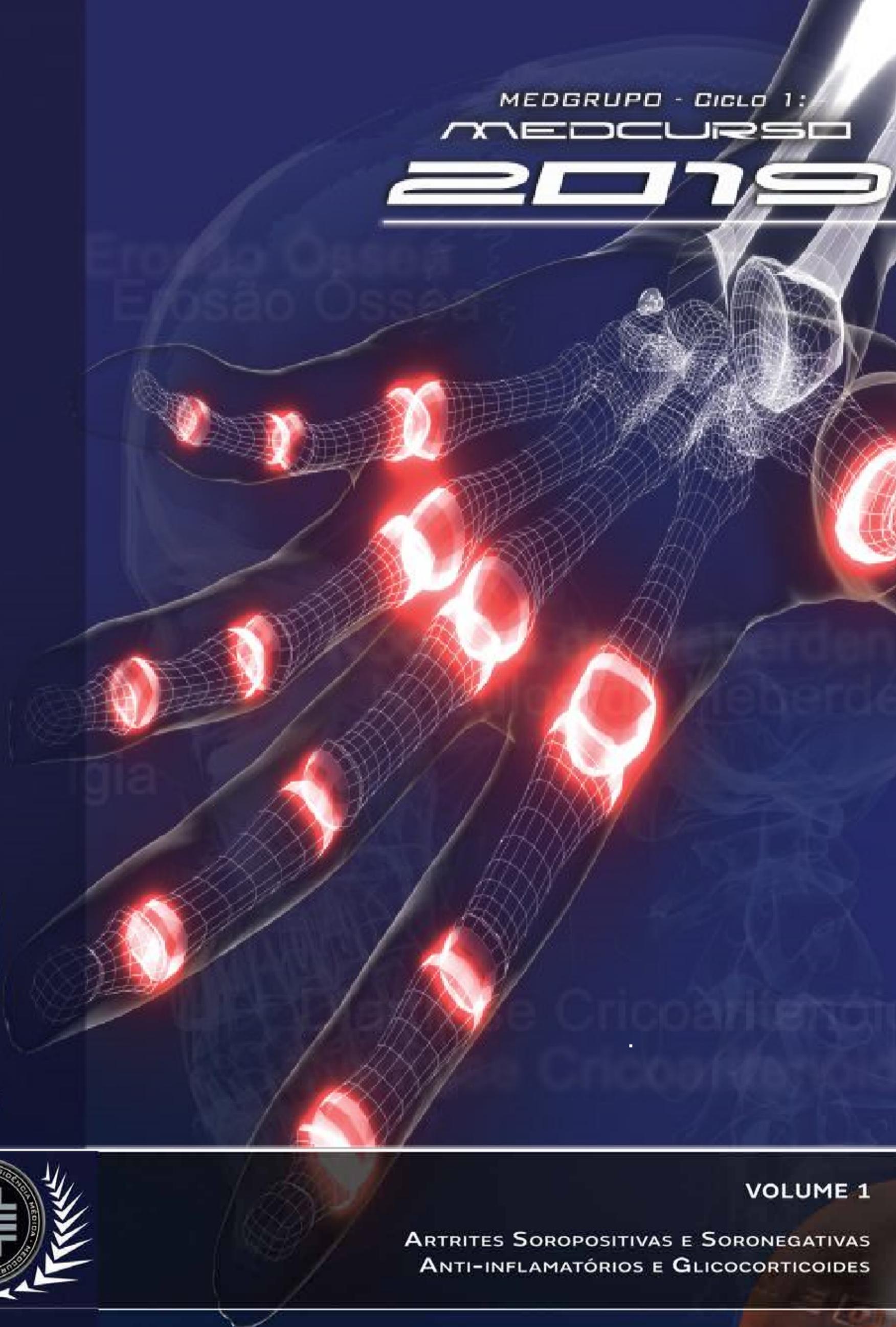


RESIDUÁRIO

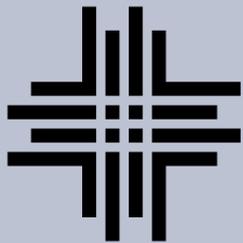
MEDGRUPO - CICLO 1:
MEDCURSO

2019



VOLUME 1

ARTRITES SOROPOSITIVAS E SORONEGATIVAS
ANTI-INFLAMATÓRIOS E GLICOCORTICÓIDES



MEDGRUPO CICLO 1:

MEDCURSO



VÍDEO DE INTRODUÇÃO

Volume 1

REUMATOLOGIA

2019

Cap.1: Artrite Reumatoide e Artrite Idiopática Juvenil

Epidemiologia

Genética

Patogênese

Apresentação Clínica

Condições Associadas

Manifestações Articulares

Manifestações Extra-Articulares

Diagnóstico

Avaliação Radiográfica

Diagnóstico Diferencial

Prognóstico

Tratamento

SÍNDROME DE FELTY

ARTRITE "IDIOPÁTICA" JUVENIL

Introdução

Classificação

Epidemiologia

Etiopatogênese

Manifestações Clínicas

Laboratório

Diagnóstico

Tratamento

Prognóstico

Cap.2: Espondiloartropatias Soronegativas

As Ênteses

I - ESPONDILITE ANQUILOSANTE

Definição

Epidemiologia

Patogenia

Manifestações Clínicas

Manifestações Extra-Articulares

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

Alterações Radiográficas

Tratamento

II - AS ARTRITES REATIVAS

Definição

Manifestações Clínicas

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

Tratamento

Prognóstico

III - ARTRITE PSORIÁSICA

Etiopatogenia

Formas Clínicas

Achados Laboratoriais e Radiográficos

Diagnóstico

Tratamento

IV - ARTROPATIAS ENTEROPÁTICAS

Cap.3: Anti-Inflamatórios e Glicocorticoides

1. Anti-Inflamatórios Não Esteroidais

2. Glicocorticoides

Área de Treinamento Medcurso

Questões de Concursos

Comentários

Valores de Exames Laboratoriais em Clínica Médica



Cap. 1

ARTRITE REUMATOIDE E
ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

ARTRITE REUMATOIDE E ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL



Fig. 1: Deformidade em “pescoço de cisne” – cedido gentilmente pelo prof. José Angelo de Souza Papi – UFRJ.

“Eu tenho reumatismo...” Esta é uma frase muito ouvida nos consultórios médicos! Infelizmente, muitos doutores limitam-se a prescrever anti-inflamatórios e analgésicos, para alívio imediato da dor, sem, no entanto, se preocuparem com a pergunta: “qual será a causa da dor articular deste paciente?” A busca por tal resposta é a essência da Reumatologia!

Além de problemas corriqueiros, como tendinites e bursites agudas, existem duas doenças crônicas que estão no dia a dia do reumatologista, ambas com potencial mutilante: a **Osteoartrite (OA)** e a **Artrite Reumatoide (AR)**. A primeira é a mais frequente, com prevalência em torno de 30% da população, sendo considerada o protótipo do importante grupo das “artropatias por desgaste”. A segunda acomete cerca de 1% da população geral, e é o principal representante do grande grupo das “artropatias inflamatórias”. Começaremos o bloco de Reumatologia por esta última...

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica, relativamente comum, que afeta homens e mulheres de todas as idades. Apesar de poder acometer diversos órgãos e sistemas, sua apresentação clínica é caracterizada pelo envolvimento das articulações, num processo insidioso que frequentemente resulta em deformidades.

Seu curso é tipicamente intermitente, marcado por períodos de *remissão* e *atividade*, mas sempre seguindo um processo contínuo de lesão tecidual. A patologia afeta especialmente a **membrana sinovial** e a **cartilagem** que reveste as articulações diartrodiais (ver página seguinte). O potencial para destruição cartilaginosa e erosão óssea, com posterior deformidade articular, é o marco fundamental da doença.

QUADRO DE CONCEITOS I

Marco da AR = Sinovite crônica levando à formação de erosões ósseas e à deformidade articular.

EPIDEMIOLOGIA

A AR está presente em todo o globo, porém, em certas regiões, como África e Ásia, ela é menos prevalente (0,2-0,4% da população). O maior impacto é observado em índios nativos da América do Norte. No Brasil, estima-se que atualmente existam cerca de 2 milhões de portadores (prevalência ~ 1%)! Curiosamente, pesquisas recentes sugerem que a incidência de AR vem diminuindo nos últimos anos, mas as razões para tal fato ainda são obscuras. De qualquer forma, a despeito de uma possível queda na incidência, as taxas de prevalência continuam as mesmas, pois com os avanços terapêuticos esses pacientes têm vivido mais...

A doença predomina na faixa etária entre **25-55 anos**, e a preferência, assim como acontece em outras moléstias autoimunes, é pelo **sexo feminino** (proporção de 3:1). É digno de nota que após os 65 anos a diferença de incidência entre os sexos diminui... O **tabagismo** é considerado um dos fatores de risco mais bem estabelecidos para AR, inclusive se associando à ocorrência de doença “soropositiva” (isto é, presença de fator reumatoide e/ou anti-CCP positivo – *ver adiante*). Outros fatores de risco são a exposição ocupacional à sílica, ao asbesto e à madeira.

GENÉTICA

A predisposição genética para a artrite reumatoide é um assunto que vem sendo intensamente investigado nos últimos anos. Embora não explique toda a patogênese (ex.: gêmeos mono-zigóticos apresentam concordância de apenas **15-30%** para a doença), sabemos que existe uma forte associação entre AR e certas variantes do HLA (*Antígeno Leucocitário Humano*), em particular alguns alelos do gene **HLA-DRB1** (que pertence à antiga “**família HLA-DR4**”). Além do nexos causal, haveria ainda uma correlação entre a presença desses marcadores genéticos e a gravidade do quadro (ex.:

artrite mais erosiva)! De um modo geral, história de AR num parente de 1º grau acarreta uma chance **2-10** vezes maior de desenvolver a doença do que a população geral.

SAIBA MAIS...

Como a genética influencia a patogênese da AR?

Esta é uma pergunta ainda sem resposta definitiva, porém, diversos mecanismos bastante plausíveis têm sido propostos... Já citamos a notável associação entre AR e **HLA-DRB1**. Este gene codifica uma proteína da superfície dos leucócitos envolvida no processo de apresentação de antígenos, isto é, codifica uma das subunidades do *complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe II*. A apresentação de antígenos é um dos passos iniciais na elaboração de uma resposta imune “adaptativa” – a resposta orquestrada por linfócitos T CD4+ direcionada especificamente contra determinado antígeno.

Pois bem, certos alelos do HLA-DRB1 (ex.: *DRB1*0401, DRB1*0404, entre outros*) contêm uma sequência de oito aminoácidos denominada “**epítipo compartilhado**” (*shared epitope*). Esta sequência estabeleceria ligações de alta afinidade com certos peptídeos – ditos “artritogênicos” e de identidade ainda incerta – que talvez representem: (1) “Pedaços” de microrganismos com a propriedade de *mimetizar* moléculas endógenas encontradas no tecido sinovial do hospedeiro; (2) Peptídeos do próprio tecido sinovial do hospedeiro modificados por ação de fatores exógenos, como aqueles cujos resíduos de arginina são *citrulinados* por efeito do tabagismo... A combinação entre o epítipo compartilhado (fator genético) e os referidos peptídeos (fator adquirido) formaria um complexo molecular dotado de especial capacidade para estimular linfócitos T CD4+, favorecendo assim o surgimento de uma resposta imune adaptativa (exagerada) que poderia agredir o tecido sinovial.

Acontece que o tecido sinovial pertence ao organismo, e o sistema imunológico deveria ser “tolerante” com ele, em vez de atacá-lo... Ora, entrariam em cena, então, fatores genéticos adicionais implicados na imunopatogênese da AR, por exemplo: esses indivíduos também parecem possuir uma subpopulação de *linfócitos T autorreativos* – células capazes de atacar o próprio organismo que não foram adequadamente eliminadas quando da maturação do sistema imune, por um defeito na *seleção linfocitária* que ocorre no timo!!! Outras mutações (em genes não HLA) contribuiriam para este último fenômeno, como a que se observa no gene **PTPN 22** (importante para o processo de seleção linfocitária)... Em última análise, é necessária uma complexa interação entre múltiplos fatores genéticos e ambientais para que a doença adquira expressão clínica, e diferentes pacientes podem expressar um mesmo fenótipo clínico a partir de variadas combinações desses fatores!

PATOGÊNESE

A lesão histológica básica da AR, que inicia todos os eventos destrutivos articulares, é a inflamação das membranas sinoviais, conhecida como **Sinovite**.

MAS O QUE É MEMBRANA SINOVIAL?

Trata-se de um tecido especializado que reveste a porção interna dos espaços articulares em *articulações diartrodiais*.

Existem três tipos de articulação em nosso organismo: (1) sinartrodiais; (2) anfiartrodiais; e (3) diartrodiais ou “sinoviais”. As duas primeiras são formadas por tecido fibrocartilagenoso e são dotadas de pouca mobilidade. É o caso, por exemplo, da sínfise púbica e dos discos intervertebrais. Já as articulações diartrodiais são encontradas unindo os ossos longos e apresentam grande mobilidade. Veja como são formadas...

Existe uma cápsula fibrosa que recobre as extremidades ósseas, delimitando uma cavidade fechada: a cavidade articular (**FIGURA 3**). Esta cavidade possui um líquido incolor, transparente e viscoso: o líquido sinovial, que é produzido pela membrana sinovial (sinóvia) e facilita o deslizamento das superfícies articulares cartilagenosas. Como você pode notar na figura seguinte, uma articulação diartrodial possui: (1) superfície articular cartilaginosa (cartilagem articular); (2) cavidade articular, contendo líquido sinovial e revestido pela sinóvia ou membrana sinovial; e (3) cápsula fibrosa.

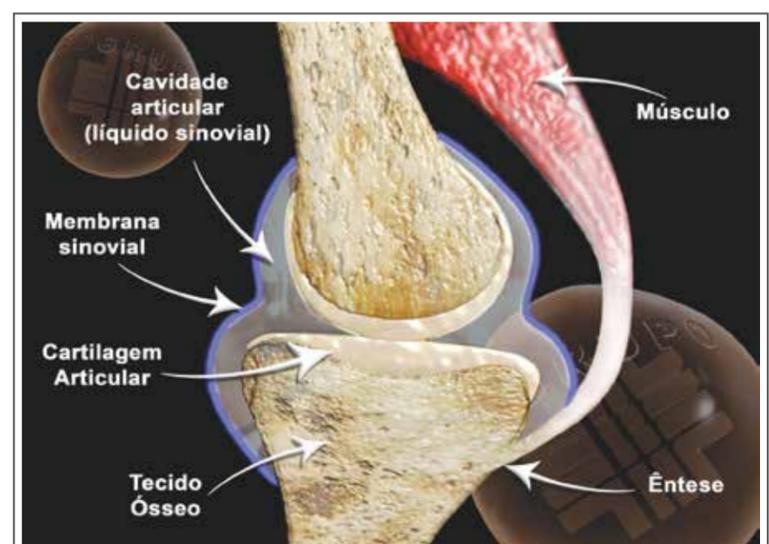
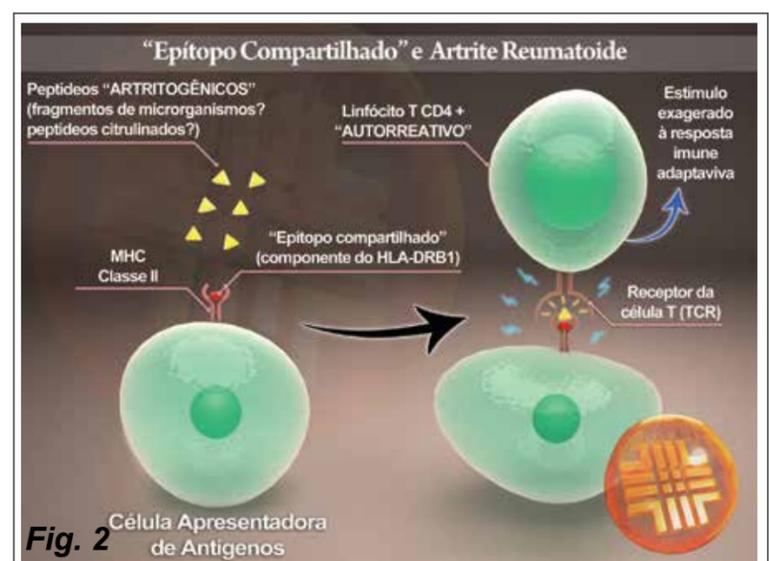


Fig. 3: Uma articulação do tipo diartrose.

Voltando à patogênese da AR, o elemento fundamental é a proliferação inflamatória da membrana sinovial (sinovite). O tecido inflamatório sinovial em proliferação é chamado de “*Pannus*”.

