	
3 - Anticorpo anti-β2-glicoproteína-1 IgG ou IgM em altos títulos.*	
<i>A síndrome é definida na presença de pelo menos um critério clínico somado a pelo menos um laboratorial.</i>	
<i>* Os exames devem ser positivos em duas ou mais ocasiões com intervalo de no mínimo 12 semanas.</i>	

Dentre os critérios laboratoriais, temos a positividade de: (1) anticoagulante lúpico, (2) anticorpo anticardiolipina IgG ou IgM em títulos moderados a altos e (3) anticorpo anti-β2 glicoproteína 1 IgM ou IgG em altos títulos, lembrando que a dosagem de qualquer um dos referidos anticorpos, para ser considerada como critério válido no diagnóstico de SAAF, tem que ser positiva em duas dosagens consecutivas, separadas por um

intervalo mínimo de 12 semanas (o motivo para isso é o seguinte: tais autoanticorpos podem aparecer transitoriamente (< 12 semanas) em função de infecções virais inespecíficas, no entanto, sua persistência por mais de 12 semanas só pode ser explicada pela SAAF). Na presença de pelo menos um critério clínico e pelo menos um laboratorial podemos definir o diagnóstico de SAAF. Resposta certa: A.



53 COMENTÁRIO Temos aqui uma paciente com diagnóstico de LES apresentando IRA com sedimento urinário “ativo”, ou seja, trata-se de nefrite lúpica grave, condição que deve motivar tratamento emergencial

com pulsoterapia de glicocorticoide (droga de escolha: metilprednisolona). Vale lembrar que é preciso associar também algum agente imunossupressor, como ciclofosfamida ou micofenolato. Melhor resposta: A.



54 COMENTÁRIO Sabemos que diversas drogas são responsáveis pelo desenvolvimento do lúpus farmacoinduzido. As principais são: hidralazina, procainamida, isoniazida, fenitoína, clorpromazina, D-penicilamina, metildopa, quinidina e alfainterferona. O lúpus farmacoinduzido apresenta-se com manifestações clínicas BRANDAS da doença, isto é, pode afetar a pele, mucosas, articulações e serosas. Raramente acomete rim ou sistema nervoso

central. O FAN é positivo em altos títulos (padrão nuclear homogêneo) e os autoanticorpos anti-histona são característicos (> 95% dos casos). Não consome complemento e não são encontrados anticorpos anti-DNA dupla hélice. A droga que mais induz lúpus é a procainamida (até 20% dos usuários), porém a responsável pelo maior número de casos na prática médica é a **hidralazina** (por ser a mais utilizada dentre as drogas mais associadas). Resposta correta: A.



55 COMENTÁRIO O termo “púrpura palpável” se refere à presença de petéquias superficiais na pele que conseguem ser sentidas pelo tato com o passar dos dedos sobre as lesões. Tal alteração, até prova em contrário, representa um quadro de vasculite cutânea, que, na biópsia de pele, costuma ter o aspecto leucocitoclástico, isto é, trata-se de um sinal clínico de vasculite cutânea leucocitoclástica (leucocitoclástico = presença de fragmentos de leucócito na parede inflamada do vaso). Além de púrpura palpável, nosso pequeno paciente está cursando também com febre, artralgia e dor abdominal, e seu EAS mostra a presença de hematúria e proteinúria. *Logo, o quadro é típico de PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN (PHS), também conhecida como púrpura anafilactoide, a vasculite mais comum na infância!* Lembre-se de que a PHS se caracteriza por uma tétrede: (1) *rash* purpúrico em regiões dependentes de gravidade; (2) artralgia/artrite; (3) dor abdominal (vasculite intestinal) e (4) glomerulonefrite (que pode se apresentar apenas como hematúria/proteinúria glomerular, com ou sem franca síndrome nefrítica/nefrótica). Para a confirmação formal do diagnóstico, podemos usar os 4 critérios a seguir, sendo que a presença de 2 deles já confirma a doença: (1) púrpura palpável NÃO TROMBOCITOPÊNICA (na PHS as plaquetas são

normais); (2) idade < 20 anos no início da doença; (3) angina intestinal (dor abdominal); (4) biópsia evidenciando granulócitos nas paredes das arteríolas ou vênulas. A púrpura é vista em quase todos os pacientes, predominando, como já dissemos, nas nádegas e membros inferiores; a artrite é mais comum em joelhos e tornozelos, e não deixa sequelas; a dor abdominal ocorre em 75% dos casos, e eventualmente pode complicar com hemorragia digestiva/perfuração intestinal; a glomerulite, presente no caso em questão, acomete metade dos pacientes, e se caracteriza pela deposição mesangial de IgA, semelhante ao que ocorre na doença de Berger. Numa nefrite intersticial aguda teríamos insuficiência renal aguda, dor lombar, manifestações alérgicas (*rash* urticariforme pruriginoso, predominando em tronco e abdome) e eosinofilia/eosinofília. Na poliangiite microscópica, em geral, o paciente tem entre 40-60 anos, e temos, além de púrpura palpável e sintomas constitucionais, uma “síndrome pulmão-rim” (glomerulonefrite rapidamente progressiva + alveolite hemorrágica). No lúpus eritematoso sistêmico, teríamos as manifestações cutâneas clássicas dessa doença (ex.: *rash* malar “em asa de borboleta”, lúpus discoide); e na PTI (Púrpura Trombocitopênica Idiopática) teríamos “plaquetopenia e mais nada”! Resposta certa: B.



56 COMENTÁRIO A questão é bastante direta! Com relação aos autoanticorpos utilizados para o diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico: – anti-Sm: maior especificidade (cerca de 90%); FAN: maior sensibilidade (cerca de 98%). Gabarito: letra A.



57 COMENTÁRIO O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) pode se manifestar em diferentes sistemas, com envolvimento cardiovascular em pelo menos 50% dos casos. As principais manifestações cardiovasculares são a pericardite

(disparada a mais frequente); a miocardite; a endocardite de Libman-Sacks, com alterações valvares; a aterosclerose precoce e acelerada, com risco de infarto; o fenômeno de Raynaud; e a hipertensão arterial sistêmica. Resposta: A.



58 COMENTÁRIO Existem duas “vias” pelas quais o sistema complemento pode ser ativado: (1) a via clássica, que depende da ligação de anticorpos e antígenos, (2) a via alternativa, em que o complemento pode ser diretamente ativado por antígenos, sem necessidade de ligação prévia de anticorpos. O grande mediador da via clássica (con-

mido na ativação desta) é o C4. Já o grande mediador da via alternativa (consumido em sua ativação) é o C3. Ambas as vias podem estar espontaneamente ativadas no LES, logo, C3 e C4 devem ser medidos nesses doentes, servindo como parâmetro de atividade da doença e monitoramento da resposta terapêutica. Resposta certa: C.



59 COMENTÁRIO TVP de repetição (fenômenos trombóticos), múltiplos abortamentos no primeiro trimestre com fetos normais (morbidade gestacional) e PTT alargado (evidência laboratorial de um distúrbio da coagulação), em uma paciente jovem do sexo feminino (grupo de maior risco para as doenças autoimunes), representam em conjunto nada menos que o protótipo da **Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo** (SAAF), uma das mais frequentes trombofilias adquiridas, que tecnicamente é enquadrada dentro do grupo das “colagenoses”. Lembre-se de que, para confirmar este diagnóstico, é preciso demonstrar, além de fenômenos trombóticos e/ou morbidade gestacional, a existência dos anticorpos antifosfolípeos propriamente ditos (anticardiolipina, anticoagulante lúpico — que justifica este “artefato laboratorial” do PTT alargado — e antibeta-

-2-glicoproteína-1). Tais anticorpos devem ser positivos em 2 ocasiões distintas com pelo menos 12 semanas de intervalo entre cada dosagem. Pois bem, qual é a lesão cutânea típica da SAAF? Como a SAAF não é uma vasculite (isto é, não ocorre agressão inflamatória primariamente direcionada contra a parede do vaso), não podemos esperar a ocorrência das alternativas A, C ou D. O que boa parte dos portadores de SAAF apresenta é o famoso *livedo reticular*, que nada mais é do que uma alteração de coloração da pele (geralmente nas extremidades), onde um aspecto “marmóreo” ou “chamuscado” se instala, sendo justificado pela presença de pequenas arteríolas dérmicas intensamente vasoconstritas ou trombosadas, lado a lado com arteríolas dérmicas dilatadas (dilatação compensatória à isquemia adjacente). Resposta certa: B.



60 COMENTÁRIO Questões sobre vasculites são sempre repetitivas e estereotipadas, geralmente demandando o reconhecimento dos sinais e sintomas de uma síndrome clínica específica (por isso, para quem estudou o assunto, tais questões costumam ser consideradas fáceis e diretas). Aqui temos um paciente jovem (< 40

anos), do sexo feminino, cursando com claudicação de extremidades e diferença de pressão arterial > 10 mmHg entre os membros superiores, características absolutamente típicas da **arterite de Takayasu**, uma vasculite da aorta e seus principais ramos (grandes vasos). Resposta – LETRA A.

Exames Laboratoriais em Clínica Médica



VALORES DE EXAMES LABORATORIAIS EM CLÍNICA MÉDICA

TABELA 1 – BIOQUÍMICA SÉRICA E COAGULAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Sódio	135-145mEq/L	Na+ alto: Diabetes insipidus, Uso de manitol, Diuréticos de alça, Hiperaldosteronismo Na+ baixo: Uso de tiazídicos, Hipovolemia, ICC, Cirrose, SIAD, Ins. supra-renal, Potomania
Potássio	3,5-4,5mEq/L	Quando aumenta? Insuficiência renal; Acidose; Hipoadosteronismo; Insuficiência adrenal primária; Drogas retentoras de K+ (espironolactona, iECA); Hemólise maciça. Diminuído quando: Alcalose metabólica; Diarréia, fistulas digestivas ou vômitos; Tiazídicos ou diuréticos de alça; ATR tipo I e II; Hiperaldosteronismo; Poliúria; Hipomagnesemia; Estenose da artéria renal; Insulina; Beta-agonistas; Hipotermia.
Cálcio	8,5-10mg/dl Cálcio iônico: 1,12-1,32mmol/L (não se altera com hipoalbuminemia, acidose ou alcalose)	Quando aumenta? Hiperparatireoidismo primário ou terciário; Malignidades; Doenças granulomatosas; Hipervitaminose D; Aumento da reabsorção óssea (hipertireoidismo); Síndrome leite-álcali. Quando cai? Hipoparatireoidismo; Hipomagnesemia; Deficiência de vitamina D; Síndrome do osso faminto (pós-paratireoidectomia); Quelantes de cálcio. Ca++ corrigido: Aumentar em 0,8 o valor do Ca++ para cada 1,0mg que a albumina estiver abaixo de 4,0mg/dl.
Fósforo	2,5-4,3mg/dL	Quando sobe? Insuficiência renal; Hipoparatireoidismo; Hipercalemia; Hiper ou hipomagnesemia severas; Acromegalia; Acidose metabólica; Rabdomiólise; Hemólise severa Quando cai? Hiperparatireoidismo primário ou secundário; Hiperglicemia, alcalose ou uso de catecolaminas; Síndrome do osso faminto; SHU; Hiperaldosteronismo; Alcoolismo; Hipomagnesemia.
Magnésio	1,5-2,5mg/dl	Se alto... pensar em insuficiência renal ou iatrogenia Se baixo... pensar em diarréias, diuréticos tiazídicos ou de alça, aminoglicosídeos, anfotericina B, etilismo crônico, síndrome do osso faminto.
Cloro	102-109mmol/L	Aumentado: na desidratação, ATR, perdas digestivas de HCO ₃ , IRA, excessiva reposição do íon por hidratação venosa ou alimentação parenteral. Diminuído: na hiperidratação, perdas excessivas de cloro por via gastrointestinal, acidose metabólica com anion gap aumentado, nefropatias perdedoras de sódio e SIAD.
Bicarbonato	22-26mEq/L	Aumenta... na Hipocalemia, Hiperaldosteronismo, Hiper cortisolismo, uso de iECA, Compensação de acidose respiratória crônica; Hipovolemia; uso de Diuréticos; Vômitos; Adenoma viloso do colon... Diminui... na Insuficiência renal e supra-renal; Acidose láctica; CAD; Rabdomiólise; Intoxicação por etilenoglicol, metanol e salicilatos; ATR; Hipoadosteronismo; Diarréia...
pCO₂	35–45mmHg	Reduz: na dor ansiedade, febre, sepse, hipóxia, compensação de acidose metabólica, crise asmática, estimulação do centro respiratório por outra causa Aumenta: na obstrução de grandes ou pequenas vias aéreas, doenças neuromusculares, sedação, torpor/coma, síndrome de Pickwick, compensação de alcalose metabólica.
pO₂	Acima de 60mmHg	Pode estar reduzida em condições que piorem a troca pulmonar, causando efeito shunt (pneumonias, EAP), distúrbio V/Q (asma, DPOC, TEP), hipoventilação (neuropatias, depressão do centro respiratório), shunt direita-esquerda (tetralogia de Fallot), anemia grave, intoxicação por CO.
pH	7,35 - 7,45	pH alto = alcalose metabólica → hipovolemia, hipocalemia, hiper cortisolismo... alcalose respiratória → hiperventilação (dor, febre, ansiedade, TEP...) pH baixo = acidose metabólica → acidose láctica, rabdomiólise, cetoacidose diabética, ATR... acidose respiratória → obstrução de vias aéreas, doenças neuromusculares...
Lactato	Arterial (melhor): 0,5-1,6mmol/L Venoso: 0,63-2,44mmol/L	Aumenta na Sepse, Choque, Isquemia mesentérica, Insuficiência hepática, Hipoxemia; Acidose por anti-retrovirais ou metformina; Neoplasia maligna, Acidose D-Lática.
Osmolaridade	Osm efetiva: 275-290mmol/L Osm: clássica: 280-295mmol/L	Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal) e glicose. Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal), glicose e uréia.
Uréia	10-50mg/dl	Aumenta classicamente na insuficiência renal. Pode subir em pacientes em dieta hiperprotéica, com hemorragia digestiva e infecções
Creatinina	Mulheres: 0,6-1,2mg/dl Homens: 0,7-1,4mg/dl	Aumenta na insuficiência renal. É mais fidedigna que a uréia como indicador de função renal. Em idosos, sempre calcular o clearance de creatinina, que pode ser baixo apesar de uma creatinina normal.
Tireoglobulina	Pessoas normais: 2-70ng/ml Tireoidectomizados: < 1ng/ml	Aumenta em tireoidites, CA de tireóide, hipertireoidismo ou após palpação vigorosa da glândula. Principal utilidade: segmento de CA pós-tireoidectomia.
Ceruloplasmina	22-58mg/dl	Proteína sintetizada no fígado responsável pelo transporte de cobre no sangue, evitando que este metal circule na sua forma livre. Seus níveis estão reduzidos na doença de Wilson. É um reagente de fase aguda, aumentado em diversas condições inflamatórias (infecciosas, reumatológicas e neoplásticas).
Cobre Total	Mulheres: 85-155mcg/dl Homens: 70-140mcg/dl	O valor do cobre total medido (cobre ligado a ceruloplasmina) está diminuído na doença de Wilson, em função da queda na produção hepática de ceruloplasmina. Este fato pode confundir o médico no momento do diagnóstico desta rara doença... veja, é a dosagem do cobre sérico livre, que se encontra elevada nestes pacientes (>10mcg/dl, em geral encontramos > 25mcg/dl).