Pode-se visualizar o *pannus* como uma espécie de “manto” que recobre as estruturas intra-articulares e que, por estar cronicamente inflamado, lesa por contiguidade os tecidos vizinhos, no caso a cartilagem articular e o tecido ósseo subjacente. A destruição final da cartilagem, dos ossos, dos ligamentos e dos tendões resulta, entre outros fatores, da produção local de enzimas proteolíticas, como é o caso da *colagenase* secretada na interface entre o *pannus* e a cartilagem.

Uma vez iniciada, a resposta autoimune – na maioria dos pacientes – não desaparece... Linfócitos T CD4+ hiperestimulados migram para a sinóvia e atraem e ativam macrófagos e linfócitos B. Ocorre produção desordenada de *citocinas*, com destaque para o **TNF-alfa**. Tais substâncias respondem pela autopropagação do processo inflamatório sinovial e estimulam a proliferação das células sinoviais, levando a uma expansão progressiva do *pannus* ... A dependência de linfócitos T CD4+ é exemplificada pelo fato de a doença geralmente regredir na imunodepressão avançada pelo HIV!

Os linfócitos B se transformam em plasmócitos, células capazes de secretar anticorpos. Assim, o paciente apresenta uma ativação policlonal das células B, podendo produzir uma série de autoanticorpos... Um dos mais encontrados é o **Fator Reumatoide**. Trata-se de um autoanticorpo, na maior parte das vezes do tipo **IgM** (mas que pode ser IgG ou IgA), que reconhece a porção Fc de anticorpos do tipo IgG, formando imunocomplexos com estes. Autoanticorpos contra peptídeos citrulinados (ex.: **anti-CCP**, que se liga a peptídeos citrulinados cíclicos) também são característicos da artrite reumatoide – maiores detalhes adiante.

As quimiocinas, ou fatores quimiotáticos, entre eles o leucotrieno B4 e componentes do sistema complemento (C3a, C5a), atraem **neutrófilos** para o “campo de batalha”. Esses leucócitos polimorfonucleares se concentram principalmente no líquido sinovial! Como veremos adiante, a análise do líquido sinovial durante a atividade da AR revela aumento de neutrófilos e baixos níveis de complemento. O mesmo padrão pode ser visto nas serosas acometidas (derrame pleural e pericárdico).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A artrite reumatoide costuma se instalar de maneira insidiosa, com queixas intermitentes de *dor e rigidez articular*, muitas vezes acompanhadas de *sintomas constitucionais*, como fadiga, mal-estar, anorexia e mialgia.

Com a evolução do quadro (semanas a meses), a doença geralmente assume a sua forma clássica, caracterizada por **artrite simétrica de pequenas articulações das mãos e dos punhos**. Os pés também podem ser acometidos, principalmente as metatarsofalangianas... Curiosamente, a doença tende a preservar as interfalangianas distais e as pequenas articulações dos pés. Isso é tão importante que, *no caso de acometimento das interfalangianas distais, deve-se pensar em diagnósticos alternativos, como artrite psoriásica ou osteoartrite!!!*

Todavia, a apresentação inicial pode ser bastante variável... Alguns pacientes abrem o quadro com acometimento de uma única articulação, de pequena intensidade, curta duração e com mínimas sequelas articulares (a chamada *artrite indiferenciada*). Por outro lado, há aqueles que experimentam um quadro fulminante de poliartrite em grandes e pequenas articulações, evoluindo rapidamente com sequelas irreversíveis, às vezes com manifestações extra-articulares (ex.: derrame pleural, nódulos subcutâneos, vasculite necrosante) e altos títulos de fator reumatoide/anti-CCP.

Não devemos nunca perder de vista que, qualquer que seja o quadro inicial da AR, à medida em que o processo patológico evolui, o paciente apresenta uma deterioração crescente da função das articulações envolvidas. As atividades mais simples da vida diária vão se tornando difíceis, e o indivíduo acaba por ter seus hábitos alterados, não raro, sobrevivendo depressão e perda ponderal.

LEMBRETE: Febre acima de 38°C é incomum, e deve suscitar a pesquisa de infecção associada!

CONDIÇÕES ASSOCIADAS

Nos dias de hoje, a principal causa de óbito em portadores de AR são as **doenças cardiovasculares**, com destaque para a *doença coronariana* e a *insuficiência cardíaca congestiva* (tanto sistólica quanto diastólica), cujas incidências estão aumentadas em relação à população normal. Outras formas de aterosclerose (ex.: doença carotídea) também são mais frequentes no contexto da AR... Sabemos que o estado inflamatório crônico induz um processo de **ATEROSCLEROSE ACELERADA**, o que também ocorre em outras doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico. De fato, a AR parece ser – assim como o LES – um fator de risco cardiovascular *independente* (isto é, aumenta o risco mesmo após o controle de fatores tradicionais como HAS, DM, tabagismo, etc.)! Tanto é assim que o aumento de marcadores de inflamação sistêmica (ex.: proteína C reativa, fibrinogênio) parece ser diretamente proporcional ao risco cardiovascular desses indivíduos.

SAIBA MAIS...

Como o estado inflamatório crônico promove aterosclerose acelerada?

A inflamação sistêmica sustentada aumenta o “estresse oxidativo” no meio interno, isto é, aumenta a carga de radicais livres e outros agentes bioquímicos agressivos. Tal fato se associa a uma maior oxidação dos lipídios circulantes, os quais se tornam mais propensos à deposição na camada íntima dos vasos, exacerbando a formação de *estrias gordurosas* e acelerando a transformação destas em *placas de ateroma*.

Cerca de 30 a 50% dos pacientes com AR desenvolve **osteoporose**, o que é particularmente importante considerando o maior risco de queda e fratura de quadril secundário às dificuldades de locomoção impostas pela doença. Citocinas liberadas na circulação sistêmica (IL-1, IL-6 e TNF-alfa) estimulam os osteoclastos determinando o surgimento de osteoporose difusa! Outros fatores que podem contribuir para a perda de massa óssea são a imobilização prolongada (pela limitação funcional) e a terapêutica com glicocorticoides.

Vale lembrar ainda que existe uma maior incidência de **linfoma** em portadores de AR, com destaque para o *linfoma difuso de grandes células B*. Em geral, o linfoma é observado nos indivíduos com altos índices de atividade de doença, e nos que desenvolvem a síndrome de Felty (maiores detalhes adiante).

MANIFESTAÇÕES ARTICULARES

A *dor articular* é o principal sintoma da AR, e o *aumento do volume articular* seu principal sinal. A origem da dor está na cápsula articular, que possui fibras nociceptivas sensíveis ao estresse mecânico. Por este motivo, o paciente tende a manter as articulações em flexão, já que isso aumenta sua capacidade volumétrica e reduz a distensão da cápsula (*posição antálgica* – mais comum no cotovelo). O aumento de volume é devido ao acúmulo de líquido sinovial + hipertrofia da sinóvia + espessamento da cápsula. Com o progredir da doença, a fibrose dos tecidos periarticulares, a anquilose das superfícies ósseas e o surgimento de *contratura/atrofia muscular* concorrem para que se estabeleçam deformidades fixas.

Em boa parte dos casos, o acometimento articular segue uma sequência estereotipada, iniciando pelas mãos (metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais) e pés (metatarsofalangeanas), progredindo em seguida para punhos, joelhos, cotovelos, tornozelos, quadril e ombros. Logo, os ombros são afetados – em geral – de forma tardia, após todas as demais articulações já terem sido danificadas... As temporomandibulares são afetadas com menos frequência, e as cricoaritenoides, muito raramente. Observe a **Tabela 1**.

Tab. 1: Articulações mais envolvidas na AR.

- | |
|--|
| 1- Pequenas articulações das Mãos (Metacarpofalangeanas e Interfalangeanas proximais – as IFD costumam ser poupadas) |
| 2- Pequenas articulações dos Pés |
| 3- Punhos |
| 4- Cotovelos |
| 5- Articulação Coxofemoral |
| 6- Ombros |
| 7- Coluna Cervical, ATM* e Cricoaritenoides |

* ATM = Temporomandibulares.

Ao contrário das espondiloartropatias (ver adiante), a AR não induz *sacroileíte* nem doença clinicamente significativa na coluna lombar ou torácica. O envolvimento vertebral pela AR se limita à **coluna cervical superior**.

Rigidez articular, principalmente pela manhã (após o período de inatividade noturna), que melhora com os movimentos, é outra manifestação típica da AR. **Rigidez matinal** > 1h de duração sugere artropatia inflamatória e ajuda na diferenciação com artropatia não inflamatória. Em geral, quanto maior a duração da rigidez, maior a intensidade do processo inflamatório... O calor local pode ser evidente, especialmente em grandes articulações como o joelho. Por outro lado, o eritema é incomum, e sua presença, na maioria das vezes, sugere artrite infecciosa ou induzida por cristais (ex.: gota, pseudogota).

1- As Mãos

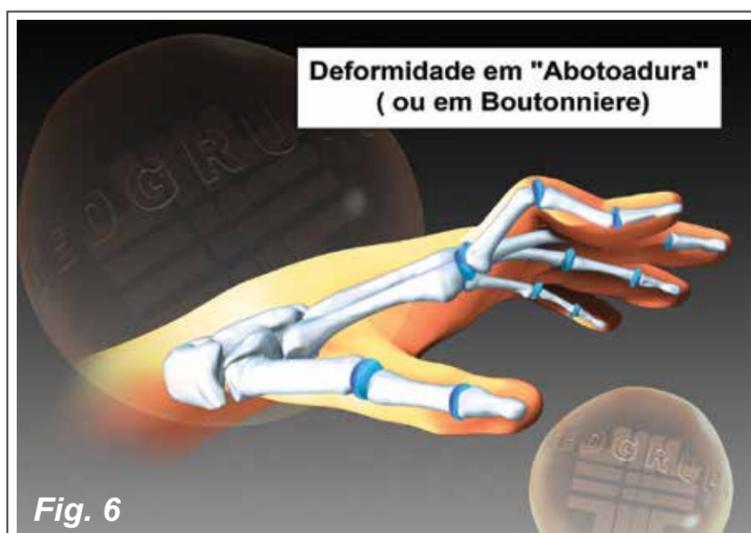
Inicialmente, o achado mais comum da artrite reumatoide é a *tumefação das interfalangeanas proximais*, que ocorre caracteristicamente de forma *simétrica*. Com o avançar do processo, a frouxidão dos tecidos moles nas articulações metacarpofalangeanas dá origem a um clássico **desvio ulnar dos dedos**, ao mesmo tempo em que se desenvolvem *subluxações* e proeminências ósseas (tanto nas metacarpofalangeanas quanto nas interfalangeanas proximais) (**FIGURA 4**).

As *articulações interfalangeanas distais* costumam ser poupadas, o que é um sinal útil para diferenciar a artrite reumatoide da osteoartrite e da artrite psoriásica.



Fig. 4: A “mão reumatoide”.

A hiperextensão das interfalângianas proximais, em combinação com a flexão das interfalângianas distais, origina a deformidade tipo “**pescoço de cisne**” (**FIGURA 5**), enquanto a hiperflexão das interfalângianas proximais, com hiperextensão das distais, pode resultar na deformidade em “**abotoadura**” ou “**boutonnière**” (**FIGURA 6**).



2- Os PUNHOS

O comprometimento simétrico dos punhos deve ser esperado na imensa maioria dos pacientes com AR, podendo haver prejuízo tanto dos movimentos de flexão quanto de extensão.

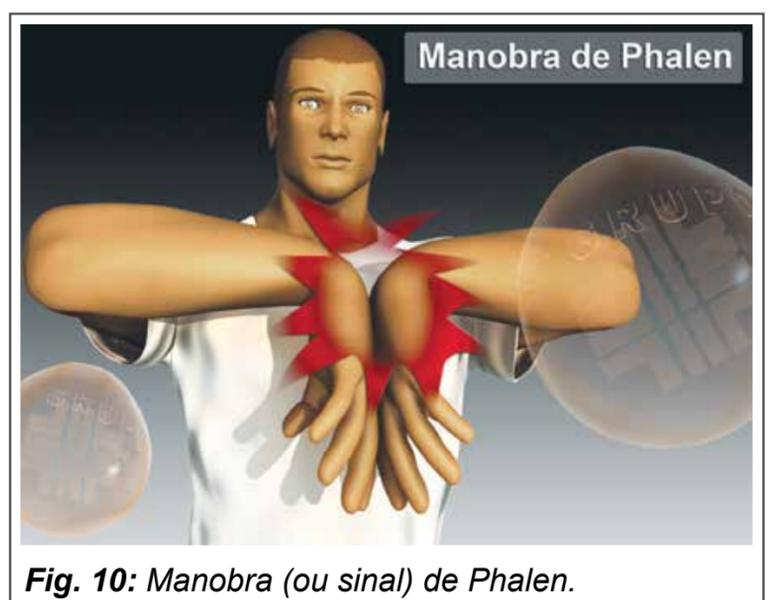
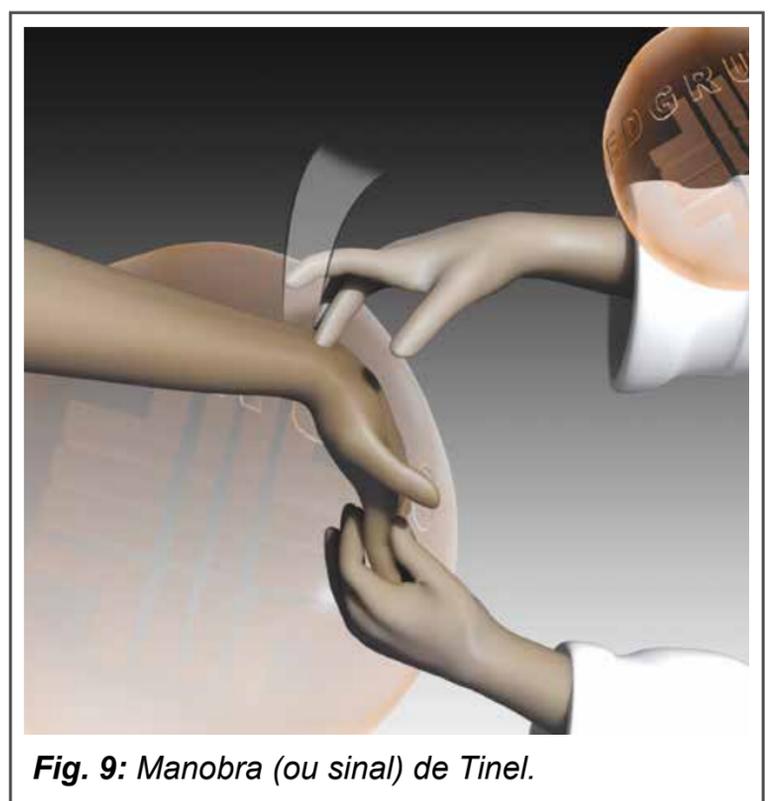
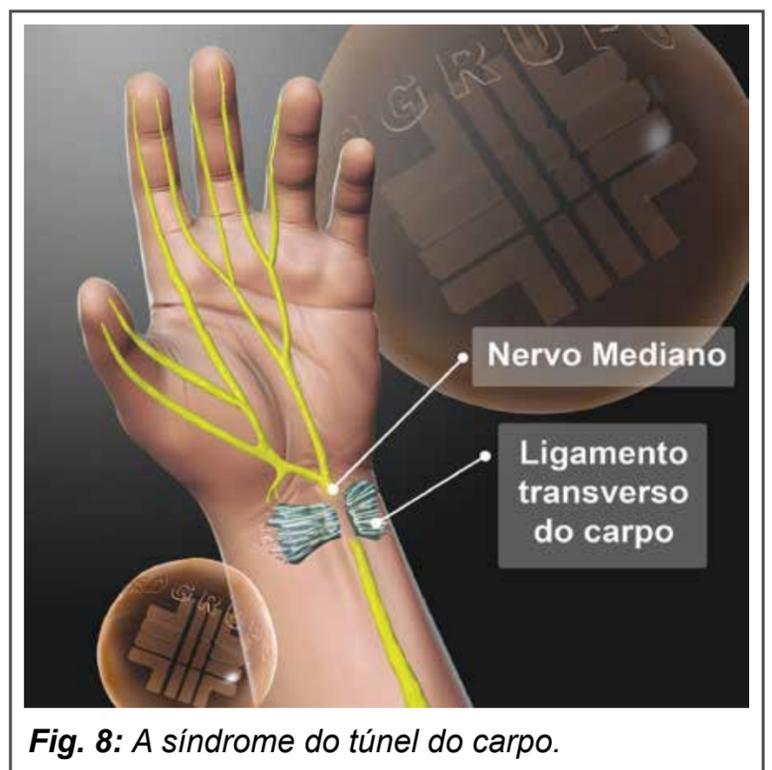
As deformidades dos punhos, junto às metacarpofalangeanas, determinam um aspecto peculiar conhecido como “**punhos em dorso de camelo**” (**FIGURA 7**).