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Haptoglobina	36-195mg/dl	Diminuída nas hemólises Aumenta em estados inflamatórios e neoplasias
Creatinoquinas (CK total)	Mulheres : 26-140U/L Homens: 38-174U/L	Útil no diagnóstico e no seguimento de miopatias, incluindo dermatomiosite, hipotireoidismo, doenças infecciosas com miopatia e miopatia induzida por estatinas. Uso limitado no acompanhamento do IAM. Injeções intramusculares, traumas, cirurgias, intoxicação por barbitúricos e uso de anfotericina B também aumentam a CPK.
CK-MB	Até 25U/l	Se eleva nas primeiras 4-6h do IAM, atingindo pico em 12h. Sua elevação é considerada relevante se corresponder a $\geq 10\%$ do valor da CK total.
CK-MB massa	Até 3,6ng/ml	Mais específica que a CK-MB no acompanhamento do IAM
Troponina I	Até 0,5ng/ml - para alguns serviços, 1ng/ml; para outros, 0,25... -	O melhor marcador atualmente para IAM. Começa a subir após 4-6h do evento, mantendo-se elevada por mais de 1 semana.
Mioglobina	Até 90mcg/L	A primeira enzima a se elevar no IAM, mas é inespecífica, elevando-se em qualquer lesão muscular (incluindo rabdomiólise).
Aldolase	Até 7,6U/L	Útil no seguimento de miopatias. Bastante aumentada nas distrofias musculares e outras miopatias. Aumenta também no IAM e neoplasias.
ECA	9-67U/L	Aumentada na histoplasmose e, especialmente, na sarcoidose, onde a normalização de seus níveis indica sucesso no tratamento. Pode aumentar em menor grau em outras doenças granulomatosas pulmonares.
LDH	240-480U/L	Marcador inespecífico de lesão celular (hemólise, IAM, lesão hepática...). Níveis acima de 1000U/L em um paciente HIV+ com infiltrado pulmonar sugerem pneumocistose. Usado em comparação com o LDH do líquido pleural na diferenciação exsudato x transudato.
Amilase	28-100U/L	Aumenta: Pancreatite ou TU de pâncreas, e parotidite (também na IRC, grandes queimados, CAD e abdomes agudos de outra etiologia – especialmente IEM e úlcera péptica perfurada). Macroamilasemia: uma Ig liga a amilase, não permitindo a sua filtração no glomérulo. Resultado: amilase muito alta no soro / muito baixa na urina (na pancreatite aumenta nos dois).
Lipase	<60U/L	Mais específica que a amilase para lesão pancreática. Usar as duas em conjunto. Permanecendo elevada > 2 semanas após uma pancreatite aguda, pode sugerir pseudocisto. Pode aumentar também em outras condições inflamatórias intra-abdominais.
Alanino-transaminase (ALT)	7-41U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa – mais específica que a AST. Aumento acima de 1000U/L tem três principais causas: hepatite viral, isquêmica ou por acetaminofen.
Aspartato-transaminase (AST)	12-38U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa, e nesse contexto, uma relação AST:ALT 2:1 ou maior direciona o diagnóstico para doença hepática alcoólica, ou, menos comumente, evolução para cirrose, doença de Wilson ou hepatite por Dengue. Eleva-se também no IAM e na pancreatite aguda.
Fosfatase alcalina (FA)	Mulheres: 35-104U/L Homens: 40-129U/L	Fígado: Eleva-se na colestase, lesões hepáticas que ocupam espaço (metástases, tumores, granulomas, abscessos), ou doenças infiltrativas do fígado (amiloidose). Hepatites, especialmente as colestatas, também podem elevar a FA. Osso: Aumenta muito (acima de 1000U/L) na doença de Paget. Aumenta também na osteomalácia, metástases ósseas (especialmente as blásticas) e TU ósseos.
Gamaglutamil transpeptidase (gama-GT ou GGT)	Mulheres: 8-41U/L Homens: 12-73U/L	Elevada basicamente nas mesmas situações que a FA, exceto em lesões ósseas (FA elevada + GGT normal = provável lesão óssea). Uma GGT elevada, afastadas outras causas, pode servir como marcador de etilismo.
Bilirrubinas totais	0,3-1,3mg/dl	Sempre avalie a fração predominante em uma hiperbilirrubinemia.
Bilirrubina direta (BD)	0,1-0,4mg/dl	Icterícia com predomínio de BD significa em geral colestase ou lesão hepatocelular. Afastadas doenças que gerem um ou outro, pensar nas síndromes de Dubin-Johnson e do Rotor.
Bilirrubina indireta (BI)	0,2-0,9mg/dl	Icterícia com predomínio de BI, pensar em hemólise, eritropoese ineficaz ou síndrome de Gilbert.
Proteínas totais	6,5-8,1g/dl	As proteínas totais representam o somatório da albumina e das globulinas. Uma relação albumina/globulina abaixo de 0,9 pode significar hiperglobulinemia.
Albumina	3,5-5,0g/dl	Diminuída na cirrose, síndrome nefrótica, desnutrição ou outros estados hipercatabólicos, como a caquexia do câncer.
Globulina	1,7-3,5g/dl	Podem estar aumentadas em doenças auto-imunes, calazar ou algumas doenças hematológicas, às custas das frações alfa-1, alfa-2, beta ou gama-globulina. Podemos identificar a fração responsável pela eletroforese de proteínas.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Eletroforese de proteínas (a albumina, a razão albumina/globulina e as proteínas totais são realizadas nesse exame, mas já foram comentadas à parte)	- Alfa-1-Globulinas: 0,10 a 0,40 g/dL (1,4 a 4,6%); - Alfa-2-Globulinas: 0,50 a 1,10 g/dL (7,3 a 13,9%); - Beta-Globulinas: 0,70 a 1,50 g/dL (10,9 a 19,1%); - Gama-Globulinas: 0,60 a 2,00g/dL (9,5 a 24,8%);	- Hipogamaglobulinemia primária e secundária: presentes no mieloma múltiplo ou na doença de cadeias leves; - Hipergamaglobulinemia policlonal: observada na cirrose hepática, infecções subagudas e crônicas, doenças auto-imunes e algumas doenças linfoproliferativas; - Hipergamaglobulinemia monoclonal: ocorre no mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e em outras doenças linfoproliferativas malignas.
BNP (peptídeo natriurético cerebral)	Até 100pg/ml	Útil na diferenciação entre dispnéia por ICC e por pneumopatias primárias, na fase aguda. Valores > 100pg/ml sugerem IVE, TEP ou cor pulmonale. Acima de 400pg/ml, praticamente sela a IVE como causa da dispnéia. Na FA crônica, é recomendado aumentar o corte para 200pg/ml. Muito ainda se pesquisa sobre esse marcador.
Antígeno prostático específico (PSA)	≤ 4ng/ml	Usado no screening do CA de próstata. Níveis acima de 50ng/ml predizem um risco maior de Mx à distância. Os "refinamentos de PSA" (apostila nefro VI) podem tornar o PSA mais específico.
Alfa-fetoproteína	≤ 15mcg/L	Funciona como marcador de hepatocarcinoma e alguns tumores testiculares.
CA-125	≤ 35U/ml	Marcador de CA de endométrio e, principalmente, de ovário, na pesquisa de recidivas pós-tratamento. Não tem valor diagnóstico, e pode se elevar em outras neoplasias e até mesmo na endometriose.
CA 19-9	≤ 37U/ml	Esse marcador é usado principalmente no CA de pâncreas. Níveis acima de 300U/ml indicam maior probabilidade de que o tumor seja irressecável. Útil no acompanhamento de recidivas. Pode aumentar também no LES, AR, esclerodermia e cirrose.
CA 15-3	≤ 28 U/ml	Útil no segmento após tratamento do CA de mama. Pode estar elevado também no CA de pulmão, ovário e pâncreas, e ainda em hepatopatias.
CEA	Não fumantes: até 3,0 mcg/L. Fumantes : até 5,0 mcg/L.	Muito usados no segmento pós-tratamento do CA colorretal. Não tem indicação no diagnóstico.
Beta-HCG	Indetectável em não-gestantes	A principal aplicação é no diagnóstico de gravidez, mas pode ser usada no diagnóstico de neoplasias trofoblásticas gestacionais e alguns tumores de testículo.
TSH	≥ 20 anos: 0,45-4,5mUI/L	Fundamental no diagnóstico de disfunções tireoideanas e o grande exame no seguimento, para ajuste de doses de reposição hormonal. TSH alto, hipotireoidismo primário ou hipertireoidismo secundário; TSH baixo, hipertireoidismo primário ou hipotireoidismo 2ario/3ario.
T4 livre	0,7-1,5ng/dl	Teste mais fidedigno para medir a atividade hormonal tireoideana, em relação ao T4 e T3 total.
T3	- 12 a 20 anos: 72-214 ng/dL (1,10-3,28 nmol/L); - 20 a 50 anos: 70-200 ng/dL (1,13-3,14 nmol/L); - > 50 anos: 40-180 ng/dL (0,63-2,83 nmol/L).	Útil no diagnóstico do hipo e hipertireoidismo, mas pode estar normal em até 30% dos casos. Deve ser solicitado quando o T4 estiver normal e houver suspeita de T3-toxicose.
Calcitonina	Mulheres: até 5pg/ml Homens: até 12pg/ml	A calcitonina está elevada no carcinoma medular da tireóide. Estudos estão em andamento tentando validar a pró-calcitonina como marcador de infecção (talvez o melhor existente).
Paratormônio (PTH)	10-65pg/ml	O PTH se eleva em resposta à hipocalcemia (ou hiperparatireoidismo primário) e se reduz em resposta à hipercalcemia. Na IRC, níveis aumentados de PTH apontam hiperparatireoidismo secundário ou terciário. Cada estágio de IRC tem seu PTH-alvo.
Prolactina	Mulher não-gestante: Até 26mcg/ml Homem: Até 20mcg/ml	Dosagem usada no seguimento pós-op de tumores hipofisários ou na investigação de disfunção erétil, galactorréia ou amenorréia. Prolactinomas geralmente cursam com níveis acima de 100ng/ml.
Testosterona	Homens: 240-816ng/dL Mulheres: 9-83ng/dL	A testosterona é solicitada na investigação de hipogonadismo em homens, e virilização/hirsutismo em mulheres.
Eritropoetina	4,1-27 U/ml	Reduz-se na insuficiência renal e tem papel na investigação de anemias e policitemias. Nas policitemias, o achado de EPO baixa é diagnóstica de policitemia vera, enquanto valores aumentados nos fazem pensar em causas secundárias de policitemia (como doença pulmonar ou síndrome paraneoplásica).
Cortisol sérico	- Sem supressão prévia: 5-25mcg/dl - Após supressão com 1mg de dexametasona na noite anterior: < 5mcg/dl	Valores aumentados (ou não suprimidos) indicam a continuação da investigação para síndrome de Cushing. O teste que se segue à supressão com dexametasona 1mg é mais fidedigno. Colher entre 7-9h.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Teste da cortrosina	Cortisol esperado: > 18mcg/dl	Corresponde à dosagem do cortisol sérico 30-60min após a administração IM ou IV de 250mg de cosinotropina. Se a resposta for abaixo do esperado, temos uma insuficiência supra-renal.
ACTH	6-76pg/ml	Na insuficiência supra-renal: valores baixos apontam ISR secundária; valores altos, ISR primária. No hipercortisolismo: valores altos = doença de Cushing; valores baixos = adenoma de supra-renal.
Aldosterona	4-31ng/dl	A aldosterona se eleva no hiperaldosteronismo primário ou secundário; diminui no hipoaldosteronismo (incluindo o da doença de Adison) e na síndrome de Bartter.
Atividade de Renina (atividade de geração de angiotensina I)	0,5-2,1ng/ml/h	Uma atividade de renina baixa classifica um hipo ou hiperaldosteronismo como hiporreninêmico (pensaremos em nefropatia diabética ou hiperaldosteronismo primário). A renina estará aumentada nas causas secundárias de hiperaldo (ex.: hipertensão renovascular) ou nas causas primárias de hipoaldosteronismo (ex.: insuficiência supra-renal primária).
Gastrina	< 100pg/ml	Eleva-se em resposta à hipocloridria (gastrite atrófica, infecção pelo <i>H. pylori</i> , anemia perniciosa) e, principalmente na síndrome de Zollinger-Ellison, onde costuma passar dos 1000pg/ml.
Teste de supressão do GH	Positivo se < 1mcg/L	Nesse teste, o GH é dosado 1-2h após a administração de 75g de glicose por via oral. Teste positivo diagnóstica acromegalia.
Somatomedina C (IGF-I)	16-24 anos: 182-780ng/ml 25-39 anos: 114-492ng/ml 40-54 anos: 90-360ng/ml > 54 anos: 71-290ng/ml	Funciona como screening para acromegalia. Níveis elevados indicam prosseguimento da investigação.
Hemoglobina glicada (HbA1c)	4,0-6,0%	Aumentada no diabetes mal-controlado. Níveis de até 7,0% são tolerados no tratamento do DM. Não é usada no diagnóstico.
Glicemia de jejum	70-125mg/dl	- Duas dosagens ≥ 126 ou uma dosagem > 200 + sintomas de DM = diagnóstico de DM - Duas dosagens entre 100-125 = estado pré-diabético
Glicemia pós-prandial (2h após 75g de glicose VO)	Até 140mg/dl	- Se ≥ 200 mg/dl = DM - Se entre 140-199 = intolerância à glicose
Peptídeo C	0,5-2,0ng/ml	No DM tipo I, níveis indetectáveis No DM tipo II, níveis $> 0,1$ ng/dl
Colesterol total	Desejável: inferior a 200 mg/dl Limítrofe : de 200 a 239 mg/dl Elevado : superior a 239 mg/dl	Importante observar as frações
Colesterol-LDL	Ótimo: < 100 mg/dl Sub-ótimo: 100-129 mg/dl Limítrofe: 130-159 mg/dl	Encontrado por um cálculo \Rightarrow LDL = CT - (TG/5 + HDL). A escolha por manter o LDL no nível ótimo, sub-ótimo ou limítrofe depende do risco cardiovascular do paciente. Em pacientes com aterosclerose significativa, o alvo é 70mg/dl.
Colesterol-VLDL	< 30mg/dl	Obtido por um cálculo: TG/5
Colesterol-HDL	≥ 40 mg/dl em homens ≥ 50 mg/dl em mulheres	Um HDL ≥ 40 mg/dl é considerado protetor contra eventos cardiovasculares. Obesos, sedentários e tabagistas tendem a ter o HDL baixo. O exercício pode elevá-lo.
Triglicerídeos (TG)	≤ 150 mg/dL	Valores altos estão relacionados a um alto risco cardiovascular e valores > 400 associam-se a pancreatite aguda.
Ácido Úrico	Mulheres: 2,5-5,6mg/dl Homens: 3,1-7,0mg/dl	Útil no seguimento da hiperuricemia e todo o seu espectro de complicações.
Homocisteína	4,4-14 μ mol/L	Valores elevados na deficiência de folato ou de vit. B12. Outras causas: genética, sedentarismo, tabagismo e hipotireoidismo. Hiper-homocisteinemia é fator de risco independente para doença coronariana.
Ácido Metilmalônico	70-270mmol/L	Níveis aumentados sugerem deficiência de cobalamina, mas não de folato.
Cobalamina (Vit. B12)	200-900pg/ml	Níveis baixos = carência de B12 / entre 200-300pg/ml = faixa de incerteza