A hipertrofia sinovial pode determinar a compressão do nervo mediano contra o ligamento transverso do carpo, originando a famosa **síndrome do túnel do carpo**, que se caracteriza por parestesias do polegar, segundo e terceiro dedos, e da metade radial do quarto dedo (**FIGURA 8**).

Os sintomas da síndrome do túnel do carpo, nesses pacientes, podem ser precipitados por duas manobras semiológicas clássicas: as **manobras de Tinel** (**FIGURA 9**) e **Phalen** (**FIGURA 10**).

Na manobra de Tinel, os punhos devem ser percutidos sobre o trajeto do nervo mediano (bem no meio do punho), enquanto na manobra de Phalen as mãos devem ser colocadas em flexão forçada por 30 a 60 segundos. A repro-

dução das queixas de dor e parestesia na distribuição do nervo mediano corrobora a presença da síndrome do túnel do carpo.



3- Os JOELHOS

Os joelhos são articulações diartrodiais frequentemente comprometidas pela AR. Derrames articulares podem ser identificados pela compressão da patela (**sinal da tecla**), realizada com o paciente em decúbito dorsal e joelho estendido. A percepção de “flutuação” patelar (ou seja, a sensação que a patela afunda, toca a superfície femoral e “retorna à superfície”) confirma a existência de líquido sinovial em excesso (**FIGURA 11**).

Eventualmente, a membrana sinovial da região poplíteia desenvolve uma espécie de bolsa, que pode invadir os planos musculares da panturrilha, dissecando suas fâscias. É o famoso **cisto de Baker** que, clinicamente, pode simular uma trombose venosa profunda, principalmente quando roto, devido à dor e edema local – ver **FIGURAS 12, 13 e 14**. Todo portador de AR que desenvolve sinais e sintomas sugestivos de

TVP em membro inferior deve ser investigado para cisto de Baker, o que é feito inicialmente pela USG-Doppler do membro envolvido.

4 - Os Pés

Assim como as pequenas articulações das mãos, o envolvimento das pequenas articulações dos pés (especialmente das metatarsofalangianas) também é característico da artrite reumatoide.

Como os pés sustentam todo o peso corpóreo, suas deformidades têm consequências que vão além da estética ou mesmo da funcionalidade das articulações... A subluxação plantar da cabeça dos metatarsos resulta em dor para caminhar e dificuldade com os calçados. Com frequência, as proeminências ósseas que assim se formam culminam em *erosões plantares* por traumatismo de repetição.



Fig. 11: Sinal da “tecla de piano”.



Fig. 12



Fig. 13

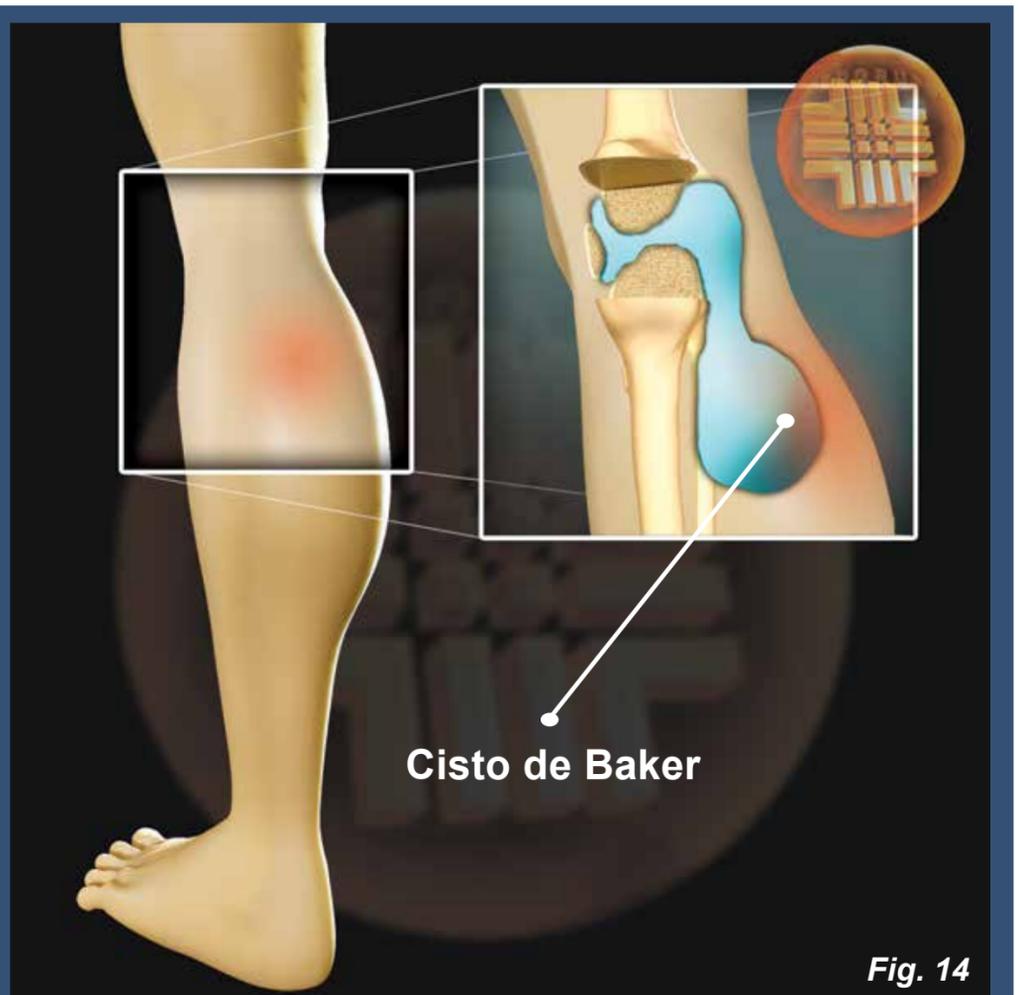


Fig. 14

Figs. 12, 13 e 14: Cisto de Baker. Acima, à esquerda, observar o aumento de volume da panturrilha. À esquerda, uma radiografia contrastada revelando o trajeto do “cisto”.

5 - A COLUNA CERVICAL

O envolvimento cervical pela AR é potencialmente muito grave, podendo inclusive levar a óbito. A **subluxação atlantoaxial** (C1 sobre C2) atualmente é encontrada em menos de 10% dos casos.

O espaço entre o processo odontoide e o arco do atlas normalmente mede 3 mm (**FIGURA 15**). Diz-se que há subluxação atlantoaxial quando esse valor é maior que 3 mm. Embora a rigidez cervical seja comum na AR, a maioria dos pacientes com subluxação atlantoaxial **NÃO** se queixa de fortes dores no pescoço...

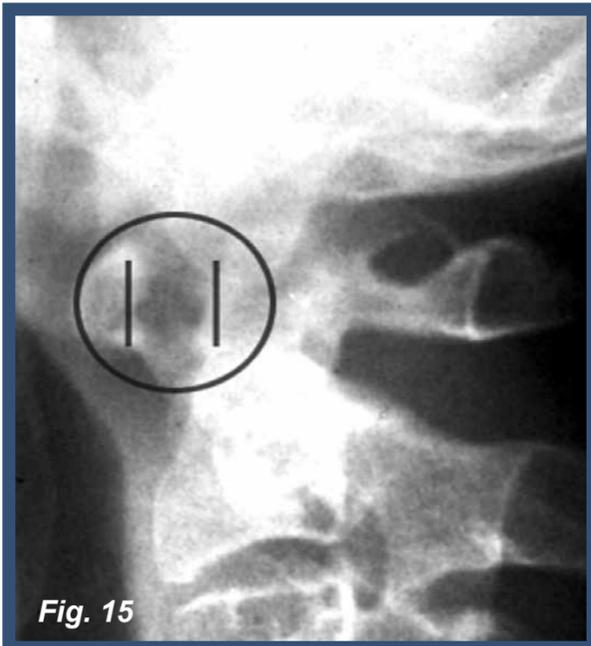


Fig. 15

A **compressão medular “alta”**, com manifestações do tipo tetraparesia ou tetraplegia, pode levar à paralisia diafragmática e compressão das artérias vertebrais, resultando em insuficiência respiratória e insuficiência vertebral (vertigens + síncope), respectivamente. Tais quadros podem se desenvolver agudamente em portadores de subluxação atlantoaxial assintomática após pequenos traumatismos, e constituem verdadeiras emergências neurocirúrgicas.

6- Os COTOVELOS

Já vimos que são comuns as *contraturas em flexão* dos cotovelos (posição antálgica). Mais raramente, pode haver encarceramento dos nervos ulnar e radial, determinando mononeuropatias periféricas de tipo “compressivo” (ex.: ulnar = “mão em garra”; radial = “mão caída”).

7- Os OMBROS

Já vimos que o acometimento do ombro nos pacientes com AR, quando existe, faz-se nas fases mais tardias da doença. Além de dor e limitação funcional, podem surgir grandes *cistos sinoviais*.

QUADRO DE CONCEITOS II

AAR predomina em algum grupo?	1) Mulheres (3:1) 2) Parentes de primeiro grau de um indivíduo acometido (chance 2-10x maior de desenvolver a doença)
Que faixa etária é mais afetada?	25-55 anos
Qual é o marco patológico da doença?	Formação do <i>Pannus</i> (sinovite), com destruição das cartilagens das diartroses, originando deformidades
O que é Fator Reumatoide?	É um autoanticorpo, em geral do tipo IgM, que “ataca” as IgG
Como é o padrão clássico de acometimento articular na AR?	Artrite simétrica, de início insidioso e curso intermitente, nas pequenas articulações das mãos e punhos.
Quais são as deformidades articulares mais típicas?	1) Desvio ulnar dos dedos (“mão em Z”) 2) Deformidade em “pescoço de cisne” 3) Deformidade em “abotoadura” 4) Punhos em “dorso de camelo”
Existe um grupo de articulações que costuma ser estranhamente poupado. Qual?	As interfalangianas distais
AAR não costuma lesar o esqueleto axial, à exceção...	Da coluna cervical (<i>subluxação atlantoaxial</i>)
Se um paciente com AR desenvolve dor e edema de panturrilha, em que temos que pensar além de trombose venosa profunda?	Cisto de Baker
Se um paciente com AR desenvolve dor na região anterior do pescoço, associada à disfagia e à rouquidão, devemos suspeitar de qual condição?	Artrite das cricoaritenoides

8- As CRICOARITENOIDES

O envolvimento dessas articulações é incomum na AR. As cricoaritenoides estão representadas na **FIGURA 16**. Seu envolvimento gera *rouquidão, disfagia e dor na região anterior do pescoço*. Tais articulações participam dos movimentos de abdução e adução das cordas vocais. Em raros casos, as cordas vocais ficam paralisadas em adução, levando a um quadro de insuficiência respiratória com estridor, necessitando de corticoide sistêmico e traqueostomia.

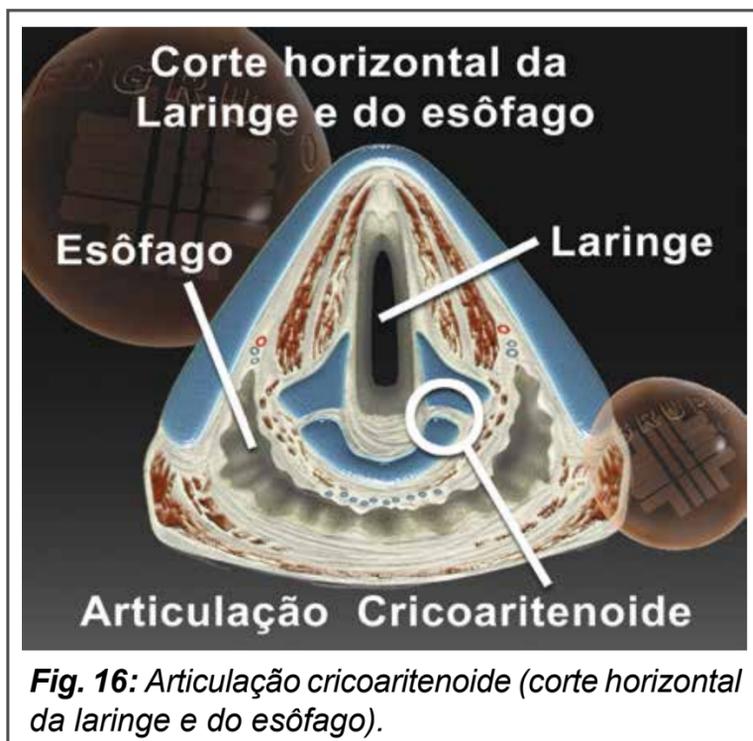


Fig. 16: Articulação cricoaritenóide (corte horizontal da laringe e do esôfago).

9- As ARTICULAÇÕES SACROILÍACAS

Alterações radiográficas das articulações sacroilíacas, como erosões e osteopenia, podem ser observadas em pacientes com AR avançada. É importante recordar que “... a AR, principalmente em homens, pode coexistir com espondilite anquilosante, psoríase, gota ou mesmo com a osteoartrite...”

10- ARTICULAÇÕES TEMPOROMANDIBULARES

Seu envolvimento raramente tem expressão clínica na AR, causando sintomas como a *dor à abertura da boca*. Não é rara a confusão diagnóstica com distúrbios inflamatórios do ouvido médio...

MANIFESTAÇÕES EXTRA-ARTICULARES

É importante reconhecer que a AR é uma doença sistêmica e que, portanto, além de sintomas articulares e constitucionais (fadiga, perda ponderal e anorexia), vários órgãos e tecidos podem ser afetados! *As manifestações extra-articulares são geralmente observadas em indivíduos que possuem altos títulos de fator reumatoide e anti-CCP.*

1- CUTÂNEAS

Nódulos Subcutâneos
Eritema Palmar
Infartos Acastanhados Distais
Vasculite Necrosante

Os **nódulos reumatoides subcutâneos** parecem derivar de vasculite de pequenas veias, com necrose fibrinoide e proliferação fibroblás-

tica circundante. Ocorrem em 20-30% dos pacientes, particularmente naqueles que possuem fator reumatoide positivo. *Na maioria dos casos, os nódulos refletem o nível de atividade da doença.* Pacientes com nódulos e fator reumatoide negativo devem ser investigados para gota tofosa crônica...

Os principais locais de surgimento são as áreas submetidas a maior pressão mecânica, especialmente as regiões extensoras dos cotovelos (**FIGURA 17**), mãos, pés e calcâneo (tendão de Aquiles). Podem ocorrer, menos comumente, na região occipital. Vale lembrar que os nódulos reumatoides podem ser encontrados em localizações internas como pleura e meninge. Raramente são sintomáticos, mas podem sofrer ruptura ou infecção secundária. Dado curioso é que alguns pacientes tratados com metotrexate evoluem com aumento no número de nódulos!

Um tipo de lesão cutânea de extrema importância na AR é a **vasculite**. Existem basicamente dois tipos: (1) *Vasculite cutânea leucocitoclástica*, determinando pequenos infartos acastanhados nas unhas e polpas digitais, que aparecem sob a forma de “lascas” e não têm maiores repercussões e (2) *Vasculite necrosante*, envolvendo pequenas e médias artérias, indiferenciável da vasculite encontrada na poliarterite nodosa clássica (**FIGURA 18**). Vale lembrar que esta última pode se tornar uma *vasculite necrosante sistêmica*, comprometendo diversos órgãos e tecidos! Tais casos costumam cursar com mononeurite múltipla (envolvimento de múltiplos nervos periféricos em sequência), ulceração cutânea, gangrena digital e infarto visceral. A forma limitada de vasculite é mais comum que a difusa, acometendo mais pacientes brancos, com altos títulos de fator reumatoide e anti-CCP. Há consumo de complemento sérico na vasculite necrosante da AR.

2- OFTALMOLÓGICAS

Síndrome de Sjögren
Episclerite
Escleromalácia Perfurante

A **Síndrome de Sjögren** “secundária” é a manifestação ocular mais comum nos pacientes com AR, ocorrendo em 20-30% dos casos. Pode haver lesão da córnea associada ao ressecamento dos olhos (ceratoconjuntivite seca), muitas vezes acompanhada de xerostomia e **aumento das parótidas** (**FIGURA 19A**).

A **episclerite** (**FIGURA 20B**) é uma condição autolimitada, associada a eritema e dor no olho. É semelhante a uma conjuntivite (“olho vermelho”), mas, ao contrário desta, costuma ser uma “vermelhidão” mais localizada e que não produz secreção. A episclera é uma camada localizada entre a conjuntiva e a esclera (**FIGURA 20A**).

A **esclerite** é mais dolorosa e pode resultar em redução da acuidade visual. Caso essa condição evolua com adelgaçamento do tecido da esclera, permitindo a visualização da cor azul da coróide subjacente (vascularizada), recebe a designação de **escleromalácia perfurante** (**FIGURA 19B**).