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Folato	2,5-20ng/ml	Abaixo de 2ng/ml, confirmada a deficiência de ácido fólico como etiologia da anemia macrocítica; acima de 4ng/ml, afastada. Entre 2-4ng/ml, faixa de incerteza
Ferro	60-150mcg/dl	Quando aumenta? Hemocromatose idiopática, Eritropoese ineficaz (talassemia, anemia megaloblástica), Hepatite aguda grave. Quando diminui? Anemia ferropriva (geralmente < 30mcg/dl), Anemia de doença crônica.
Ferritina	Mulheres: 10-150ng/ml Homens: 29-248ng/ml	Principal marcador sérico das reservas corporais de ferro. Aumentada na anemia de inflamatória (de doença crônica) e na hemocromatose; reduzida na anemia ferropriva.
TBIC	250-360mcg/dl	Quando aumenta? Anemia ferropriva (também na gestação e uso de alguns ACO) Quando reduz? Anemia de doença crônica, hemocromatose, hipertireoidismo, desnutrição.
Saturação de transferrina (Ferro sérico/TBIC)	30-40%	Geralmente só baixa de 20% na anemia ferropriva. Diminui também na anemia de doença crônica e síndrome urêmica. Aumenta na hemocromatose e na talassemia.
Protoporfirina livre eritrocitária (FEP)	Até 30mcg/dl	Mede os níveis de protoporfirina não-ligados ao ferro. Se o ferro está baixo, aumenta a fração livre da protoporfirina. Essa elevação ocorre tanto na anemia ferropriva quanto na intoxicação por chumbo.
Chumbo	População geral: ≤ 10mcg/dl População exposta: ≤ 40mcg/dl Tolerância máxima: ≤ 60mcg/dl	Dosar nos pacientes suspeitos de intoxicação por esse elemento, e periodicamente nos com exposição ocupacional (baterias, fabricação de plásticos, funilaria de automóveis...).
G6PD (eritrocítica)	> 100mU/bilhão de eritrócitos	Abaixo disso, deficiência de G6PD (avaliar história de hemólise).
Proteína C reativa (PCR)	Até 0,5mg/dl	Existe variabilidade na faixa de normalidade entre laboratórios. A PCR se eleva já no primeiro dia de um processo infeccioso bacteriano, e funciona como um dos marcadores séricos de piora ou melhora do processo. A PCR também se eleva na febre reumática aguda e na vasculite reumatóide. Elevações crônicas parecem traduzir alto risco de eventos coronarianos.
VHS (velocidade de hemossedimentação)	Mulheres: até 20mm/h Homens: até 15mm/h	Eleva-se basicamente em estados inflamatórios/infecciosos e nas anemias, sendo um marcador bastante inespecífico. Doenças que podem cursar com VHS>100: infecções bacterianas, LES, FR, arterite temporal e neoplasias. Um VHS próximo a zero pode ser uma pista importante na febre amarela.
Mucoproteínas	Até 4mg/dl	São os últimos marcadores a se elevarem na FR e só se normalizam com o fim da atividade de doença, não sofrendo efeito dos salicilatos. Também se elevam em outras condições inflamatórias/infecciosas.
Beta2-Microglobulina	< 0,27mg/dl	Pode se elevar em diversas patologias inflamatórias, como hepatites, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, AIDS, sarcoidose e em pacientes com leucemias, linfomas e alguns tumores sólidos e patologias que cursam com a diminuição da filtração glomerular. Tem sido muito usada no estadiamento do mieloma múltiplo.
CH50	170-330U/ml	Reflete a atividade total do sistema complemento. Seus níveis estarão diminuídos em doenças que formem imunocomplexos (ex.: LES, GNPE)
C3	67-149mg/dl	Reflete a atividade da via alternada, especificamente. Diminui na GNPE, LES e crioglobulinemias. Aumenta em processos infecciosos agudos.
C4	10-40mg/dl	Afere a atividade da via clássica. Geralmente está reduzido nas imunodeficiências genéticas relacionadas ao complemento.
C1q	10-25mg/dl	Também mede atividade da via clássica, diminuindo no LES, na vasculite por AR, em algumas GN membranoproliferativas, e na crioglobulinemia mista tipo II.
D-dímero	Até 500ng/ml	Extremamente útil como triagem diagnóstica para TEP/TVP em pacientes de baixo risco. Lembrar que também aumenta nas seguintes condições: IAM e angina instável; CIVD e fibrinólise primária maciça; hematomas; cirurgias; pré-eclâmpsia.
TAP	12,7 – 15,4s	Avalia deficiências dos fatores da via extrínseca da coagulação. Aumenta na CIVD, fibrinólise primária, uso de cumarínicos (é o teste para ajuste de dose dessas drogas). É normalmente a primeira das provas de função hepática a se alterar na insuficiência hepática aguda ou crônica.
PTT	26,3 - 39,4s	Altera-se com o uso de heparina não-fracionada, nas hemofilias, CIVD e na deficiência do complexo protrombínico. A SAAF, apesar de ser um estado de hipercoagulabilidade, prolonga o PTT in vitro.
Tempo de coagulação	5-10min	Método obsoleto, mas clássico, que mede a atividade total dos fatores de coagulação, sem discriminar a via acometida. Baixa sensibilidade e especificidade.
Tempo de sangramento	< 7,1min	Prolongado nas trombocitopenias, nos distúrbios da função plaquetária e na fragilidade capilar.
Tempo de trombina	14,4 – 18,4s	Útil na detecção (triagem) de disfibrinogenemias. Aumenta, portanto, na CIVD, fibrinólise, uso de heparina não-fracionada, doenças hepáticas, paraproteinemias. Útil na monitoração da terapia fibrinolítica.
Fibrinogênio	200-400mg/dl	Diminui na CIVD e na fibrinólise primária. Aumenta nas condições inflamatórias/infecciosas, por ser proteína de fase aguda

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Produtos de degradação da fibrina (PDF)	Até 5mcg/ml (até 1mcg/ml em alguns laboratórios)	Tipicamente aumentados na CIVD e fibrinólise primária, ou ainda na TVP/TEP, grandes coágulos, IAM, inflamação ou algumas doenças hepáticas.
Antitrombina III	22-39mg/dl ... ou... 70-130%	A dosagem de ATIII faz parte de um conjunto de exames para a investigação de trombofilia que abrange a pesquisa do fator V de Leiden, a pesquisa da mutação G20210A do gene da protrombina, a dosagem de homocisteína, a dosagem de proteína S (total e livre), a dosagem funcional de proteína C e a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos. Causas de deficiência de ATIII: primária, CIVD, SHU, insuficiência hepática, síndrome nefrótica, trombose venosa, infecção e pré-eclâmpsia.
Proteína C	70-140% (total) 70-130% (funcional)	Causas de deficiência de proteína C: primária, anticoagulante oral, insuficiência hepática, trombose venosa, infecção, neoplasias, CIVD, deficiência de vitamina K, SDRA, cirurgia, diálise, SHU, PTT e doença falciforme.
Proteína S	70-140%	A deficiência de proteína S pode ser primária ou adquirida. As principais causas de deficiência adquirida incluem quadros inflamatórios agudos, insuficiência hepática, deficiência de vitamina K, uso de anticoagulante oral, CIVD, PTT, síndrome nefrótica, gestação, uso de estrogênios, insuficiência renal e doença falciforme.
Resistência à proteína C ativada (fator V de Leiden)	Tempo \geq 120s... ou... Relação $>$ 2,1	Pacientes com tempo inferior a 120s têm resistência à proteína C ativada. Mais de 90% destes pacientes têm a mutação chamada fator V de Leiden.

TABELA 2 – O HEMOGRAMA NORMAL

SÉRIE VERMELHA

Hemoglobina	12 a 17g/dL	Pensar nas causas de anemia, caso Hb/Hct baixos. Se elevados, avaliar as causas de policitemia verdadeira (P. vera, DPOC, TU secretor de EPO, Policitemia do fumante) ou espúria (hemoconcentração, Sd. de Gaisbock).
Hematócrito	36 a 50%	
VCM	80-100 fL	Anemias com VCM elevado: síndrome mielodisplásica, anemia megaloblástica, sideroblástica adquirida, hipotireoidismo, hepatopatias, etilismo crônico, AZT, anemia com reticulocitose marcante. VCM normal: anemia ferropriva, inflamatória, aplásica, endocrinopatias, IRC, hepatopatias. VCM diminuído: anemia ferropriva (avançada), inflamatória, sideroblástica hereditária, talassemias.
HCM	28-32 pg	Anemias normocrômicas: ferropriva (inicial), inflamatória (maior parte), maioria das outras anemias. Hipocrômicas: ferropriva (avançada), inflamatória (algumas), sideroblástica, talassemias.
CHCM	32-35 g/dL	
RDW	10-14%	Aumentado principalmente nas anemias ferroprivas e hemolíticas.

PLAQUETAS

Plaquetometria	150-400x10 ³ /mm ³	Causas de trombocitose: Doenças mieloproliferativas, anemia ferropriva, doença de Still ou elevação acompanhando proteínas de fase aguda. Causas de trombocitopenia: PTI, PTT, CIVD, SHU, próteses valvares, LES, HIV, drogas, dengue, CMV, pós-transfusional, hiperesplenismo, anemia megaloblástica, anemia aplásica.
-----------------------	--	--

SÉRIE BRANCA

Leucócitos totais	5-11 x 10 ³ /mm ³	Leucocitose: Infecções/sepse, anemia falciforme, doença mieloproliferativa. Leucopenia: sepse; infecções virais, como o dengue; alguns quimioterápicos
Basófilos	0-1%	Basofilia: LMC, leucemias basofílicas, algumas reações de hipersensibilidade e pós-esplenectomia.
Eosinófilos	1-5%	Eosinofilia: Asma, processos alérgicos, angéite de Churg-Strauss, várias parasitoses intestinais, insuficiência supra-renal, leucemia eosinofílica, doença de Hodgkin, síndrome hipereosinofílica idiopática, síndrome eosinofilia-mialgia. Eosinopenia: Causada por estados de estresse, como infecções ou pelo uso de glicocorticóide

SÉRIE BRANCA

Neutrófilos	Mielócitos	0%	O quê causa neutrofilia? Infecções bacterianas, fúngicas e, às vezes, viral; uso de corticóide ou de G-CSF; AINE; exercício físico vigoroso; trauma; paraneoplásica. E o desvio para a esquerda? O aumento da contagem de bastões (e até metamielócitos/mielócitos) é mais observado em infecções bacterianas e fúngicas agudas. Causas de neutropenia: Quimioterapia, síndrome de Felty, AR, LES, anemia aplásica, anemia megaloblástica, drogas, neutropenia idiopática, sd. de Chédiak-Higashi.
	Metamielócitos	0%	
	Bastões	1-5%	
	Segmentados	45-70%	
Linfócitos		20-45%	Causas de linfocitose: Infecções virais, tuberculose, coqueluche, tireotoxicose, insuficiência supra-renal, LLC; Linfopenia: ocorre na AIDS, diversas imunodeficiências congênitas, corticoterapia, anemia aplásica, LES, linfomas, sepse.
Monócitos		4-10%	Causas de monocitose: Tuberculose, calazar, malária, doença de Crohn, sarcoidose, colagenoses, leucemias mielóides, síndromes mielodisplásicas, linfoma, endocardite bacteriana subaguda. Causas de monocitopenia: Corticoterapia, stress, infecções, anemia aplásica, leucemias agudas, terapia imunossupressora.

TABELA 3 – O LCR

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Pressão	50-180mmH ² O	A raquimanometria sempre revelará aumento da pressão do LCR nos processos que cursem com HIC (pseudotumor cerebri, tumores intracranianos, meningoencefalites, hemorragia subaracnóide)
Hemácias	Nenhuma	Predominam no LCR após HSA, podendo estar presentes baixas contagens na neurosífilis
Leucócitos	Até 5 mononucleares/mm ³ Linfócitos - 60-70% Monócitos - 30-50% Neutrófilos - nenhum	- Contagem superior a 1000cél. Sugere meningite bacteriana (principal) ou neurosífilis - Linfócitos ou monócitos predominam na tuberculose, tumores, neurosífilis, meningites virais ou fúngicas, SGB, tromboes IC - Polimorfonucleares predominam nas meningites bacterianas ou fases iniciais da TB meníngea.
Proteína Total	Lombar: 15-50mg/dl Cisternal: 15-25mg/dl Ventricular: 6-15mg/dl	Haverá hiperproteinorraquia em processos infecciosos intracranianos (incluindo meningites bacterianas, doença de Lyme, fúngicas, tuberculosa e algumas meningites virais), tumores, abscessos ou hemorragias. Proteína líquórica elevada, sem aumento de celularidade, sugere síndrome de Guillain-Barré (dissociação albumino-citológica)
Albumina	6,6 – 44,2mg/dl	Dividindo-se a albumina do LCR (mg/dl) pela sérica (g/dl) obtemos um índice que permite avaliar a integridade da barreira hemato-encefálica. Índices acima de 9 indicam fragilidade da barreira.
IgG	0,9 – 5,7mg/dl	A determinação de um aumento da produção intra-tecal de IgG é um forte coadjuvante no diagnóstico da esclerose múltipla. Na prática, podemos assumir que uma IgG líquórica aumentada em um paciente com índice de albumina < 9 tem origem intra-tecal, e não sistêmica.
Bandas Oligoclonais	< 2 bandas que estejam no LCR, e não no sangue (coleta pareada)	Tipicamente presentes em 70-90% dos casos de esclerose múltipla. Entretanto, bandas oligoclonais de IgG também podem ser encontradas em diferentes situações como pan-encefalite esclerosante subaguda, encefalite por caxumba, em pacientes com infecção pelo HIV, meningite criptocócica, linfoma de Burkitt, neurosífilis, síndrome de Guillain-Barré, carcinomatose meníngea, toxoplasmose e meningoencefalites virais e bacterianas.
Proteína básica da mielina	< 4µg/L	Já foi muito usada como coadjuvante no diagnóstico de esclerose múltipla, mas vem perdendo valor, por ser inespecífica.
Glicose	40-70mg/dl	Glicorraquia baixa ou < 0,3 vezes a glicose sérica é um dado importante no diagnóstico das meningites bacteriana, tuberculosa e fúngica, (valores baixos a muito baixos). Já nas meningites virais, os níveis variam de normais a discretamente baixos. Outras patologias que cursam com níveis diminuídos são neoplasias com comprometimento meníngeo, sarcoidose, hemorragia subaracnóide.
Cloreto	116-122mEq/L	A hiperclorotorraquia será observada nas meningoencefalites bacterianas, sobretudo na tuberculosa.
Lactato	10-20mg/dl	Diagnóstico diferencial entre meningites e TCE (aumentado na primeira), desde que a pressão de perfusão cerebral esteja dentro da normalidade.
LDH	Até 10% da LDH sérica	Diagnóstico diferencial entre acidente de punção e hemorragia intracraniana (aumentado na última). Níveis elevados também são encontrados no acidente vascular cerebral, tumores do sistema nervoso central e meningites.

TABELA 4 – O EXAME DE FEZES

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Volume	100 – 200g/24h	Um volume aumentado (acima de 400g) define diarreia
Gorduras	< 7g/d	A presença da esteatorreia pode auxiliar o diagnóstico das síndromes de má absorção, tais como doença celíaca, doença de Crohn, pancreatite crônica, fibrose cística do pâncreas e doença de Whipple.
Coproporfirinas	400-1200mcg/24h	Elevam-se na coproporfirina hereditária, na porfiria variegata (surto), porfiria eritropoética, protoporfirina eritropoética, e na porfiria sintomática.
Urobilinogênio	50-300mg/24h	Diminuído/ausente nas icterícias obstrutivas.
Estercobilina	++ a +++	Reações negativas para bilirrubina e estercoobilina indicam síndrome colestática (acolia fecal)
pH	6,5-7,5	O pH fecal aumenta com a decomposição de proteínas e diminui na presença de intolerância e má absorção de hidratos de carbono e gorduras. Um valor ácido condiz com diagnóstico de intolerância a hidratos de carbono. Já na diarreia secretória, na colite, no adenoma viloso e durante ou após o uso de antibióticos, o pH se mostra levemente alcalino. Por fim, na ressecção do intestino delgado com diarreia pós-prandial biliosa, o pH é > 6,8.
Sangue oculto	Negativo	Usado como parte do screening para CA de cólon, pode ser positivo em qualquer patologia que curse com perda de sangue pelo tubo digestivo, desde úlcera péptica e angiodisplasias até a ancilostomíase. A especificidade varia de acordo com o método e a sensibilidade é, em geral, baixa.
Leucócitos	Negativo	Leucócitos nas fezes sugerem infecção bacteriana (disenteria) e tornam pouco provável o diagnóstico de amebíase e gastroenterite viral. Outras causas de aparecimento de leucócitos nas fezes são tuberculose, câncer, retossigmoidite gonocócica, retocolite ulcerativa inespecífica e retocolite do linfogranuloma venéreo.
Eosinófilos	Negativo	São encontrados em parasitoses ou processos alérgicos intestinais.
Alfa1 anti-tripsina	≤ 3mg/g de fezes secas	Aumenta nas doenças que causam perda proteica intestinal, como a doença celíaca, a doença de Menétrier, o linfoma de tubo digestivo e a linfangiectasia intestinal.
Tripsina (atividade)	Até 1 ano: > 1/80 1-4 anos: > 1/40 Após 4 anos: > 1/80	Atividade < 1/10 na fibrose cística; diminuída também na pancreatite crônica.

TABELA 1 – AMOSTRA URINÁRIA

Urinalise ou EAS (elementos anormais e sedimento) ou Urina tipo I

Coletar a primeira urina do dia ou 4h após a última micção (para avaliar a capacidade de concentração urinária)
Analisar imediatamente (após 2h o sedimento degenera)
Hoje em dia o método é quase todo automatizado, e divide-se em 3 partes...