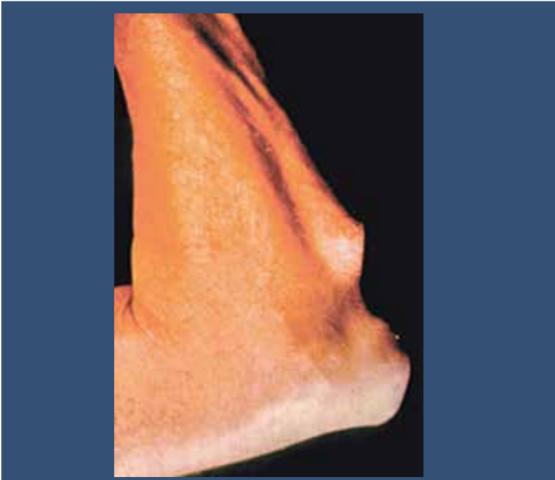


Fig. 17: Os nódulos reumatoides – cedido gentilmente pelo Prof. José Ângelo de Souza Papi.



Fig. 18: Vasculite necrosante na AR – cedido gentilmente pelo Serviço de Reumatologia do HUPE – UERJ.



Fig. 19A: Aumento de parótidas em paciente com síndrome de Sjögren. Observar que, no aumento de parótidas, o ângulo da mandíbula encontra-se apagado. Isso pode ajudar na diferenciação com adenomegalias.

Fig. 19B: Escleromalácia perforante – observar o adelgaçamento do esclera, revelando uma coloração azulada típica.

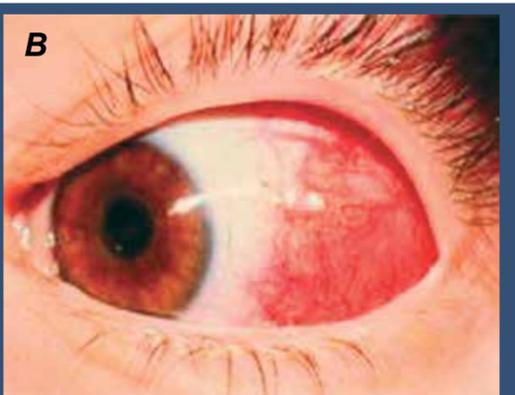
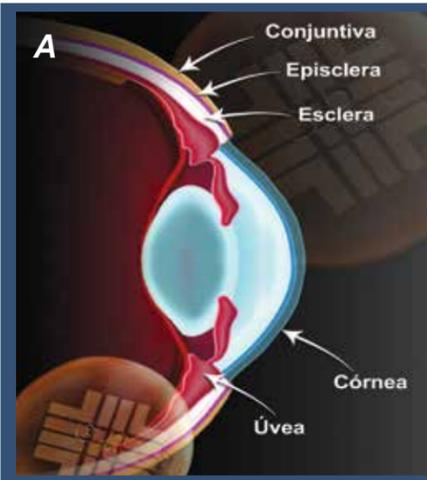


Fig. 20: Episclerite na AR.

3- PULMONARES

- Derrame Pleural
- Nódulos Reumatoides no Parênquima
- Cavitação e Pneumotórax
- Fibrose Intersticial Difusa com Pneumonite
- Bronquiolite Constrictiva
- BOOP
- Síndrome de Caplan

O acometimento das pleuras (**pleurite** e **derrame pleural**) é uma complicação sistêmica clássica da artrite reumatoide. O derrame pleural reumatoide geralmente é pouco volumoso e oligo ou assintomático, acometendo mais o sexo masculino.

O derrame revela-se como um **exsudato**, com queda do complemento, positividade para o fator reumatoide e *uma característica e acentuada redução dos níveis de glicose* (geralmente < 25 mg/dl), além de baixo pH. Pode causar confusão diagnóstica com empiema... Níveis tão baixos de glicose se justificam pelo comprometimento do transporte dessa substância através da pleura inflamada. Apesar dos baixos níveis de complemento no derrame, este costuma ter seus níveis normais no soro. O líquido pleural dos pacientes com artrite reumatoide pode conter os “Ragócitos” ou células RA (de *Rheumatoid Arthritis*), que representam neutrófilos com pequenas inclusões citoplasmáticas esféricas.

MEMORIZAR	O Derrame Pleural da AR...
	É exsudativo (aumento de LDH e proteínas).
	O complemento está baixo (embora normal no soro).
	A contagem de leucócitos costuma ser inferior a 5.000.
	O Fator Reumatoide costuma ser encontrado.
	Os níveis de glicose estão acentuadamente reduzidos.

Nódulos reumatoides podem estar presentes no parênquima pulmonar. São encontrados em pacientes soropositivos, com sinovite generalizada e nódulos em outras localizações. Costumam ser assintomáticos, únicos ou múltiplos. Eventualmente: (1) infectam, formando cavidades (**FIGURA 21**); ou (2) rompem para a cavidade pleural, resultando em pneumotórax espontâneo ou fístula broncopleural; ou (3) sofrem calcificação.

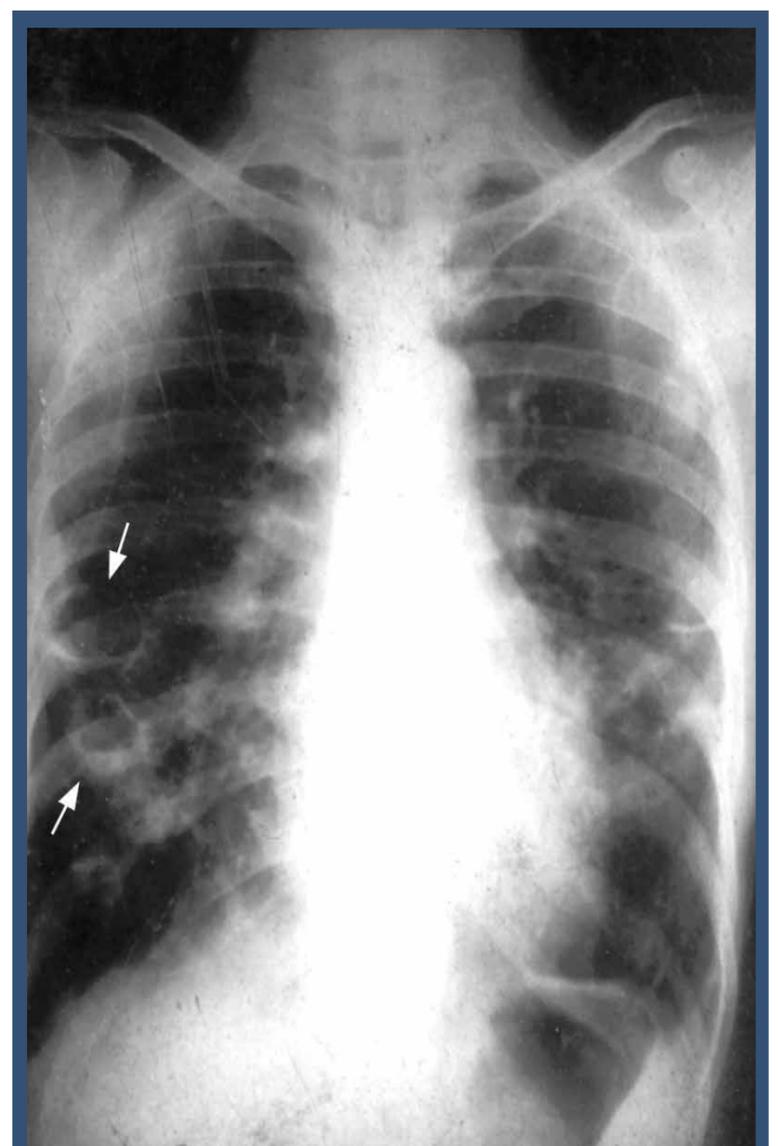


Fig. 21: Nódulos pulmonares reumatoides cavitados.

A artrite reumatoide também pode levar à **fibrose intersticial difusa**, com áreas de pneumonite e faveolamento (*honeycomb*). Métodos como

a TC de alta resolução detectam alterações parenquimatosas em mais de 30% dos casos! Esses pacientes em geral são do sexo masculino, possuem altos títulos de fator reumatoide e uma doença de longa data, invariavelmente exibindo nódulos. Os achados no lavado broncoalveolar variam de alveolite linfocítica a neutrofílica. A biópsia pulmonar pode revelar fibrose, mesmo nos estágios iniciais. A doença se comporta de forma semelhante à *fibrose pulmonar idiopática* (maiores detalhes no bloco de pneumologia). A fibrose pulmonar da AR pode levar a uma redução da capacidade pulmonar (padrão restritivo).

Outra doença pulmonar que pode ser encontrada em pacientes com AR é a **Bronquiolite Obliterante com Organização Pneumônica** (BOOP). Esta condição sinaliza mau prognóstico! A BOOP é mais comum em pacientes que fizeram uso de D-penicilamina ou sais de ouro para o tratamento da AR.

A **síndrome de Caplan** descreve a combinação de nódulos pulmonares reumatoides + pneumoconiose. Estes pacientes tendem a desenvolver nódulos de forma mais rápida que o habitual, em geral na região periférica de ambas as bases pulmonares. Alguns evoluem com *Fibrose Maciça Progressiva (FMP)*, uma forma letal de pneumoconiose, porém, evidências recentes sugerem que o risco de FMP não está aumentado nestes indivíduos em comparação aos portadores de pneumoconiose isolada. A síndrome de Caplan foi descrita em mineiros de carvão, mas o quadro também se desenvolve no contexto da silicose e da asbestose.

Vale lembrar que o encontro de um nódulo pulmonar isolado, no paciente com AR, sempre deve levar à suspeita de câncer de pulmão...

4- CARDÍACAS	Pericardite (Derrame/Tamponamento) IAM por Vasculite das Coronárias Nódulos Reumatoides no Miocárdio Distúrbios de Condução
---------------------	---

A **pericardite** é uma manifestação cardíaca extremamente comum na artrite reumatoide que, embora seja assintomática na maioria das vezes, pode ser demonstrada em até 50% dos casos submetidos ao ecocardiograma ou à autópsia. Os pacientes que desenvolvem pericardite em geral são soropositivos, e costumam apresentar nódulos subcutâneos... Quando ocorre derrame pericárdico, sua análise bioquímica revela *aumento de proteínas e LDH, diminuição da glicose e queda do complemento, além da presença de fator reumatoide e imunocomplexos* (alterações idênticas às encontradas no derrame pleural reumatoide).

Nódulos reumatoides podem surgir no miocárdio ou nas válvulas e determinar distúrbios de condução, arritmias e insuficiência valvar. O processo de vasculite pode afetar as coronárias, sendo uma causa rara de IAM. Já vimos que a inflamação sistêmica crônica que caracteriza a

AR representa um fator de risco cardiovascular, e tais pacientes com frequência desenvolvem aterosclerose acelerada e suas complicações (ex.: IAM, AVC, ICC). As doenças cardiovasculares crônicas atualmente são a principal causa de óbito na artrite reumatoide!

5- NEUROLÓGICAS	Nódulos Reumatoides nas Meninges Síndrome do Túnel do Carpo/Tarso Neuropatia Cervical (subluxação AA) Vasculite da Vasa Nervorum com Mononeurite Múltipla Vasculite Cerebral
------------------------	--

As neuropatias periféricas “compressivas” podem ser produzidas por uma membrana sinovial em proliferação, causando compressão neural. São comuns as *síndromes do túnel do carpo* (nervo mediano) e do tarso (nervo tibial anterior).

A vasculite reumatoide dos *vasa nervorum* (pequenos vasos que nutrem os feixes neuronais) pode originar **mononeurite múltipla**, apresentando-se com perda sensitiva difusa em uma ou mais extremidades. Na maioria das vezes, essa alteração está associada à *queda de punho ou pé*.

O sistema nervoso central costuma ser poupado, embora possa haver vasculite cerebral e nódulos reumatoides nas meninges.

A **subluxação atlantoaxial** pode dar origem a uma neuropatia cervical compressiva, com síndrome medular alta e risco de paralisia diafragmática com tetraparesia ou plegia.

6- RENAS	Nefropatia Membranosa associada à AR Nefropatia associada a Medicamentos usados para a AR Glomerulonefrite (principalmente mesangial) Amiloidose
-----------------	---

Diversas anormalidades renais podem ser encontradas em pacientes com AR, sendo causadas tanto pela doença de base quanto pelas drogas utilizadas em seu tratamento. A clássica **nefropatia membranosa** em geral se associa ao uso de alguma dessas drogas: *D-penicilamina, sais de ouro ou AINEs*. Os AINEs – muito utilizados como analgésicos e anti-inflamatórios, inclusive sem prescrição médica – podem produzir outras lesões renais, com IRA pré-renal, necrose tubular aguda e nefrite intersticial...

É comum a presença de algum grau de **glomerulonefrite mesangial** na biópsia, desencadeada pela própria artrite reumatoide. Estes pacientes podem apresentar *microalbuminúria*, que segundo alguns autores serviria como marcador de atividade da doença. A artrite reumatoide é uma das principais causas de **amiloidose AA** na prática médica (maiores detalhes em “Reumato 3”), entidade que também pode levar

à síndrome nefrótica (com rins de tamanho aumentado). Vale lembrar ainda que a **vasculite renal** pode afetar os rins de forma semelhante à poliarterite nodosa clássica (vasculite de médios vasos).

DIAGNÓSTICO

Até o ano de 2010, utilizavam-se os tradicionais “critérios de classificação” do *Colégio Americano de Reumatologia* (ACR) para estabelecer o diagnóstico de artrite reumatoide na prática – veja-os na **Tabela 2** abaixo.

Para ser classificado como portador de AR, era preciso possuir quatro ou mais dos sete critérios! No entanto, sempre soubemos que tal conduta apresentava um sério problema: *baixa taxa de detecção da doença em suas fases iniciais...*

Os critérios de 1987 do ACR identificam com precisão somente os casos bem estabelecidos de artrite reumatoide, isto é, aqueles em que a doença já se expressou plenamente (não raro com erosões articulares irreversíveis), o que em geral leva de *meses a anos* para acontecer. O diagnóstico, por conseguinte, com muita frequência era feito de forma “tardia”!

Hoje sabemos que cerca de 80% do dano articular causado pela artrite reumatoide se estabelece nos dois primeiros anos de atividade da doença.

Os recentes avanços na terapêutica da AR mostraram que a estratégia ideal é **intervir de maneira precoce e agressiva**, lançando mão de Drogas Antirreumáticas Modificadoras de Doença (DARMD) antes que se chegue aos estágios mais avançados (com erosão articular). Vale

lembrar que essas drogas têm início de ação demorado (6-12 semanas), e por isso devemos começá-las – idealmente – o quanto antes.

Então era nítido o dilema... Se por um lado os critérios do ACR – que autorizavam o início do tratamento com DARMD – detectavam de forma acurada somente a doença bem estabelecida, por outro sabíamos que a eficácia das DARMDs seria maior na doença inicial, que quase nunca era evidente por aqueles critérios... Assim, muitos doentes com AR inicial jamais se beneficiariam do tratamento precoce e agressivo com as novas terapias, caso os critérios de 1987 continuassem a ser seguidos à risca. Dito de outro modo constatou-se o quanto era premente a necessidade de um novo conjunto de critérios, capaz de permitir o reconhecimento da doença ainda dentro de uma “janela terapêutica” satisfatória!

Felizmente, novos critérios vieram a público em setembro de 2010, numa edição do *journal “Arthritis and Rheumatism”*, editado pelo próprio ACR. Tais critérios vêm sendo chamados de **critérios ACR-EULAR** (esta última sigla significa “Liga da União Europeia Contra o Reumatismo”)... Seu objetivo é identificar a artrite reumatoide de maneira precoce, antes que a doença evolua com dano articular irreversível! **Desse modo, devemos ABANDONAR os critérios antigos**, e utilizar um escore de pontos para embasar o diagnóstico (ver **Tabela 3**). Com seis ou mais pontos um paciente já pode ser classificado como portador de AR...