EXAME FÍSICO

Aspecto	Límpido	Turvação = piúria, excesso de células epiteliais, muco, fecalúria, precipitação de fosfatos (urina alcalina) ou ácido úrico (urina ácida)
Cor	Vai do incolor ao amarelo escuro	<ul style="list-style-type: none"> • Tons de amarelo = urocromos endógenos (intensidade varia de acordo com o grau de hidratação) • Vermelha = hemácias (no sedimento, após centrifugação), hemoglobina ou mioglobina (no sobrenadante), rifampicina, cloroquina, desferoxamina, feniltaleína, ibuprofeno, doxorubicina. Consumo de beterraba deixa urina vermelha somente em pessoas com predisposição genética... • Laranja = fenazopiridina, sulfassalazina • Castanha = bilirrubina, porfirina, nitrofurantoina, metronidazol • Verde = azul de metileno (usado no tratamento da metemoglobinemia) • Branca = linfa, piúria maciça, propofol • Negra = alcaptonúria (urina sai clara, mas escurece após alguns minutos). Indica oxidação do excesso de ácido homogentísico, observado na ocronose (erro inato no metabolismo do ácido homogentísico, tirosina e fenilalanina). • Roxa = "purple bag syndrome". Ocorre em pacientes constipados e cateterizados (geralmente do sexo feminino), com infecção por Providencia, Proteus ou Klebsiella. O triptofano retido no intestino é transformado em indoxil sulfato, o qual é absorvido e excretado na urina. Tais germes o metabolizam, em meio alcalino, nos pigmentos indigo (azul) e indirrubina (vermelho). O cateter e o saco coletor ficam completamente roxos!!!
Densidade	1.010 a 1.025	1.010 = isostenúria (densidade urinária = densidade do plasma). < 1.010 = hipostenúria (pode ir até 1.003 – quase "água pura"). Ambas as situações podem significar perda da capacidade de concentração urinária (doenças tubulares, fases iniciais da IRC) ou apenas hiperidratação...

EXAME QUÍMICO

pH	4,5 a 8,0	Valores de pH fora da faixa fisiologicamente possível (ao lado) indicam má-conservação da amostra... A urina tende à alcalinização nas dietas pobres em carne, nas alcaloses metabólica (vômitos, pós-prandial) e respiratória, nas acidoses tubulares renais e infecções urinárias por germes produtores de urease (ex: <i>Proteus</i> sp.). Urina ácida indica dieta hiperprotéica, acidose metabólica, respiratória ou infecção urinária por germe não-produtor de urease (ex: <i>E. coli</i>)
Glicose	2 a 20 mg/100 mL	A glicosúria é detectada a partir de glicemias > 180 mg/dL. Glicosúria sem hiperglicemia indica lesão no túbulo proximal (glicosúria renal, Sd. de Fanconi). A principal causa de hiperglicemia é o diabetes mellitus! As fitas reagentes só detectam valores > 50 mg/100 mL...
Corpos cetônicos	Ausente	Acetoacetato e beta-hidroxiacetato só aparecem na urina quando o organismo não consegue utilizar a glicose como principal fonte de energia, passando a depender em grande parte da utilização das reservas de ácidos graxos... Ex: cetoacidose diabética, desnutrição calórica. Obs: a acetona também é um corpo cetônico, mas por ser uma molécula volátil é eliminada pelo trato respiratório...
Proteínas	Ausente	O “dipstick” utilizado em urinálise estima semiquantitativamente a proteinúria (resultado em cruzes), sendo pouco sensível (positivo somente quando houver > 300-500 mg de proteína por dia na urina). Portanto, o teste não reconhece as fases iniciais da nefropatia diabética (microalbuminúria: 30 a 300 mg de albumina/dia na urina). Além do mais, algumas proteínas – como a proteína de Bence-Jones (cadeia leve de imunoglobulina, do mieloma múltiplo) – não são detectadas por esse método...
Esterase leucocitária	Ausente	Enzima liberada pela destruição de leucócitos na urina (indicativo de piúria). Nem sempre significa infecção (pode ser “piúria estéril”: nefrite intersticial, glomerulite, litíase, ou mesmo tuberculose!)
Nitrito	Ausente	Indica a presença de Enterobactérias no trato urinário, as quais convertem o nitrato – normalmente presente na urina – em nitrito. A <i>Pseudomonas aeruginosa</i> é uma exceção (por não possuir a enzima nitrato-redutase)...
Bilirrubina	Ausente	Por detectar apenas a bilirrubina conjugada (direta), discrimina o tipo de icterícia (só positivo nas colestáticas e hepatocelulares. Nas icterícias hemolíticas este exame é negativo). Falso-positivo na “urina vermelha” por medicamentos (ver acima)
Urobilinogênio	< 1mg/dL	Normalmente positivo... Sua ausência indica obstrução biliar, pois a bilirrubina excretada na bile é transformada em urobilinogênio no intestino, o qual é absorvido e excretado na urina.
Hemoglobina	Ausente	A hemoglobinúria sem hematúria é rara, e só é vista quando há hemólise intravascular (deficiência de G6PD, hemoglobinúria paroxística noturna, envenenamentos). As hematúrias quase sempre se acompanham de hemoglobinúria, devido à lise de hemácias no trato urinário...

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

Hemácias	0-2 céls/campo de 400x ou 0-16/ μ L (homens) 0-27/ μ L (mulheres)	A primeira conduta frente à hematúria é definir se ela é glomerular ou extraglomerular... Duas informações nos garantem que as hemácias passaram pelos glomérulos (e por conseguinte representam uma lesão glomerular): o dimorfismo eritrocitário (acantócitos) e os cilindros hemáticos!!! Em mulheres é frequente a contaminação da urina pelo sangue menstrual...
Leucócitos	0-4 céls/campo de 400x ou 0-27/ μ L	Já vimos que nem sempre a piúria indica infecção. De modo semelhante, nem sempre ela é composta por neutrófilos... A eosinofília (identificada pela coloração de Hansel) indica nefrite intersticial aguda alérgica (medicamentosa) e a linfocitúria (melhor evidenciada pela coloração de Wright) sugere infiltração neoplásica do parênquima renal (linfoma)
Cilindros	Hialinos	Normal = até 5 por campo de pequeno aumento. Compostos exclusivamente pela proteína de Tamm-Horsfall (mucoproteína secretada pelas células tubulares). São vistos em maior quantidade após exercícios físicos vigorosos, febre e desidratação...
	Hemáticos	Característicos de hematúria glomerular.
	Leucocitários	Nas nefrites intersticiais (alérgica, infecciosa, autoimune) aparecem de maneira isolada. Já nas doenças glomerulares espera-se que estejam acompanhados de cilindros hemáticos!
	Epiteliais	São clássicos da necrose tubular aguda (isquêmica, tóxica), mas também podem ser encontrados nas glomerulonefrites.
	Granulosos	O aspecto “granular” indica que houve tempo suficiente para que as células do cilindro sofressem degeneração! (IRA oligúrica = baixo fluxo tubular).
	Céreos	Representam o estágio mais avançado da degeneração de células do cilindro (material homogêneo que lembra cêra). Logo, indicam pior prognóstico (fluxo tubular extremamente baixo)...
	Graxos	A lipidúria (como ocorre na síndrome nefrótica) causa infiltração das células tubulares por gotículas de colesterol e posterior descamação. Essas células podem formar cilindros que, quando visualizados sob luz polarizada, têm o aspecto patognômico de “cruz maltesa”...
Largos	Sua principal característica é o diâmetro muito aumentado! São evidência confiável de que já existe insuficiência renal crônica, pois os néfrons remanescentes, por mecanismo compensatório, aumentaram seu tamanho, e portanto os cilindros ali formados tendem a ser maiores...	

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

Cristais	Ácido úrico	Só se formam em urinas ácidas. Têm formato de losango, mas podem aparecer como rose-tas (polimorfos). Em quantidades muito grandes geralmente indicam a existência da sín-drome de lise tumoral, especialmente se houver insuficiência renal de causa desconhecida (lembre-se que em linfomas agressivos essa síndrome pode ser espontânea)...
	Cistina	Também só ocorrem em urinas ácidas... Cristais hexagonais são patognomônicos da doença genética chamada cistinúria!
	Oxalato de cálcio	Monohidratado = arredondado. Dihidratado = bipiramidal (“cruz no quadrado”). Não de-pendem do pH urinário. Lembre-se que não necessariamente indicam nefrolitíase, mas em grande quantidade (especialmente no contexto de uma insuficiência renal aguda de etiologia desconhecida) podem ser o único sinal de intoxicação por etilenoglicol...
	Fosfato de cálcio	Só se formam em urinas alcalinas. Têm formato de agulha!
	Estruvita	Exemplo clássico das urinas alcalinas... A produção de amônia em excesso (desdobramen-to da ureia por germes como Proteus e Klebsiella, produtores de urease) reduz a solubi-lidade do fosfato de magnésio normalmente presente na urina... Os cristais têm o típico formato de prismas retangulares e são patognomônicos de ITU pelos germes citados!!!
Células epiteliais	Até 22/ μ L	Células do epitélio tubular são 3x maiores que os leucócitos e sua presença indica que houve Necrose Tubular Aguda. Entretanto, só pelo aspecto microscópico é impossível diferenciá-las das células do trato urinário (que podem aumentar nos tumores uroepite-liais). A presença concomitante de cilindros epiteliais indica que as células observadas derivam do epitélio tubular, enquanto a presença de hematúria não-dismórfica reforça a hipótese de descamação do trato urinário!!!
Bactérias	Ausentes	Sua presença no EAS não significa necessariamente infecção urinária, pois com frequência se trata de contaminação. A suspeita de infecção deve ser confirmada pela urinocultura...
Muco	Ausente	Filamentos de muco são produzidos pelo trato urinário e pelo epitélio vaginal. Quando muito aumentados geralmente indicam contaminação da urina com secreção vaginal...

*Câmara de Neubauer nada mais é que uma pequena lâmina transparente colocada em cima lâmina que será examinada... Ao olharmos pelo microscópio vemos que ela contém uma grade com quatro quadrantes. Cada um desses quadrantes possui 16 “quadrinhos” cujo volume é padronizado (10⁻⁴ mL). Basta contar as células em todos os quadrantes e “jogar” esse número em uma fórmula específica... Assim obtemos a quantidade de células por unidade de volume!

TABELA 2 – MICROALBUMINÚRIA - DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEFROPATIA DIABÉTICA!!!