População-alvo (em quem o escore deve ser aplicado?):

- *Qualquer indivíduo que apresente artrite em pelo menos uma articulação.*
- *Essa artrite não pode ser melhor explicada por outra doença.*

Tab. 2		
CRITÉRIOS REVISADOS “DE CLASSIFICAÇÃO” DA ARTRITE REUMATOIDE – AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (1987) –		
	CRITÉRIO	COMENTÁRIO
1	RIGIDEZ MATINAL	<i>Duração ≥ 1 hora.</i>
2	ARTRITE DE TRÊS OU MAIS ARTICULAÇÕES	<i>Ocorrendo simultaneamente.</i>
3	ARTRITE DE MÃO OU PUNHO	<i>Pelo menos uma área com edema em punho, metacarpofalangeana ou interfalangeana proximal.</i>
4	ARTRITE SIMÉTRICA	<i>Envolvimento simultâneo bilateral (para as metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais, não precisa haver simetria perfeita).</i>
5	NÓDULOS REUMATOIDES SUBCUTÂNEOS	<i>Nas superfícies extensoras e regiões periarticulares.</i>
6	FATOR REUMATOIDE	<i>Existência de níveis elevados deste marcador.</i>
7	ALTERAÇÕES RADIOGRÁFICAS	<i>RX posteroanterior de mão ou punho revelando erosões ou descalcificação (excluídas as alterações da osteoartrite).</i>

*Os critérios de 1 a 4 precisavam estar presentes há pelo menos seis semanas.
Os critérios de 2 a 5 tinham que ser observados por um médico.*

CRITÉRIOS “DE CLASSIFICAÇÃO” ACR-EULAR PARA ARTRITE REUMATOIDE (2010)	
Envolvimento articular	Pontos
1 grande articulação (quadril, ombro, joelho, cotovelo, tornozelo)	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações (com ou sem grandes articulações)	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem grandes articulações)	3
> 10 articulações (pelo menos uma pequena articulação)	5
Sorologia (pelo menos um dos testes abaixo)	Pontos
Fator reumatoide negativo e ACPA* negativo	0
Fator reumatoide ou ACPA positivo em baixos títulos ($\leq 3x$ LSN**)	2
Fator reumatoide ou ACPA positivo em altos títulos ($> 3x$ LSN)	3
Reagentes de fase aguda (pelo menos um teste)	Pontos
VHS e proteína C reativa normais	0
VHS ou proteína C reativa acima do normal	1
Duração dos sintomas	Pontos
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

*ACPA = “Anticorpos Antipeptídeos Citrulinados”. O ACPA mais estudado e utilizado é o Anti-CCP (Antipeptídeo Citrulinado Cíclico), mas é importante saber que existem outros marcadores dentro deste grupo, por exemplo: Anti- -MCV (Antivimentina Citrulinada Mutada).

**LSN = Limite Superior da Normalidade.

A exigência de que a artrite esteja presente há pelo menos seis semanas garante a exclusão de certas síndromes articulares, principalmente virais, que por definição são autolimitadas (durando em média 2-3 semanas) e podem causar uma poliartrite semelhante à AR, inclusive com positividade para o fator reumatoide... Poliartrites ≥ 6 semanas não podem ser consideradas pós-virais, sendo o diagnóstico de AR muito mais provável em tal contexto. Exceção a esta regra são raros casos de infecção por *Parvovirus*, que pode causar uma poliartrite um pouco mais duradoura...

Quer dizer então que para a prova de residência eu preciso decorar todos os itens do novo score? Diríamos que não... Desde 2010 temos visto questões de reumato abordarem o tema “diagnóstico de AR” já levando em conta os conceitos discutidos acima. Evidentemente, você poderia acertar tais questões aplicando o novo score diagnóstico, mas também poderia acertá-las sem os ter decorado... Mais importante do que decorar é compreender a lógica por trás dos novos critérios, ou seja, como é o *JEITÃO* de um “caso inicial típico” de artrite reumatoide??? Veja:

O diagnóstico de artrite reumatoide pode ser feito com razoável grau de certeza num paciente com: (1) sinovite clinicamente evidente em três ou mais articulações periféricas típicas (ex.: mãos, punhos e pés); (2) positividade para fator reumatoide e/ou ACPA; (3) aumento de VHS e/ou proteína C reativa; (4) exclusão de outros diagnósticos.

Entendendo que a artrite reumatoide é uma doença sistêmica caracterizada pela ocorrência de poliartrite de pequenas e grandes articulações

periféricas (sem “pegar” o esqueleto axial, com exceção da articulação atlantoaxial), de caráter autoimune e inflamatório (autoanticorpos + marcadores de fase aguda), apresentando curso crônico, que se não tratado evolui com destruição articular irreversível (erosão articular), e que predomina em pacientes relativamente jovens do sexo feminino, não é difícil perceber o *JEITÃO* de artrite reumatoide, que em geral transparece nos casos clínicos de prova onde a aplicação dos critérios antigos (1987) não permite o diagnóstico de AR...

Vale ressaltar que o próprio documento do ACR-EULAR afirma que os novos critérios foram projetados considerando a possibilidade de acréscimos ou mudanças no futuro, na medida em que a pesquisa de novos marcadores contribuir com informações diagnósticas ainda mais específicas acerca da doença... A razão para termos critérios “de classificação” e não propriamente critérios “diagnósticos” vem do fato de não conhecermos a verdadeira etiologia da doença, o que – tomara – em breve seja um fato do passado.

Vejamos agora detalhes específicos sobre alguns marcadores laboratoriais na AR...

MARCADORES SOROLÓGICOS

O **Fator Reumatoide (FR)** é um autoanticorpo que “ataca” a porção Fc das moléculas de IgG. Em geral se trata de um autoanticorpo da classe IgM mas, às vezes, o fator reumatoide é uma IgA ou mesmo uma IgG... Pode ser encontrado em **70-80%** dos adultos com a doença, e por isso um resultado negativo JAMAIS descarta o diagnóstico (20-30% são “soronegativos”)! Seu grande problema, na

verdade, é a baixa especificidade, principalmente quando em títulos reduzidos, pois diversas outras condições, autoimunes ou não, também estimulam a produção de FR (ver **Tabela 4**). Vale ressaltar ainda que ele é positivo em **1-5%** da população saudável, cifra esta que aumenta para **10-20%** em pacientes > 65 anos, e *pode aparecer transitoriamente após vacinação ou hemotransfusão*.

Tab. 4: Condições associadas a FR positivo.

Lúpus eritematoso sistêmico	Endocardite bacteriana subaguda
Síndrome de Sjögren	Mononucleose infecciosa
Macroglobulinemia de Waldenström	Tuberculose
Sarcoidose	Hanseníase
Fibrose pulmonar idiopática	Sífilis
Crioglobulinemia mista essencial (tipo II)	Calazar
Hepatite B	Esquistossomose
Hepatite C	Malária

Contudo, a positividade do FR em indivíduos com quadro clínico sugestivo fortalece o diagnóstico de AR, além de possuir valor prognóstico: existe correlação direta entre os títulos de fator reumatoide e a presença de manifestações extra-articulares (ex.: nódulos subcutâneos, vasculite necrosante, síndrome de Felty). De fato, a doença “soropositiva” tende a ser mais agressiva do que a “soronegativa”...



ATENÇÃO

O autoanticorpo **anti-CCP** (Antipeptídeos Citrulinados Cíclicos) pertence à família dos **ACPA** (Anticorpos Antipeptídeos Citrulinados) e reage contra diversas proteínas encontradas no tecido conjuntivo. O que essas proteínas têm de especial é que seus resíduos de arginina foram transformados em citrulina por ação da enzima *Peptidil-Arginina Deiminase* (PAD), num processo conhecido como “deiminização”. Elementos como filagrina, vimentina, fibrina, alfa-enolase e colágenos tipos I e II são alvos habituais deste processo, que curiosamente ocorre na artrite reumatoide (ainda não sabemos seu real significado fisiopatológico, e parece que o tabagismo aumenta a taxa de “citrulinização” proteica).

O anti-CCP possui a mesma sensibilidade do FR (cerca de 70-80%), porém, sua grande vantagem é uma elevada especificidade (~**95%**). Quadros iniciais de *artrite indiferenciada* têm chance maior de serem diagnosticados como AR na vigência de um anti-CCP positivo, principalmente se em altos títulos. Assim como o FR, o anti-CCP também se relaciona diretamente ao prognóstico: quanto maior seu nível sérico, mais elevada será a chance de doença agressiva, inclusive com manifestações extra-articulares.

Vale ressaltar que, apesar de haver uma nítida associação entre os títulos de FR e anti-CCP com a gravidade da AR, NÃO se recomenda monitorar a resposta ao tratamento acompanhando os níveis desses marcadores. A variação na atividade de doença NÃO se relaciona de forma consistente com a variação dos títulos de FR e anti-CCP...

Além de fator reumatoide e anti-CCP, outros autoanticorpos podem ser encontrados em pacientes com AR, como o **FAN** (30%) e o **ANCA** (p-ANCA, também em 30%). Veremos maiores explicações sobre este último marcador na apostila “Reumato 3” (vasculites)...

MARCADORES DE FASE AGUDA

A **VHS** (Velocidade de Hemossedimentação) aumenta na AR em atividade. Outros reagentes de fase aguda, como a **proteína C reativa** e a *ceruloplasmina*, também se encontram elevados. A eletroforese de proteínas revela aumento das frações *alfa-2-globulina* presente nos estados inflamatórios em geral, e *gamaglobulina*, que reflete uma estimulação antigênica inespecífica e policlonal. O acompanhamento seriado da proteína C reativa e/ou da VHS é útil como marcador de atividade da doença.

Uma **anemia de doença crônica** (efeito de mediadores inflamatórios sistêmicos) costuma ser observada, e sua gravidade também é proporcional à atividade de doença. Outros achados comuns são **trombocitose** e **leucocitose**. A *leucopenia* geralmente é secundária ao uso de medicações, mas nos casos de neutropenia + esplenomegalia, principalmente na doença de longa data, temos que pensar numa clássica (e grave) complicação da AR, a *síndrome de Felty* (ver adiante). *Eosinofilia* pode ser um achado inespecífico observado em pacientes gravemente enfermos.

ARTROCENTESE

A análise do líquido sinovial geralmente revela aspecto turvo, com viscosidade reduzida, aumento de proteínas e concentração normal ou baixa de glicose. A leucometria varia entre 5.000 a 50.000/ μ L, com predomínio de polimorfonucleares (ao contrário da osteoartrite, onde geralmente se tem < 2.000 leucócitos/ μ L). A pesquisa de FR e anti-CCP costuma ser positiva no líquido sinovial, pois tais marcadores participam da composição de imunocomplexos que se depositam localmente e ativam o complemento (níveis de C3 e C4 reduzidos). *A artrocentese não é essencial para o diagnóstico de AR, mas pode ser útil em casos selecionados para descartar artrite séptica e artropatia induzida por cristais*.

AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA

No início do quadro, as radiografias simples revelam apenas aumento de volume de partes moles e derrame articular (aumento do espaço sinovial). Com o progredir da doença aparecem

outros achados, embora nenhum seja específico de AR... Em semanas já se pode observar *osteopenia justarticular*. Alguns meses depois aparecem *perda da cartilagem articular (diminuição do espaço sinovial)*, *cistos subcondrais* e *erosões ósseas marginais*. *Anquiloses* e *subluxações* são típicas dos quadros mais avançados. A radiografia ajuda: (1) a estimar a extensão da doença; (2) a monitorar o efeito do tratamento; e (3) a avaliar a necessidade de cirurgia em casos selecionados. Perceba que o exame radiográfico não faz mais parte dos critérios de classificação!

QUADRO DE CONCEITOS III

Principais alterações da AR no RX simples articular

Aumento de partes moles e derrame articular.

Osteopenia justarticular.

Destrução da cartilagem, diminuição do espaço articular e cistos subcondrais.

Erosões ósseas marginais.

Anquiloses e subluxações.

Modernos métodos de imagem vêm ganhando cada vez mais espaço na prática, com os mesmos objetivos citados anteriormente. A **RNM**, por exemplo, pode detectar inflamação sinovial de forma muito mais precoce que o RX. Outro dado precoce fornecido por este exame é o **edema da medula óssea justarticular**, uma alteração que precede o surgimento de osteopenia e parece sinalizar um alto risco de evolução para erosão. A **USG** também é capaz de visualizar as erosões ósseas de forma mais precoce que o RX simples, porém, trata-se de um exame muito “operador-dependente”, e por isso não é considerado obrigatório.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Nas poliartrites de início recente devemos considerar a possibilidade de síndromes virais autolimitadas, em especial parvovírus, hepatites B e C, rubéola e mononucleose infecciosa (infecção pelo vírus Epstein-Barr). Outras hipóteses seriam lúpus, artrite psoriásica e artrite reativa. Uma boa avaliação clínica (anamnese + exame físico) costuma revelar a presença de manifestações adicionais mais típicas dessas patologias...

A gota tofosa crônica pode mimetizar a AR com nódulos. A diferenciação é feita pela detecção de cristais de ácido úrico na artrocentese (cristais com *forte birrefringência negativa*). A síndrome clínica do hipotireoidismo se sobrepõe a várias manifestações da AR, e é importante perceber que nada impede que ambos coexistam...

PROGNÓSTICO

Cerca de 50% dos portadores de AR se tornam inaptos para o trabalho após dez anos de doença. Os principais fatores de pior prognóstico são: (1) mais de 20 articulações acometidas; (2) aumento importante da VHS; (3) erosões ósseas na radiografia; (4) presença de nódulos reumatoides; (5) altos títulos de FR e anti-CCP; (6)

inflamação persistente; (7) idade avançada no início da doença; e (8) presença de alelos do HLA que contêm o “epítipo compartilhado” (principalmente no gene HLA-DRB1). A esperança de vida tende a se reduzir em 3-7 anos na vigência de AR, e a principal causa de morte, atualmente, são as doenças cardiovasculares...

T RATAMENTO

1- INTRODUÇÃO

Atualmente, o objetivo a ser buscado no tratamento da AR é **colocar a doença em remissão**, ou, caso isso não seja factível, deixá-la pelo menos no *menor grau de atividade possível*... Visando orientar os médicos – e normatizar o conceito de remissão da AR nos estudos científicos – criou-se uma definição do que vem a ser o estado de remissão da artrite reumatoide. Veja:

Definição de “Remissão da AR” segundo o ACR/EULAR

- 1) O paciente deve satisfazer **TODOS** os seguintes quesitos:
 - Ter ≤ 1 articulação dolorosa
 - Ter ≤ 1 articulação edemaciada
 - Proteína C reativa ≤ 1 mg/dl
 - Autoavaliação por parte do paciente (numa escala padronizada de 0-10) menor ou igual a 1

OU

- 2) Índice Simplificado de Atividade de Doença (SDAI) ≤ 3.3

Existem diversos escores que avaliam de forma quantitativa ou semiquantitativa o “grau de atividade” da artrite reumatoide, levando em conta múltiplas variáveis distintas (ex.: SDAI, CDAI, DAS 28, só pra citar os principais). Eles foram desenvolvidos com o intuito de padronizar a documentação da resposta terapêutica em estudos epidemiológicos, porém cada vez mais têm sido incorporados à prática diária dos reumatologistas, auxiliando na tomada de decisões clínicas. Todavia, foge do escopo desta apostila um detalhamento mais aprofundado desse assunto...

Por muitos anos, o tratamento da AR foi baseado numa “pirâmide terapêutica”, onde se iniciavam drogas anti-inflamatórias para controle da dor e, posteriormente, drogas imunomoduladoras e/ou imunossupressoras caso o paciente não melhorasse... **A experiência mostrou que a maioria dos indivíduos NÃO melhorava com esta conduta**, e o tempo que levava para se iniciar um tratamento mais eficaz em geral era longo o bastante para o surgimento de danos articulares irreversíveis!

LEMBRE-SE: Cerca de 80% do dano da articular da artrite reumatoide ocorre nos dois primeiros anos de doença.

Desse modo, a abordagem moderna, visando a remissão da doença, estabelece como dogmas os seguintes conceitos: (1) o tratamento deve ser “precoce” e “agressivo”; (2) deve ser rea-

validado a intervalos curtos (ex.: a cada 3-5 semanas), reajustando as medicações conforme necessário; (3) deve ser individualizado, buscando a melhor resposta para determinado paciente com o menor custo e toxicidade... Por *precoce* queremos dizer: início logo após o diagnóstico. E por *agressivo* queremos dizer: uma DARMD sempre deve ser utilizada (DARMD = Droga Antirreumática Modificadora de Doença). É válido citar que na maioria das vezes acabam-se associando dois ou mais DARMDs... Devido a tais peculiaridades, recomenda-se que o tratamento SEMPRE seja conduzido por um reumatologista! A atual taxa de sucesso (indução de *remissão da doença*) gira em torno de **40-50%**.

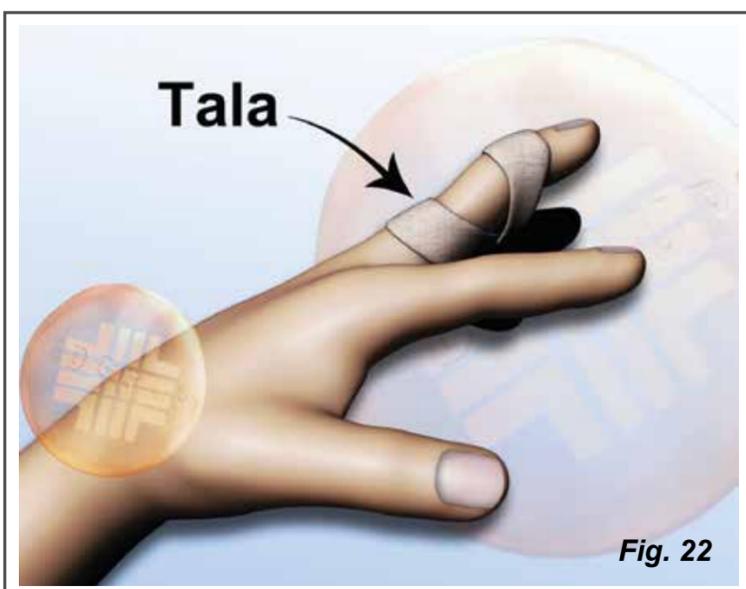
QUADRO DE CONCEITOS IV

O tratamento da artrite reumatoide deve ser iniciado logo após o diagnóstico, e desde o início deve incluir uma DARMD (sendo o **metotrexate** a droga de primeira escolha). O paciente deve ser reavaliado com frequência, e o esquema medicamentoso deve ser modificado conforme a necessidade (em geral, acabam se associando dois ou mais DARMDs). O objetivo é a remissão da doença, o que se consegue em 40-50% dos casos. No restante, a doença deve ser colocada no menor grau de atividade possível!