MÉTODO	MICROALBUMINÚRIA	COMENTÁRIOS
Urina de 24h	30 – 300 mg/dia	Já foi considerado o método padrão-ouro, porém perdeu esse lugar para o chamado “spot urinário” (abaixo). O principal problema é o erro de coleta (coleta incompleta)
Amostra isolada (“spot” urinário)	> 30mg/g ou 0,03 mg/mg	Medimos a relação albumina/creatinina. Atualmente é o método de escolha para a pes-quisa da microalbuminúria... Um resultado positivo deve ser confirmado com mais duas coletas que podem ser feitas ao longo de 3 a 6 meses – dizemos que há microalbuminúria persistente quando 2 dessas 3 amostras são positivas!!!
Urina de 1h ou 2h	20 – 200 μ g/min	Apesar de bastante fidedigno, foi suplantado pelo spot urinário!

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Acidez titulável	200 – 500 mL de NaOH 0,1 N	Ao medir a quantidade de hidróxido de sódio necessária para neutralizar o ácido presente na urina de 24h, estima o total de ácidos fixos produzidos pelo organismo nesse período (ácidos não-voláteis). Aumenta nas acidoses (exceto ATR), na hipocalcemia e nas dietas hiperprotêicas... Diminui nas acidoses tubulares renais (ATR), alcaloses e dieta rica em frutas cítricas.
Ácido aminolevulínico	1,5 – 7,5 mg/dia	Durante uma crise de Porfíria Intermitente aguda a excreção urinária de ALA chega a mais de 10x o limite superior da normalidade!!!
Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)	2,0 – 9,0 mg/dia	Metabólito da serotonina. Quando dosado junto com ela detecta > 2/3 dos tumores neuroendócrinos. Exceção deve ser feita ao carcinoides do intestino grosso, os quais – por não possuírem a enzima dopa Descarboxilase – não aumentam os níveis de 5-HIAA, aumentando apenas a serotonina... Níveis diminuídos na depressão grave e na doença de Hartnup (perda de triptofano na urina - precursor da serotonina)
Ácido homovanílico	2,0 – 7,4 mg/dia	Excreção urinária aumentada nos tumores do sistema nervoso simpático, como feocromocitoma, neuroblastomas e ganglioneuromas
Ácido úrico	250 – 750 mg/dia	Aumentado na crise aguda de gota, anemia hemolítica, síndrome de lise tumoral, doenças linfoproliferativas e uso de diuréticos. Diminuído na gota crônica. Nos casos de nefrolitíase costuma estar > 800 mg/24h em homens e > 750 mg/24h em mulheres...
Ácido vanilmandélico	2 – 7 mg/dia	Utilizado no rastreio do feocromocitoma. Também pode estar aumentado nos neuroblastomas e ganglioneuromas
Aldosterona	< 10 µg/dia	No teste de supressão da aldosterona urinária, o paciente segue uma dieta hipersódica por 3 dias, utilizando também 0,2 mg de Fludrocortisona 2x ao dia... No terceiro dia coleta-se uma urina de 24h, e a excreção de aldosterona deve estar abaixo do valor referido. Caso contrário, dizemos que não houve supressão e existe um estado de hiperaldosteronismo!!! Exemplos: hiperplasia adrenal, síndrome de Conn. O teste NÃO DEVE SER FEITO em pacientes hipocalêmicos (pois esta pode piorar muito)...
Alumínio	5 – 30 µg/L	Intoxicação em nefropatas (água da diálise) ocasiona osteomalácia (deposição de alumínio nos ossos) e disfunção neuromuscular. A deposição ocular pode evoluir para necrose de córnea e na pele pode causar dermatite eczematosa
Arsênio	5 – 50 µg/dia	Intoxicação alimentar por pesticidas ou exposição ocupacional (mineração do cobre). As linhas de Mees (linhas brancas transversas) podem ser observadas nas unhas de pessoas intoxicadas...
Cádmio	Até 2,0 µg/g de creatinina	Exposição na fabricação de ligas metálicas e baterias a base de níquel-cádmio
Cálcio	Homem: 50 – 300 mg/dia Mulher: 50 – 250 mg/dia	Até 5% da população apresenta hipercalcúria. Quando idiopática, é o principal distúrbio metabólico relacionado à nefrolitíase. Aparece também nas doenças ósseas (Paget, metástases, hiperparatireoidismo, mieloma), na sarcoidose, na intoxicação por vitamina D, na acromegalia, uso de corticóides e diuréticos de alça. Reduzido na hipovitaminose D, hipoparatiroidismo e uso de tiazídicos
Catecolaminas Fracionadas	Epinefrina: 4 – 20 µg/dia Norepinefrina: 23 – 106 µg/dia Dopamina: 190 – 450 µg/dia	Utilizadas no diagnóstico do feocromocitoma... Não ingerir alimentos e bebidas que contenham cafeína no período que vai de 2 dias antes da coleta até o final da mesma! Também se deve evitar o tabagismo, o consumo de frutas, e certos medicamentos como os descongestionantes nasais, tetraciclina, levodopa, clonidina, bromocriptina, teofilina, beta-bloqueadores, inibidores da MAO, haloperidol e compostos com vitamina B!
Chumbo	Até 50 µg/g de creatinina	O saturnismo ocorre principalmente na mineração e na fabricação de tintas e cerâmicas (em especial as do tipo "vitrificado")
Cloro	110 – 250 mEq/dia	Aumenta: dieta hipersódica, hipocalcemia, diuréticos, teofilina, síndrome de Bartter. Diminui: dieta hipossódica, diarreia e vômitos, fístulas gastrointestinais, síndrome de Cushing
Cobre	3 – 35 µg/dia	Aumenta na doença de Wilson, hepatite crônica e cirrose biliar primária. É muito útil no acompanhamento da resposta terapêutica nos casos de doença de Wilson...
Cortisol livre	20 – 70 µg/dia	Substituiu a dosagem urinária de 17-hidrocorticosteróides... Seus níveis se correlacionam bem com o hipercortisolismo porque refletem as concentrações da fração do cortisol sérico não-ligada a proteínas (biologicamente ativa)!
Creatinina	800 – 1800 mg/dia	Aumenta: diabetes, hipotireoidismo, dieta hiperprotéica. Diminui: miopatias em fase avançada com perda de massa muscular, insuficiência renal crônica, hipertireoidismo. Diversas dosagens na urina de 24h utilizam a excreção de creatinina como referência (mg/g de creatinina) para avaliar se houve coleta adequada da quantidade total de urina...
Cromo	0,04 – 1,5 µg/L	A deficiência de cromo altera a função do receptor de insulina e causa resistência à insulina e diabetes mellitus!!! A intoxicação aguda pelo cromo causa insuficiência renal e hepática, além de encefalopatia. Nos casos de intoxicação crônica observa-se risco aumentado de câncer
Fósforo	340 – 1300 mg/dia	Aumenta: hiperparatiroidismo, síndrome de Fanconi, doença de Paget, diuréticos. Diminui: hipoparatiroidismo
Hidroxirolina	24 – 87 mg/dia	Aumenta: condições que promovem reabsorção óssea, como hipertireoidismo, doença de Paget, osteomielite. Diminui na desnutrição e nos estados de hipometabolismo ósseo, como o hipotireoidismo e as distrofias musculares
Iodo	> 100 µg/L	Deficiência nutricional leve: 50 – 100 µg/L; Deficiência nutricional moderada: 20 – 49 µg/L; Deficiência nutricional grave: <20 µg/L

TABELA 3 - CONTINUAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Magnésio	6 – 10 mEq/dia	Aumenta: alcoolismo, diuréticos, Bartter. Diminui: baixa ingestão oral, síndromes de má-absorção intestinal, hipoparatiroidismo
Manganês	0 – 10 µg/L	O “manganismo” é caracterizado por encefalopatia (demência), parkinsonismo e cirrose hepática. Exposição principalmente nas indústrias siderúrgica, de fertilizantes e mineração
Mercúrio	0 – 5 µg/g de creatinina	O “hidrargirismo” provoca uma síndrome multifacetada, que inclui: adinamia, fraqueza, anorexia, perda da capacidade de concentração, tremores, diarreia e alterações gengivais (escurecimento)
Metanefrinas totais	Até 1000 µg/dia	Melhor exame para screening do feocromocitoma. Todavia, deve sempre ser solicitado em conjunto com as catecolaminas fracionadas e os ácidos homovanílico e vanilmandélico (para aumentar a especificidade)
Oxalato	14 – 47 mg/dia	A hiperossalúria pode ser idiopática ou intestinal (quadros de esteatorréia, como na doença de Crohn), e associa-se a maior incidência de nefrolitíase (oxalato de cálcio). Níveis muito elevados ocorrem na intoxicação por etilenoglicol e por vitamina C
Piridinolina/ desoxipiridinolina (valor normal para mulheres na pré- menopausa)	Piridinolina: 22 – 89 nmol/ mol de creatinina Desoxipiridinolina: 4 – 21 nmol/mol de creatinina	A densitometria óssea serve para o diagnóstico de osteoporose, mas a monitoração do tratamento a longo prazo é melhor conduzida acompanhando-se os marcadores de reabsorção óssea (seu aumento indica que o osso está “enfraquecendo”)
Potássio	25 – 125 mEq/dia	Aumenta: hiperaldosteronismo, Cushing, doenças tubulointersticiais renais. Diminui: Addison, IRC avançada
Selênio	75 – 120 µg/L	Aumenta: intoxicação exógena por suplementos nutricionais (encefalopatia, convulsões). Diminui: nutrição parenteral total prolongada (sempre repor), escassez endêmica em certas regiões do planeta (nefropatia dos Balcãs). A doença de Keshan é uma cardiomiopatia que acomete jovens de origem asiática relacionada à deficiência de selênio
Serotonina	50 – 200 ng/mL	Pode ser solicitada junto ao ácido 5-hidroxiindolacético para diagnóstico dos tumores carcinóides (no carcinóide de intestino grosso apenas a serotonina estará aumentada)
Sódio	40 – 220 mEq/dia	Aumenta: diurético, Addison, hipotireoidismo, SIADH, Bartter, Gitelman. Diminui: desidratação, dieta hipossódica
Uréia	12.000 – 35.000 mg/dia	Seu clearance subestima a verdadeira taxa de filtração glomerular porque a uréia é reabsorvida nos túbulos renais, logo, não serve para avaliar a função renal... A utilidade desse exame é avaliar a taxa de excreção do nitrogênio
Zinco	266 – 846 µg/L	Intoxicação na indústria de baterias e com certos produtos químicos, como cimento dental, cosméticos e tintas. O quadro agudo é marcado por dor nos membros inferiores, edema e hemorragia pulmonar! A deficiência quase sempre tem origem alimentar, e pode cursar com oligospermia, alopecia, dermatite, diarreia e encefalopatia