2- MEDIDAS GERAIS

O paciente e seus familiares devem ser esclarecidos sobre a natureza crônica e incapacitante da doença. Um *acompanhamento multidisciplinar* é recomendável, sendo a avaliação psicológica extremamente importante devido à presença frequente de comorbidades psiquiátricas.

O *repouso articular* representa uma medida terapêutica essencial durante os surtos agudos da doença! Nesse contexto, pode ser necessário o uso de *talas* para manter a articulação em posição de menor estresse e evitar deformidades (**FIGURA 22**).



O uso preventivo de *colar cervical* é de grande importância nos pacientes com indícios de subluxação atlantoaxial, e deve ser indicado, principalmente, durante viagens de automóvel, ônibus ou metrô (desacelerações bruscas podem resultar em lesão raquimedular).

A *fisioterapia* é muito importante, e se baseia na realização de exercícios isométricos e dinâmicos (para fortalecer a musculatura periarticular), além de exercícios de relaxamento, para manter o condicionamento físico, a postura corporal e o arco de movimento das articulações.

Todos os portadores de AR devem receber as *vacinas antipneumocócica* (a cada cinco anos) e *anti-influenza* (anualmente). Pacientes candidatos à terapia com drogas hepatotóxicas também devem ser vacinados contra a *hepatite B*.

3- TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

3.1 - AINEs (maiores detalhes no capítulo 3)

Apesar de não alterarem o curso da doença (não evitam o surgimento de erosões ósseas), os AINEs são drogas adjuvantes no tratamento sintomático da AR, promovendo analgesia e desinflamação imediata do tecido osteoarticular. Seu uso a longo prazo deve ser evitado, devido à grande probabilidade de efeitos colaterais potencialmente graves (ex.: gastro e nefrotoxicidade, além de aumento no risco cardiovascular).

3.2 - Glicocorticoides (maiores detalhes no capítulo 3)

Glicocorticoides em doses “baixas” a “intermediárias” (prednisona $\leq 7,5$ mg/dia, ou $> 7,5$ e ≤ 30 mg/dia, respectivamente) fornecem rápido alívio sintomático na maioria dos pacientes, sendo considerados úteis como “ponte” até o início de ação das DARMDs (o que leva de semanas a meses). Também são úteis, por curtos períodos, para o controle dos surtos agudos de atividade da doença (os chamados *flares*) em pacientes que já vinham em uso de uma DARMD. *Atualmente sabemos que, a longo prazo, essas doses de glicocorticoides também são capazes de retardar a progressão das erosões ósseas!* No entanto, assim como acontece com os AINEs, seu uso prolongado deve ser evitado, pois a ocorrência de efeitos colaterais é essencialmente inevitável. Infelizmente, alguns doentes (não respondedores às DARMDs) de fato necessitam manter doses baixas de prednisona como parte essencial de seu esquema terapêutico...

No caso de manifestações sistêmicas graves, com risco iminente de morte (ex.: vasculite necrosante), a *pulsoterapia* com altas doses de metilprednisolona torna-se necessária. Esta abordagem consegue melhorar os sintomas enquanto as DARMDs são iniciadas ou têm suas doses otimizadas.

Injeções intra-articulares de glicocorticoides “de depósito” (ex.: triancinolona) são indicadas nos casos de artrite limitada a poucas articulações (ex.: persistência de atividade inflamatória em apenas um joelho). Contudo, é importante salientar a necessidade de se descartar *artrite séptica* antes de ministrar corticoides por esta via...



Estude as principais orientações para o emprego de Glicocorticoides (GC) na AR:

- (1) Evitar o uso de GC sem o uso de uma DARMD.
- (2) A doença articular raramente necessita de uma dose ≥ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente.
- (3) Tentar utilizar a menor dose possível.
- (4) Usar a terapia como “ponte” até que as DARMD iniciem seus efeitos.
- (5) Profilaxia da osteoporose (se doses ≥ 5 mg/dia de prednisona ou equivalente, por ≥ 3 meses, fazer bisfosfonado + cálcio + vitamina D).

3.3 - DARMDs Convencionais

O grupo das DARMDs “convencionais” inclui substâncias quimicamente distintas, que apresentam em comum a propriedade de atrasar ou evitar a progressão das lesões estruturais induzidas pela AR... Diversas drogas fazem parte deste grupo, porém, a DARMD de primeira escolha é o *Metotrexate* (MTX).

As DARMDs convencionais possuem efeitos anti-inflamatórios e analgésicos diretos mínimos, e demoram de **6 a 12 semanas** para alcançar seu benefício terapêutico, justificando o uso concomitante de AINEs ou glicocorticoides para alívio imediato dos sintomas. A melhora clínica com essas drogas, observada em até 2/3 dos pacientes, geralmente se acompanha de melhora sorológica e radiológica.

MEMORIZAR DARMDs convencionais utilizadas na terapêutica da AR

Metotrexate (1ª escolha).

Leflunomida.

Cloroquina e Hidroxicloroquina.

Sulfassalazina.

DARMDs pouco utilizadas nos dias de hoje: (maior toxicidade e eficácia inconsistente nos estudos).

Sais de ouro, D-penicilamina e minociclina.

A ausência de resposta, ou o desenvolvimento de toxicidade a uma determinada DARMD, não contraindicam a classe como um todo. Em tais casos, ainda é possível obter sucesso terapêutico simplesmente trocando uma DARMD por outra... Até o momento, não há como prever a resposta clínica a determinada droga!

3.3.1 – Metotrexate (*Hytas*®)

Como vimos, o MTX é a *DARMD de primeira escolha no tratamento da AR*, devido a sua comprovada eficácia e segurança, além de um início de ação relativamente mais rápido que o das demais DARMDs. Seu mecanismo farmacológico é a inibição da enzima **diidrofolato redutase**, o que interfere no metabolismo de purinas e pirimidinas nas células do sistema imune. A

maneira pela qual este fenômeno se traduz em redução da atividade da AR, no entanto, ainda não foi completamente esclarecida.

Outras vantagens do MTX incluem seu baixo custo, possibilidade de escalonamento da dose e associação com qualquer outra DARMD, tanto “convencional” quanto “biológica” (ver adiante) – desse modo, o MTX é considerado a droga “âncora” nos esquemas de associação!!!

Seus principais efeitos adversos são: estomatite (mucosite), intolerância gastrointestinal, hepatotoxicidade (incluindo fibrose hepática), nefrotoxicidade (em altas doses), pneumonite por hipersensibilidade e mielotoxicidade. O risco de infecções, particularmente *herpes-zóster*, está aumentado em usuários de MTX. A suplementação com **ácido fólico** (1 mg/dia ou 5 mg/sem) ou **ácido folínico** (2 mg/sem) reduz a toxicidade do MTX, sem interferir, aparentemente, em sua eficácia! O MTX é contraindicado na gravidez (teratogênico), sendo que mulheres em idade fértil devem utilizar um método anticoncepcional seguro.

Antes de se iniciar o tratamento é recomendável pesquisar a existência de infecção crônica por HBV e HCV, além de se avaliar função renal, hemograma e hepatograma, e realizar um RX de tórax (exames que servirão de “base” para comparações futuras). Hemograma, hepatograma e função renal devem ser monitorados a cada 2-3 meses. Uma elevação persistente das aminotransferases, ou hipoalbuminemia, demanda a realização de biópsia hepática para avaliar a presença de fibrose hepática induzida por MTX.

A dose inicial é de **7,5 mg por semana** (via oral), com incrementos semanais de **2,5 mg**, caso não haja resposta após quatro semanas. A dose máxima é de **25 mg por semana**, sendo que em doses elevadas o MTX pode ser ministrado por via SC ou IM, a fim de se reduzir a toxicidade gastrointestinal.

3.3.2 – Leflunomida (*Arava*®)

A leflunomida é um inibidor da síntese de pirimidinas, exercendo um efeito imunomodulatório ainda pouco compreendido sobre as células do sistema imune. *Sua eficácia e início de ação parecem semelhantes aos do metotrexate*, sendo capaz de retardar a progressão radiológica da doença, melhorando os sintomas e a capacidade funcional do paciente. Pode ser indicada como monoterapia ou em esquemas de associação, na dose de **10-20 mg/dia** (via oral). Apesar de um perfil igualmente favorável, a literatura preconiza o MTX como droga de primeira escolha...

A diarreia é seu principal efeito colateral, mas o uso de leflunomida também pode causar alopecia, leucopenia, hepatotoxicidade, HAS e neuropatia periférica. Assim como no caso do MTX, antes de se iniciar o tratamento é recomendável avaliar a presença de infecção por HBV e HCV, além de solicitar hemograma,

hepatograma e função renal. O monitoramento laboratorial também é feito a cada 2-3 meses. Devido a sua longa meia-vida e potencial teratogênico, é contraindicada durante a gestação, sendo que mulheres que desejem engravidar devem ter os níveis séricos de leflunomida dosados antes da concepção, mesmo que a droga tenha sido suspensa há alguns anos... A **colestiramina** pode ser útil na remoção da leflunomida do organismo!

3.3.3 – Cloroquina e Hidroxicloroquina

Estes antimaláricos possuem efeito imunomodulatório, porém, o mecanismo de ação é largamente desconhecido. Em monoterapia, sua eficácia é inferior a do MTX e da leflunomida, mas, devido a sua menor toxicidade e boa tolerabilidade, muitos autores consideram que pacientes com AR “leve” e “precoce” podem iniciar o tratamento com antimaláricos em monoterapia!

O paraefeito mais grave é a **toxicidade retiniana**, uma complicação dose-dependente que tende a ser menos frequente com a *hidroxicloroquina* (que por isso é o antimalárico de escolha). Deve-se realizar uma avaliação oftalmológica basal antes de iniciar o tratamento, repetindo-a, daí em diante, de 6/6 meses ou anualmente. Alterações retinianas iniciais podem ser revertidas após a suspensão da droga... Outros efeitos colaterais comuns são: intolerância gastrointestinal e hiperpigmentação cutânea. As doses são: 200-400 mg/dia para hidroxicloroquina e 250 mg/dia para a cloroquina.

Hoje sabemos que os antimaláricos, na realidade, NÃO reduzem a progressão das erosões ósseas. Logo, apesar de ainda serem classificados dentro deste grupo, não representam DARMDs verdadeiras! Como vimos a *hidroxicloroquina* atualmente é empregada em monoterapia somente nos casos de AR leve e precoce, ou então como terceira droga no esquema de associação “MTX + hidroxicloroquina + sulfassalazina”, que representa uma das opções para os casos refratários ao MTX isolado.

3.3.4 – Sulfassalazina (Azulfina®)

Trata-se de um composto formado pela associação de *sulfapiridina* + *ácido 5-aminossalicílico* (5-ASA). Apenas 10-20% da droga é absorvida intacta pela mucosa intestinal, sendo o restante metabolizado por bactérias colônicas, liberando sulfapiridina e 5-ASA isolados... Este último parece ser o princípio ativo no tratamento da colite ulcerativa (ação tópica). Por outro lado, acredita-se que a sulfapiridina (ou a própria sulfassalazina intacta) seja a substância ativa na AR! O mecanismo de ação é desconhecido... A dose vai de **0,5-3 g/dia** (divida em duas tomadas), pela via oral. A sulfassalazina é utilizada em combinação a outras DARMDs, como no esquema que associa MTX + hidroxicloroquina + sulfassalazina, em pacientes refratários ao MTX isolado.

Os efeitos adversos mais comuns são: hipersensibilidade à sulfa, cefaleia e intolerância

gastrointestinal. **Granulocitopenia** (com aumento no risco de infecções bacterianas) e **anemia hemolítica** (em portadores de deficiência de G6PD) são paraefeitos raros e graves. Antes de iniciar o tratamento recomenda-se pesquisar deficiência de G6PD, bem como realizar hemograma e hepatograma de base. O hemograma deve ser monitorado a cada 2-4 semanas, nos primeiros três meses de tratamento, devendo ser revisto a cada três meses daí em diante.

Ao contrário do que tem sido constatado em relação aos antimaláricos, a sulfassalazina é sim uma DARMD verdadeira, pois comprovadamente reduz a progressão radiográfica das erosões ósseas associadas à AR.

3.3.5 – DARMDs menos utilizadas na atualidade

Sais de Ouro. O ouro oxidado, ligado ao radical sulfidril, exerce efeito imunomodulador. O mecanismo de ação é desconhecido, mas acredita-se que sais como o aurotiomalato se liguem ao DNA, inibindo a transcrição de genes relacionados à resposta imune... As formas injetáveis são o *aurotiomalato* e a *aurotioglucose*. A dose é de 10-50 mg IM 1x/semana, até completar a dose cumulativa de 1 g (geralmente em seis meses). O sal de ouro oral é o *auranofin*, na dose de 3 mg VO 12/12 h. O benefício terapêutico é lento, demorando entre 3-6 meses. Os principais efeitos adversos são: intolerância gastrointestinal, dermatite, glomerulopatia (membranosa) e mielotoxicidade.

D-penicilamina. Trata-se de um quelante de metais com ação imunomoduladora por mecanismos desconhecidos. Já foi a segunda droga mais utilizada no tratamento da AR, mas, nos dias de hoje, só é utilizada, basicamente, na doença de Wilson. Sua dose para AR varia de 250 a 750 mg/dia VO. É bastante teratogênica e contraindicada na gestação.

Minociclina. Evidências inconsistentes mostram que a dose de 100 mg 2x/dia pode ser efetiva no tratamento da AR, principalmente em fases iniciais da doença. Pode levar à hiperpigmentação cutânea se usada por longos períodos (> 2 anos).

3.4 - DARMDs Biológicas

A melhor compreensão da rede de citocinas envolvida no processo patogênico da artrite reumatoide permitiu o desenvolvimento de uma classe de fármacos que *revolucionou* o tratamento dessa doença na última década: as DARMDs “biológicas”, proteínas recombinantes (sintetizadas por engenharia genética), capazes de neutralizar citocinas solúveis específicas ou seus receptores...

Os agentes anti-TNF-alfa foram os primeiros biológicos aprovados para uso clínico. Atualmente, dispomos também de bloqueadores do receptor de IL-1, bloqueadores do receptor de IL-6, análogos do CTLA-4 (inibidor de linfó-

citó T) e neutralizadores do CD 20 (marcador de superfície de linfócitos B). Vamos ver agora os principais conceitos acerca de cada uma dessas medicações.

3.4.1 – Agentes anti-TNF-alfa

Existem cinco drogas nesta classe. Três são anticorpos monoclonais que neutralizam o TNF-alfa circulante:

1. **Infliximab** (*Remicade*®) – imunoglobulina “quimérica” (subunidades humanas e de ratos);
2. **Adalimumab** (*Humira*®) – imunoglobulina totalmente humanizada;
3. **Golimumab** (*Simponi*®) – imunoglobulina totalmente humanizada.

O **Certolizumab pegol** (*Cimzia*®) é composto por fragmentos Fab isolados (porção dos anticorpos que se liga aos antígenos), derivados de imunoglobulinas monoclonais humanizadas, que também neutralizam o TNF-alfa circulante. Esses fragmentos são *peguilados*, isto é, submetidos a um processo de polimerização artificial (através de ligação ao PEG, ou polietilenoglicol). Já o **Etanercept** (*Enbrel*®) é uma “proteína de fusão” formada pela ligação covalente entre o receptor de TNF-alfa e a porção Fc das IgG (Fc = *fração constante*, aquela reconhecida por células fagocíticas do sistema reticuloendotelial). Este último fármaco também neutraliza o TNF-alfa solúvel, aumentando seu *clearance* da circulação.

Todos os agentes anti-TNF-alfa são eficazes em controlar os sinais e sintomas de inflamação articular, e comprovadamente reduzem a progressão radiográfica da doença, melhorando a funcionalidade e a qualidade de vida do paciente. Podem ser usados em monoterapia (ex.: intolerância às DARMDs convencionais), mas seu emprego preferencial é nos esquemas de associação (ex.: MTX + agente anti-TNF-alfa). *Idealmente, sempre que possível seu acréscimo ao MTX deveria ser o próximo passo quando da falência ao tratamento com MTX isolado...*

O grande efeito adverso dos agentes anti-TNF-alfa é o surgimento de infecções oportunistas, com destaque para **infecções fúngicas invasivas** e, principalmente, **reativação da tuberculose latente**. Em vista desta última possibilidade, é mandatório submeter o paciente à *prova tuberculínica* (antigo “PPD”) antes de começar o tratamento. Diante de uma **PT > 5 mm** devemos: (1) investigar a presença de TB “ativa”; (2) tratar a TB ativa se for o caso; (3) em pacientes sem indícios de TB ativa, tratar a ILTB (*Infecção Latente por Tuberculose*) com isoniazida por seis meses... Outro efeito colateral clássico é a indução de **anticorpos anti-DNA**, o que raramente se associa ao surgimento de *lúpus eritematoso sistêmico*.

Jamais devemos associar dois agentes anti-TNF-alfa ao mesmo tempo! O risco de infecções fulminantes é extremamente elevado com esta conduta. De um modo geral, pelo mesmo motivo, também não devemos associar outras DARMDs biológicas em pacientes que já estejam em uso de um agente anti-TNF-alfa.

3.4.2 – Bloqueadores do receptor de IL-1

A substância dentro deste grupo aprovada para uso clínico se chama **Anakinra** (*Kineret*). Trata-se da forma recombinante de um antagonista natural do receptor de IL-1... Atualmente, seu emprego no tratamento da AR foi bastante reduzido, tendo em vista que estudos randomizados demonstraram benefício terapêutico na melhor das hipóteses *modesto*, e nitidamente inferior ao dos agentes anti-TNF-alfa! Contudo, existem certas doenças autoimunes em que a IL-1 parece ser a principal citocina patogênica e, nestas entidades, o anakinra é uma droga bastante eficaz... Citamos como exemplo: *doença inflamatória multissistêmica neonatal, síndrome de Muckle-Wells, urticária familiar “fria” e doença de Still*. Antes de prescrever anakinra, também devemos realizar a prova tuberculínica.

3.4.3 – Bloqueadores do receptor de IL-6

O **Tocilizumab** (*Actemra*®) é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao receptor de IL-6, bloqueando-o. Assim como o TNF-alfa, a IL-6 parece ser particularmente importante no processo patológico da AR... Pode ser usado tanto em monoterapia (ex.: intolerância às DARMDs convencionais e aos agentes anti-TNF-alfa) como em esquemas de associação (ex.: MTX + tocilizumab). Seus principais efeitos adversos são: aumento no risco de infecções, neutropenia, trombocitopenia e aumento do LDL colesterol. Antes de prescrever tocilizumab, também devemos realizar a prova tuberculínica.

3.4.4 – Análogos do CTLA-4

O **Abatacept** (*Orencia*®) é uma “proteína de fusão” formada pela ligação covalente entre uma parte do CTLA-4 (inibidor de linfócitos T) e uma parte da molécula de IgG... Na resposta imune normal, o CD28 encontrado na superfície de linfócitos T se liga às moléculas CD80 e CD86, encontradas na superfície de células apresentadoras de antígenos. Esta ligação promove uma coestimulação recíproca entre linfócitos T e células apresentadoras de antígenos. O CTLA-4, uma molécula naturalmente expressa na superfície de *linfócitos T inibitórios*, mimetiza o CD28 e neutraliza o CD80 e o CD 86, modulando o processo de estimulação recíproca entre o linfócito T e a célula apresentadora de antígenos... Logo, o abatacept interfere nos passos iniciais da resposta imune “celular”... Foi aprovado como droga de associação ao MTX ou à leflunomida, em casos refratários à monoterapia com estes últimos. Comprovadamente reduz a atividade de doença, bem como atrasa o surgimento de erosões ósseas em portadores de AR. De um modo geral é bem tolerado, sendo seu principal efeito adverso um risco aumentado de infecções. Antes de prescrevê-lo, também devemos realizar a prova tuberculínica.

3.4.5 – Neutralizadores do CD20

O **Rituximab** (*Mabthera*®) é um anticorpo monoclonal “quimérico” que se liga a um mar-

cador de superfície encontrado especificamente em linfócitos B maduros (a molécula CD20). A ligação do rituximab ao seu alvo promove depleção de linfócitos B, o que se associa a uma redução da resposta inflamatória por mecanismos ainda pouco compreendidos... O rituximab foi aprovado como droga de associação ao MTX em pacientes refratários à terapêutica isolada com este último, e que também não responderam a dois agentes anti-TNF-alfa (maiores detalhes adiante, em “*guidelines*”). Sabe-se que seus efeitos terapêuticos são maiores em pacientes com fator reumatoide positivo, em comparação aos “soronegativos”. Os efeitos adversos mais frequentes são reações leves/moderadas durante a infusão, mas a grande preocupação é com o risco de **leucoencefalopatia multifocal progressiva** (infecção desmielinizante do SNC causada pelo vírus JC). No entanto, o risco absoluto de LMP parece baixo nos portadores de AR de um modo geral, exceto se pacientes já foi exposto a outras drogas imunossupressoras potentes... Não se orienta a realização de prova tuberculínica antes do uso de rituximab!

3.4.6 – “Pequenas Moléculas Inibidoras”

O mais recente acréscimo ao armamentário terapêutico contra a AR consiste de pequenas moléculas de uso *oral*, que inibem vias de sinalização intracelular ativadas pela estimulação de receptores de citocinas pró-inflamatórias. Tais drogas promovem a inibição de células imunes, como os linfócitos B e T.

Um fármaco deste grupo já aprovado para a AR refratária aos biológicos padrão é o **Tofacitinib** (*Xeljanz*®), um inibidor seletivo das isoformas 1 e 3 da enzima *janus-quinase* (JAK1 e JAK3). Tais enzimas são imprescindíveis para o efeito de mediadores como IL-2, -4, -7, -9, -15 e -21, bem como IFN-gama e IL-6. Seus principais efeitos colaterais são: aumento de infecções, hepato e nefrotoxicidade, neutropenia e hipercolesterolemia.

3.5 - Imunossupressores

Desde o advento das DARMDs biológicas, imunossupressores como *azatioprina*, *ciclofosfamida*, *ciclosporina* e *clorambucil* não têm sido mais empregados no tratamento da artrite reumatoide...

4- GUIDELINES PARA O TRATAMENTO DA AR

Tanto o ACR quanto a EULAR publicaram recomendações para o tratamento da AR. Segundo essas entidades, a estratégia atual deve se pautar na duração e na gravidade dos sintomas. Por definição, considera-se como *doença precoce* aquela teve início há < 6 meses, e como *doença persistente* aquela **ainda presente após seis meses do início do tratamento**... Em relação à gravidade, a AR pode ser classificada como *leve*, *moderada* ou *grave*, valendo-se de parâmetros clínicos, laboratoriais e radiográficos. Observe a **Tabela 5**, que resume os referidos *guidelines*.

Tab. 5	Doença precoce leve	Doença precoce moderada	Doença precoce grave	Doença persistente
Características	< 6 articulações acometidas Nenhuma manifestação extra-articular VHS/PCR baixas FR/anti-CCP negativos ou positivos RX articular normal	6-20 articulações acometidas Em geral não há manifestação extra-articular VHS/PCR elevadas FR/anti-CCP positivos Alterações radiográficas iniciais (sem erosões ósseas)	> 20 articulações acometidas Presença de manifestações extra-articulares VHS/PCR elevadas FR/anti-CCP positivos Anemia de doença crônica, hipoalbuminemia RX com erosões ósseas	Sintomas > 6 meses após início da terapia, qualquer que seja a gravidade
Conduta	Iniciar com AINE + hidroxiquina ou sulfassalazina	Iniciar com AINE + MTX	Iniciar com corticoide + MTX	Ver observação (3)

Observações:

- (1) O paciente sempre deve ser reavaliado 3-5 semanas após o início do tratamento, para verificar a resposta terapêutica e a ocorrência de efeitos adversos.
- (2) A leflunomida pode ser usada no lugar do MTX em pacientes intolerantes a este último.
- (3) Na ausência de resposta ao esquema inicial, podemos lançar mão de: (A) esquema triplo, isto é, MTX + hidroxiquina + sulfassalazina; (B) MTX + leflunomida; (C) MTX ou leflunomida + biológico, com preferência pelos agentes anti-TNF.
- (4) Em pacientes que não respondem a um agente anti-TNF, recomenda-se trocar por um agente anti-TNF diferente, em vez de trocar o tipo de DARMD biológica.
- (5) Em pacientes que não respondem ao MTX/Leflunomida e a DOIS agentes anti-TNF, recomenda-se fazer MTX ou leflunomida + abatacept ou rituximab.

5- TERAPIA CIRÚRGICA

Em portadores de AR avançada, que apresentam dor articular intratável ou deformidades incapacitantes, a cirurgia pode trazer grandes benefícios... A *sinovectomia* e a *tenossinovectomia*, com ressecção de proeminências ósseas potencialmente lesivas aos tendões, são indicadas com o intuito de aliviar a dor articular intratável nas articulações do punho, cotovelo e metacarpofalangeanas. A *artrodese* (fusão articular) é indicada para corrigir a subluxação atlantoaxial grave, bem como para aliviar a dor e/ou proporcionar estabilidade em articulações como punho, metatarsofalangianas, talocrural e talocalcaneonavicular.

A sinovectomia não retarda a destruição óssea, tampouco a evolução natural da doença, embora possa fornecer alívio dos sintomas em curto prazo.

Outras abordagens são as *artroplastias totais*, através do emprego de próteses articulares (quadril, joelho, ombro e cotovelo). Tendões rompidos podem ser reconstruídos... A programação cirúrgica deve levar em conta a capacidade funcional geral do paciente, isto é, a cirurgia deve realmente permitir a execução de tarefas antes impossíveis (ex.: deambular). Caso não se tenha esta perspectiva, não há motivo para submeter o paciente ao risco desses procedimentos...

A SÍNDROME DE FELTY

A **síndrome de Felty** é classicamente definida pelo surgimento, em portadores de AR, de **esplenomegalia + neutropenia** (contagem absoluta de neutrófilos $< 2.000/\mu\text{L}$). Alguns casos também cursam com *anemia, trombocitopenia, febre, hepatomegalia e adenomegalia*. Essa síndrome costuma ocorrer em fases mais tardias da artrite reumatoide, no contexto de uma doença erosiva associada a altos títulos de fator reumatoide/anti-CCP, além de outras manifestações extra-articulares.

O risco de desenvolver Felty sempre foi estimado em torno de **1%**. No entanto, estudos recentes demonstram que a incidência desta complicação vem caindo nos últimos anos, fato provavelmente relacionado a um melhor controle da artrite reumatoide com as novas drogas disponíveis.

Infecções bacterianas recorrentes representam o principal problema clínico, com predomínio das infecções respiratórias e cutâneas causadas por patógenos habituais. O risco de infecção é diretamente proporcional ao grau de neutropenia, e a presença dos seguintes fatores aumenta ainda mais esse risco: (1) úlceras cutâneas; (2) uso de glicocorticoides; e (3) altos índices de atividade da doença.

SAIBA MAIS...

Apesar de a descrição original de Felty consistir numa “tríade” (AR + neutropenia + esplenomegalia) hoje sabemos que a **ESPLENOMEGALIA** pode estar ausente em até **10%** dos casos! Num paciente com AR de longa data, associada a altos títulos de FR/anti-CCP, que apresenta múltiplas manifestações extra-articulares, e que cursa com neutropenia persistente associada a infecções bacterianas de repetição, o diagnóstico de síndrome de Felty deve ser considerado independentemente do tamanho do baço...

Acredita-se que o mecanismo da **neutropenia** seja multifatorial, envolvendo um ou mais dos seguintes fatores:

- (1) Fagocitose (no baço) de neutrófilos *opsonizados* por anticorpos antineutrófilo.
- (2) Aumento da adesão de neutrófilos à parede vascular (fenômeno da “marginação”).
- (3) *Parada de maturação* da série granulocítica na medula óssea.
- (4) Ação de linfócitos citotóxicos na medula óssea, destruindo os neutrófilos recém-formados.
- (5) Autoanticorpos contra o GM-CSF (fator de crescimento de granulócitos/macrófagos).

O **esfregaço de sangue periférico** é essencial na suspeita de Felty: alguns pacientes apresentam predomínio de linfócitos granulares e de tamanho aumentado, tendo como “pano de fundo” uma ausência quase total de neutrófilos... Esta condição é conhecida como *síndrome dos grandes linfócitos granulares* e se acredita que seja uma variante da leucemia de células T. No contexto da AR ela possui prognóstico razoável, e pode responder à terapia com metotrexate.

O tratamento da sd. de Felty consiste na administração de DARMD, com o objetivo de melhorar a neutropenia. A droga de escolha é o **metotrexate**. Em caso de refratariedade a segunda escolha recai sobre os glicocorticoides, devendo-se ter o cuidado de não administrar tais drogas na vigência de franca infecção... Os **sais de ouro** são citados como especificamente úteis na síndrome de Felty, porém, são inferiores ao MTX no tratamento da AR, e podem causar mielotoxicidade. Se houver refratariedade medicamentosa e história de infecções recorrentes, está indicada a **esplenectomia**. Os análogos do GM-CSF (ex.: *granulokine*) são reservados para as bacteremias refratárias ou ameaçadoras à vida, bem como no preparo pré-operatório antes da esplenectomia.

ARTRITE “IDIOPÁTICA” JUVENIL



Fig. 23: Artrite idiopática juvenil, forma oligoarticular. Observe a presença de artrite (derrame sinovial) no joelho esquerdo.

além de ser uma das principais doenças crônicas em pediatria...

CLASSIFICAÇÃO

Antigamente a literatura se referia à AIJ como *Artrite Reumatoide Juvenil* (ARJ), pois o primeiro sistema de classificação proposto pelo ACR (*American College of Rheumatology*) considerava um pequeno número de subtipos clínicos (teoricamente semelhantes à AR do adulto), excluindo as outras formas de “Artrite Juvenil” que, por suas peculiaridades clínico-laboratoriais, não poderiam ser enquadradas no conceito de “Artrite Reumatoide”.

No entanto, a denominação “ARJ” vem sendo abandonada nos dias de hoje... Os motivos são fáceis de entender: (1) a maioria dos casos de artrite idiopática crônica em crianças não possui semelhanças com a artrite reumatoide do adulto, logo, o termo “ARJ” não reflete o dia a dia do reumatologista pediátrico; (2) não há correlação etiopatogênica confirmada entre a maioria dos casos de AIJ e a AR... Dito de outro modo, apesar de alguns padrões de AIJ até “lembrarem” a AR do adulto, no geral tratam-se de doenças diferentes, daí a necessidade de nomenclaturas distintas!

Analise as **Tabelas 6 e 7** e entenda mais a fundo este conceito... Perceba que o ACR *excluiu* algumas formas de “artrite crônica juvenil” de seus critérios de classificação! Já o sistema proposto pela ILAR (*International League of Associations for Rheumatology*) – que, diga-se de passagem, agora é o mais utilizado – engloba no conceito de “AIJ” diversas formas de artrite crônica da infância, sendo, por conseguinte, muito mais abrangente e útil do que o sistema anterior. Conforme já explicamos, o que todas essas entidades têm em comum é o fato de a artrite crônica idiopática ser uma manifestação essencial para o diagnóstico...