TABELA 4 - LÍQUIDO PLEURAL

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Cor	Amarelo citrino	<ul style="list-style-type: none"> Sanguinolento = acidente de punção, câncer. Em derrames relacionados ao Asbesto, a presença de hemorragia não indica necessariamente a existência de mesotelioma, isto é, o derrame hemorrágico nessa situação pode ser BENIGNO!!! Leitoso = quilotórax (lesão no ducto torácico) ou pseudo-quilotórax (pleurites crônicas) Marrom = ruptura de abscesso pulmonar amebiano (“pasta de anchova”) Preto = infecção por Aspergillus Verde-escuro = bile no espaço pleural (ruptura de ducto hepático) Amarelo-esverdeado = característico da artrite reumatóide
pH	~7,60	Existe um gradiente de bicarbonato entre o líquido pleural normal e o sangue (por isso ele é fisiologicamente alcalino)... Nos transudatos, o pH pleural varia de 7,40 a 7,55, enquanto nos exsudatos ele costuma estar na faixa de 7,30 a 7,45... Um pH < 7,30 (acidose) é encontrado com frequência em processos inflamatórios, como o empiema. Quando muito reduzido (ex: < 7,15), indica necessidade de drenagem da cavidade pleural...
Glicose	Igual ao plasma	Relação glicose líquido/glicose plasma < 0,5 indica consumo da glicose por células metabolicamente ativas presentes no espaço pleural (neutrófilos, bactérias, tumor). Este achado é típico dos empiemas, mas também pode ser observado nas neoplasias, nas pleurites autoimunes (ex: LES, AR) e no derrame pleural associado à ruptura do esôfago! Apenas 20% das tuberculoses pleurais cursam com diminuição da glicose no líquido pleural...

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Colesterol	-	Alguns critérios para diferenciar transudato de exsudato (diferentes do critério de Light, que é o principal) utilizam a dosagem de colesterol para avaliar o aumento de permeabilidade capilar na superfície pleural e, por conseguinte, o seu grau de inflamação... Valores > 45 mg/dL aumentam a especificidade do diagnóstico de exsudato!
Proteínas	~15% do valor plasmático	Relação proteína líquido/proteína plasma < 0,5 é o principal critério para classificar o derrame como transudato, ao passo que uma relação > 0,5 o classifica como exsudato!!!
LDH	-	LDH líquido/LDH soro > 0,6 ou LDH líquido > 2/3 do limite superior da normalidade são critérios de exsudato. Quanto maior o nível de LDH no derrame pleural, maior é o grau de inflamação nesse compartimento (ou seja, sua dosagem seriada ajuda no acompanhamento da resposta terapêutica)
Amilase	Menor que o soro	Relação amilase pleural/amilase soro > 1, ou níveis de amilase no líquido pleural acima do limite superior da normalidade para o soro, limitam o diagnóstico às seguintes possibilidades: pancreatite aguda, fístula pancreato-pleural, metástases pleurais e ruptura de esôfago... Nas doenças pancreáticas os níveis de amilase são altíssimos (reflexo de suas altas concentrações no suco pancreático). Nas metástases e na ruptura do esôfago encontramos amilase do tipo salivar...
ADA (adenosina deaminase)	-	Teste muito útil para o diagnóstico de tuberculose pleural (especialmente nos casos sugestivos onde não se consegue comprovação microbiológica, isto é, BAAR, cultura e biópsia negativas)... Níveis < 40 U/L excluem a possibilidade de TB!!! Como essa enzima é secretada durante a ativação dos linfócitos, é possível que também esteja aumentada em derrames relacionados a leucemias e linfomas...
Interferon-gama	-	Seu aumento é praticamente patognomônico de tuberculose pleural!!!
Celularidade	Variável. Mais importante do que o valor absoluto é a contagem diferencial das células...	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinofilia (eosinófilos > 10% do total de células) = geralmente indica um processo benigno, como a presença de ar ou sangue no espaço pleural... • Células mesoteliais = comuns nos transudatos. Apesar de poderem estar aumentadas na tuberculose pleural, se > 5% das células forem mesoteliais a possibilidade de TB pleural se torna muito remota... • Valores totais > 50.000 céls/μL = são típicos dos derrames parapneumônicos complicados • Neutrófilos x Linfócitos. Nas agressões pleurais o tipo de célula predominante varia em função do tempo desde o início do processo... De uma forma geral, os neutrófilos predominam nos primeiros dias, e os linfócitos sobressaem daí em diante
Citologia oncótica	Negativa	A positividade de células malignas varia de acordo com o tipo de tumor... A maioria dos adenocarcinomas tem citologia positiva, enquanto nas doenças linfoproliferativas a positividade tende a ser menor (ex: 25% na doença de Hodgkin)!!!

TABELA 5 - LÍQUIDO ASCÍTICO

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Aspecto	Límpido	<ul style="list-style-type: none"> • Turvação = depende do número de células presentes no líquido • Leitoso = ascite quilosa. Triglicerídeos > 200 mg/dL, geralmente > 1000 mg/dL. Tem como causa a obstrução linfática por câncer, mas também é visto na cirrose SEM CÂNCER (a ascite quilosa pode ser encontrada em 0,5% das cirroses não complicadas por neoplasia)!!! • Hemorrágico = se "heterogeneamente hemorrágico", com coagulação do sangue no tubo de coleta, provavelmente se trata de acidente de punção... Porém, caso seja difusamente hemorrágico (róseo), sem coagulação, provavelmente se trata de neoplasia. A peritonite tuberculosa raramente é hemorrágica... • Marrom = paciente extremamente icterico. Se a bilirrubina do líquido for maior que a do plasma, considerar ruptura de vesícula biliar ou úlcera duodenal perfurada...
Gradiente de albumina soro-ascite	-	<ul style="list-style-type: none"> • GASA \geq 1,1 g/dL = hipertensão porta • GASA < 1,1 g/dL = provável doença peritoneal (ex: neoplasia peritoneal, tuberculose peritoneal)
Celularidade	zero	A PBE é definida através de apenas 2 critérios: (1) \geq 250 polimorfonucleares/mL, (2) cultura do líquido ascítico positiva. Como a cultura demora dois dias para ficar pronta, e a sobrevida depende da precocidade do tratamento, o critério (1) é o dado mais importante para a tomada de conduta imediata (isto é, autoriza o início de antibioticoterapia)...
Citologia oncótica	negativo	A carcinomatose peritoneal (metástases para peritônio) apresenta praticamente 100% de positividade na citologia oncótica.

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE BACTERIANA SECUNDÁRIA

Proteína total	-	Sugere PBS: > 1g/dL
Glicose	Igual ao plasma	Sugere PBS: < 50 mg/dL (com frequência a glicose é indetectável)
LDH	40% do plasma	Sugere PBS: > limite superior da normalidade no soro
Amilase	40% do plasma	Sugere PBS: > 40% do valor plasmático. Valores extremamente altos (ex: > 2000 U/L) sugerem pancreatite ("ascite pancreática")

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE TUBERCULOSA

BAAR	negativo	Sensibilidade de 0 a 2%... Não realizar!!!
Cultura	negativo	Se "culturarmos" grandes volumes (> 1L) a sensibilidade aumenta muito... Porém, a maioria dos laboratórios só processa amostras de até 50 mL!!!
Celularidade	zero	Predomínio de mononucleares
ADA (adenosina deaminase)	-	Só é útil nos pacientes sem cirrose. Se o paciente for cirrótico e tiver hipertensão porta, os níveis de ADA serão falsamente baixos...

O método padrão-ouro para o diagnóstico de peritonite tuberculosa é a peritoneoscopia com biópsia e cultura das lesões

TESTES ATUALMENTE CONSIDERADOS INÚTEIS

Lactato, pH, colesterol, marcadores tumorais

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Viscosidade	Alta viscosidade	O líquido sinovial normal tem uma certa filância (podem-se formar "fios" com ele)... Essa propriedade é devida às glicoproteínas secretadas pela sinóvia. Em vigência de processo inflamatório, a intensa atividade proteolítica degrada as glicoproteínas e o líquido perde sua viscosidade natural, tornando-se mais fluido. Líquido francamente purulento (artrite séptica) pode voltar a ter viscosidade aumentada!!!
Celularidade	Acelular	<ul style="list-style-type: none"> • Bacteriana: 50.000 – 150.000 céls/mL, sempre com > 75% de polimorfonucleares!!! • Gota: celularidade variável, geralmente < 50.000 céls/mL com predomínio de polimorfonucleares • Viral: a celularidade varia de acordo com a etiologia... Pode ser normal, mas também pode ser muito elevada!!! • Eosinofilia: infecção parasitária, neoplasia, alergia, doença de Lyme • Hemorragia: líquido hemorrágico ocorre na hemofilia, anticoagulação, escorbuto e tumores articulares ("sinovite" vilonodular pigmentada, sinovioma, hemangioma)
Microscopia de luz polarizada	Ausência de cristais	<ul style="list-style-type: none"> • Urato monossódico (gota): forma de agulha, forte birrefringência negativa. Também podemos encontrar cristais em até 70% dos pacientes durante o período intercrítico... • Pirofosfato de cálcio (pseudo-gota): forma de retângulo ou quadrado, fraca birrefringência positiva • Colesterol: surgem em processos inflamatórios crônicos (ex: artrite reumatóide). Têm formato de placas poligonais. • Gorduras neutras: assim como nos cilindros graxos observados na urina de pacientes com síndrome nefrótica, tais cristais têm o formato de uma cruz maltesa. Ocorrem nas fraturas ósseas com extensão para a cavidade articular...
Biópsia	-	Método "padrão-ouro" para o diagnóstico de artrite tuberculosa