INTRODUÇÃO

O termo *Artrite Idiopática Juvenil* (AIJ) se refere a um grupo heterogêneo de doenças características da infância que têm a **artrite crônica** (aquela com duração ≥ 6 semanas) como manifestação essencial. A exata etiopatogenia das diferentes formas de AIJ é desconhecida, porém, múltiplas linhas de evidência corroboram a noção de que a gênese de todas elas necessita da interação entre fatores de predisposição genética (ex.: certos alelos do HLA) e fatores ambientais desencadeantes (ex.: certas infecções virais e bacterianas). Cumpre ressaltar que a AIJ, enquanto grupo, representa a *doença reumática mais comum da infância*,

Tab. 6

Critérios de Classificação da Artrite Reumatoide Juvenil – ACR (1977)

1. Idade < 16 anos
2. Artrite em uma ou mais articulações
3. Duração ≥ 6 semanas
4. Exclusão de outras formas específicas de Artrite Crônica Juvenil

SUBCLASSIFICAÇÃO QUANTO AO MODO DE APRESENTAÇÃO:

- *Oligoarticular*: até quatro articulações acometidas
- *Poliarticular*: cinco ou mais articulações acometidas
- *Sistêmica* (doença de Still): artrite em um número variável de articulações + febre + rash

Tab. 7 Critérios de Classificação da Artrite Idiopática Juvenil – ILAR (1997)

TIPO	DEFINIÇÃO	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
Início Sistêmico	Artrite em uma ou mais articulações + febre > 2 semanas (com pelo menos três dias consecutivos) + 1 ou mais dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • Rash <i>evanescente</i> • <i>Linfadenopatia generalizada</i> • <i>Hepatomegalia, esplenomegalia ou ambos</i> • <i>Serosite</i> 	A. Psoríase no paciente ou parente de 1º grau. B. Menino HLA-B27+ que inicia artrite após o 6º ano de vida. C. Parente de 1º grau com história de: espondilite anquilosante, artrite relacionada à entesite, doença inflamatória intestinal com sacroileíte, síndrome de Reiter ou uveíte anterior aguda. D. Fator reumatoide (IgM) positivo em duas ocasiões distintas com pelo menos três meses de intervalo.
Oligoarticular	Artrite em 1-4 articulações nos primeiros seis meses. Pode ser subdividida em: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Oligoarticular "persistente"</i>: mantém acometimento de 1-4 articulações. • <i>Oligoarticular "estendida"</i>: acomete cinco ou mais articulações após seis meses. 	A, B, C, D + E. Presença de AIJ de início sistêmico no paciente.
Poliarticular FR negativo	Artrite em cinco ou mais articulações nos primeiros seis meses, com FR negativo.	A, B, C, D e E
Poliarticular FR positivo	Artrite em cinco ou mais articulações nos primeiros seis meses, com FR positivo.	A, B, C e E
Artrite psoriásica	Artrite + psoríase, ou artrite + dois dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • Dactilite ("dedo em salsicha") • <i>Pitting</i> ungueal e onicólise • Psoríase em parente de 1º grau 	B, C, D e E
Artrite Relacionada à Entesite	Artrite + entesite, ou artrite (ou entesite) + dois dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • Lombalgia de padrão "inflamatório". • HLA-B27 positivo. • Início da artrite em menino após o 6º ano de vida. • Uveíte anterior aguda. • Parente de 1º grau com história de: espondilite anquilosante, artrite relacionada à entesite, doença inflamatória intestinal com sacroileíte, síndrome de Reiter ou uveíte anterior aguda. 	A, D e E
Artrite Indiferenciada	Artrite que não preenche nenhum dos critérios acima, ou preenche dois ou mais critérios.	-

FR = Fator Reumatoide.

Assista agora ao vídeo disponível na área restrita de nosso site... Ele facilitará ainda mais a memorização dos principais conceitos desta forma de lesão reumática.



ma-se que surjam entre 0,8 a 22,6 casos/100 mil crianças-ano, com uma prevalência entre 7 a 401 casos/100 mil crianças, dependendo da região!!! Nos EUA, atualmente existem cerca de 100.000 pacientes com diagnóstico de AIJ.

EPIDEMIOLOGIA

A ocorrência de AIJ é amplamente variável conforme a região geográfica, o que é atribuído não só a fatores ambientais e populacionais (*background* genético), mas também à utilização de diferentes critérios de classificação e diagnóstico... Só pra você ter uma ideia, esti-

A forma mais comum de AIJ é a **oligoarticular** (50-60% de todos os casos), seguida pela poliarticular (30-35%) e depois pela forma de início sistêmico (10-20%). Nas formas oligo e poliarticular, observa-se um predomínio do sexo feminino (3:1 e 5:1, respectivamente), mas na forma de início sistêmico não há preferência por sexo! Descreve-se um pico de maior incidência por volta de 2-4 anos de vida

para a forma oligoarticular. Na poliarticular, há dois picos etários: 2-4 anos e 10-14 anos. A forma de início sistêmico tem distribuição homogênea ao longo do tempo, sem apresentar “picos” de maior incidência em qualquer faixa etária específica.

ETIOPATOGENESE

Acredita-se que as diferentes formas de AIJ resultem da interação entre diferentes genes de suscetibilidade com múltiplas exposições ambientais. Por exemplo: alelos do HLA (*Antígeno Leucocitário Humano*), como HLA-DR8 (oligoarticular), HLA-DR4 (poliarticular) e HLA-B27 (artrite associada à entesite) aumentam o risco de desenvolver AIJ! Esse risco parece se concretizar com mais frequência quando esses indivíduos são expostos a “gatilhos” ambientais como a infecção por *Parvovirus B19*, *Epstein-Barr*, rubéola, *Borrelia burgdorferi* e *Mycoplasma pneumoniae*. Outros genes não HLA também parecem estar envolvidos... Mutações no TNF-alfa, Fator Inibidor de Macrófagos (MIF), IL-6 e IL-1 alfa, entre outros, associam-se igualmente a uma maior suscetibilidade.

A principal teoria fisiopatogênica afirma que ocorre uma exacerbação da resposta de linfócitos T, levando à hipersecreção de citocinas de padrão Th1 (ex.: TNF-alfa, IL-1, IL-6), o que ativa tanto o braço celular quanto o braço humoral da imunidade. Desse modo, linfócitos T hiperativados infiltram as articulações, produzindo uma sinovite crônica marcada por hiperemia, edema, e proliferação vilosa progressiva, podendo culminar na formação de *pannus* e artrite destrutiva (erosão da cartilagem e osso subjacente). Linfócitos B também são recrutados, podendo levar à formação de imunocomplexos e consumo do complemento. Em suma, seja qual for a exata fisiopatologia, trata-se sem dúvida de uma doença de natureza claramente “autoimune”.

SAIBA MAIS...

Fisiopatogênese da doença de Still

A doença de Still (AIJ de início sistêmico) difere das demais formas de AIJ na medida em que é uma doença muito mais “autoinflamatória” do que “autoimune”. Em certos aspectos ela lembra, inclusive, a *Febre Familiar do Mediterrâneo* (que será estudada no volume 2)... O evento fisiopatológico básico é a **hiperativação das células da imunidade inata** (ex.: macrófagos e monócitos), e não dos linfócitos T (imunidade adaptativa). Há uma hipersecreção de citocinas pró-inflamatórias exatamente como nas outras formas de AIJ, porém, há também um padrão característico de hipersecreção de proteínas fagocitárias, como a **proteína S-100**. Essa seria uma explicação plausível para o fato de a doença responder tão bem à nova classe das drogas anti-interleucina, como o bloqueador do receptor de IL-1 (*Anakinra*). Sabemos que as interleucinas constituem a base da resposta imune inata...

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A presença de *artrite* é obrigatória para o diagnóstico de qualquer forma de AIJ! Nesse sentido, define-se artrite como:

1. Derrame sinovial (aumento de volume intra-articular) ou
2. Presença de pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas:
 - Dor à mobilização articular
 - Limitação ao arco de movimento
 - Aumento da temperatura local
 - Eritema articular

Um dado curioso é que, em crianças, a artrite crônica de grandes articulações como o joelho inicialmente pode acelerar o crescimento linear do osso, gerando **assimetria no tamanho dos membros**! Isso acontece devido ao efeito vasodilatador das citocinas pró-inflamatórias liberadas nas proximidades da placa de crescimento, o que aumenta o aporte sanguíneo local... Todavia, é importante compreender que a persistência do processo inflamatório acaba estimulando o *fechamento prematuro* da placa de crescimento e, após alguns anos, o osso fica menor do que o normal para a faixa etária!!! Diferenças de tamanho > 1 cm desequilibram a marcha do paciente e já podem sobrecarregar a articulação do quadril, levando à *osteoartrose acelerada*. Outra complicação é o surgimento de *cifoescoliose adquirida*, o que é típico dos casos com assimetrias muito acentuadas... Observe novamente a **FIGURA 23**. Perceba a nítida assimetria entre os membros inferiores desse paciente.

De um modo geral as articulações acometidas encontram-se edemaciadas, dolorosas e quentes, com restrição ao movimento e rigidez matinal. O eritema articular é incomum, pelo menos no início do quadro (quando presente devemos suspeitar de artrite séptica ou artropatia por cristais). Mesmo nas formas oligoarticulares, são comuns as queixas de *fadiga* e *sono de má qualidade*.

1- FORMA OLIGOARTICULAR

Cursa com artrite em 1-4 articulações nos primeiros seis meses de doença, em geral afetando grandes juntas dos membros inferiores (joelhos e tornozelos). Artrite isolada em membros superiores não é esperada, assim como artrite em quadril... Se após seis meses mais de quatro articulações forem acometidas, o quadro passa a se chamar “oligoartrite estendida”, o que indica pior prognóstico. Caso contrário, teremos uma “oligoartrite persistente”, cujo prognóstico em geral é bom (a maioria entra em remissão espontânea ou em resposta ao tratamento).

É importante ressaltar que cerca de **20%** dos portadores de AIJ oligoarticular evoluem com *uveíte anterior (iridociclite) crônica*, uma complicação oftalmológica que pode resultar em cegueira. *A atividade da uveíte anterior*

NÃO acompanha a atividade da artrite... O quadro é mais comum em MENINAS, especialmente naquelas cuja AIJ SE INICIA ANTES DOS SEIS ANOS DE IDADE e que apresentam FAN POSITIVO (*FAN = Fator Antinuclear*). Logo, é mandatório dosar o FAN e realizar exame oftalmológico com lâmpada de fenda em todos os pacientes, mesmo na ausência de sintomas (uveíte avançada se manifesta como dor ocular e diminuição da acuidade visual, mas nas fases iniciais o paciente pode ser absolutamente assintomático do ponto de vista oftalmológico)!

Outras formas de AIJ também acarretam risco de uveíte anterior. No entanto, curiosamente esse risco é menor do que na AIJ oligoarticular... Estude atentamente a **Tabela 8**, que mostra a periodicidade com que o acompanhamento oftalmológico deve ser feito, em função do risco individual de cada paciente.

2- FORMA POLIARTICULAR

Cursa com artrite em cinco ou mais articulações, em geral afetando membros superiores e inferiores ao mesmo tempo. O acometimento das temporomandibulares e coxofemorais não é incomum, gerando micrognatia e dor no quadril, respectivamente. Também pode haver

artrite na coluna cervical, com risco de subluxação atlantoaxial e todas as suas consequências (ex.: tetraplegia). Esses pacientes podem apresentar *Fator Reumatoide* positivo, o que se associa a um quadro clínico muito semelhante ao da artrite reumatoide do adulto (isto é, poliartrite simétrica de grandes e pequenas articulações dos membros, envolvendo mãos e punhos). Assim como na AR, podem aparecer **nódulos reumatoides** no subcutâneo de regiões extensoras (ex.: cotovelos). Tal achado, vale dizer, se associa à presença de altos títulos de FR e pior prognóstico (maior probabilidade de artrite erosiva incapacitante).

3- FORMA SISTÊMICA (DOENÇA DE STILL)

Cursa com artrite em um número variável de articulações, sendo em geral uma poliartrite destrutiva que afeta membros superiores e inferiores, além das temporomandibulares, coxofemorais e coluna cervical (ou seja, ocorre tipicamente uma poliartrite grave). *Não obstante, para confirmar seu diagnóstico basta ter artrite em pelo menos uma articulação...* Além de **artrite** em pelo menos uma articulação, é preciso ter também **febre** e **acometimento visceral proeminente** para receber o diagnóstico de AIJ de início sistêmico (ver **Tabelas 6 e 7**).

Tab. 8 Periodicidade de Acompanhamento Oftalmológico na AIJ em Função do Risco de Uveíte Anterior

PADRÃO DE AIJ	FAN	IDADE DE INÍCIO (ANOS)	DURAÇÃO (ANOS)	EXAMINAR A CADA...
Oligo ou poliarticular	+	≤ 6	≤ 4	3 meses
	+	≤ 6	> 4	6 meses
	+	≤ 6	> 7	12 meses
	+	> 6	≤ 4	6 meses
	+	> 6	> 4	12 meses
	-	≤ 6	≤ 4	6 meses
	-	≤ 6	> 4	12 meses
	-	> 6	NA	12 meses
Sistêmica	NA	NA	NA	12 meses

NA = "Não se Aplica".

SAIBA MAIS...

Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM)

A SAM é uma rara complicação da AIJ de início sistêmico que pode aparecer a qualquer momento na evolução da doença. Sua causa não é conhecida, mas o que a caracteriza é a ocorrência espontânea de **hemofagocitose**. Na hemofagocitose, os fagócitos (macrófagos e monócitos) presentes no sistema linforreticular passam a literalmente "comer" os elementos figurados do sangue, como hemácias, leucócitos e plaquetas. O resultado é a súbita instalação de uma **pancitopenia profunda**, o que justifica o surgimento de fadiga, infecções e sangramento, em consequência à anemia, leucopenia e plaquetopenia, respectivamente... É comum a coexistência de disfunção hepática aguda (com aumento das aminotransferases). A ativação fagocitária promove ainda o catabolismo do fibrinogênio circulante, justificando alguns achados curiosos: (1) aumento dos PDF (Produtos de Degradação da Fibrina); (2) alargamento do TAP e do PTT ("coagulopatia de consumo"); (3) queda da VHS (Velocidade de Hemossedimentação). Esta última decorre da intensa *hipofibrinogenemia* que se desenvolve, e ajuda a distinguir a SAM de uma mera exacerbação da doença de base (pensando em aumento da inflamação sistêmica esperaríamos AUMENTO da VHS)... O padrão-ouro para o diagnóstico é o **aspirado de medula óssea** (que evidencia macrófagos contendo hemácias em seu interior, isto é, hemofagocitose), porém, casos típicos podem ser diagnosticados e tratados sem necessidade de um mielograma... O tratamento consiste em imunossupressão agressiva, com pulsoterapia de glicocorticoide, ciclosporina e/ou inibidores de IL-1 (*Anakinra*).

A FEBRE é descrita como “cotidiana” (diária), devendo ter duração > 2 semanas. Caracteristicamente se manifesta com um ou dois picos de temperaturas muito elevadas ($\geq 39^{\circ}\text{C}$), geralmente à noite, com rápido retorno da curva térmica para valores normais ou mesmo subnormais. Na vigência da febre costuma aparecer o clássico **rash macular rosa-salmão**, de caráter evanescente (não fixo) e não pruriginoso, em tronco superior e região proximal dos membros. As lesões podem ser lineares ou circulares, e não duram mais do que 1h, podendo migrar no decorrer desse período.

O ACOMETIMENTO VISCERAL se expressa principalmente através de uma **linfadenopatia generalizada e hepatoesplenomegalia**. A combinação de todos esses achados (isto é, artrite, febre, rash, linfadenopatia e hepatoespleno) está presente em **> 70%** dos casos!

O *Fenômeno de Koebner* (hipersensibilidade cutânea ao trauma leve e superficial) é outro achado frequente na AIJ de início sistêmico.

4- OUTRAS FORMAS DE AIJ

A *artrite psoriásica* e a *artrite relacionada à entesite* serão descritas com maiores detalhes no capítulo a seguir.

LABORATÓRIO

As alterações laboratoriais básicas encontradas na AIJ refletem o grau de inflamação que existe no corpo do paciente. Anemia de doença crônica (normocítica e normocrômica, ou microcítica e hipocrômica nos casos mais graves e prolongados), leucocitose, trombocitose e aumento de VHS/Proteína C Reativa (PCR) são parâmetros que acompanham a atividade de doença! Todavia, é digno de nota que crianças pequenas com AIJ oligoarticular “leve” podem apresentar níveis de VHS e PCR dentro da normalidade...

O FAN é positivo em **40-85%** dos casos de AIJ oligo ou poliarticular, mas raramente é positivo na doença de início sistêmico. Sua presença, como vimos, significa risco aumentado de uveíte anterior... O **Fator Reumatoide** pode ser detectado em **5-10%** das AIJ *poliarticulares*, e eventualmente o **anti-CCP** (anti-Peptídeos Citrulinados Cíclicos) também está presente. Tanto o FR quanto o anti-CCP costumam ser negativos na AIJ de início sistêmico.

Cumpramos ressaltar que na AIJ de início sistêmico os parâmetros inflamatórios em geral estão MUITO alterados (bem mais do que nas outras formas de AIJ)... Anemia intensa (Hb em torno de 7-10 g/dl), leucocitose e trombocitose significativas, aumento acentuado de VHS/PCR e *hiperferritinemia* (a ferritina sérica é um importante “reagente de fase aguda”) – todos são achados virtualmente obrigatórios, sendo sua ausência um dado que fala contra o diagnóstico desta forma de AIJ!

Exceção à regra acima deve ser feita para os pacientes que evoluem com a *Síndrome de Ativação Macrofágica* (SAM). Neste caso, TODAS as linhagens hematológicas diminuem (anemia, leucopenia e plaquetopenia – isto é, franca *pancitopenia*), e a VHS, por efeito da hipofibrinogenemia, literalmente “despenca” de forma abrupta... Logo, se um portador de AIJ de início sistêmico que tinha leucocitose/trombocitose e aumento da VHS apresentar pancitopenia e diminuição da VHS, o diagnóstico de SAM deve ser estabelecido sem demora, pois se trata de complicação com elevada morbimortalidade que requer tratamento diferenciado! Outro dado que denuncia a ocorrência de SAM é o *súbito agravamento da hiperferritinemia* (ferritina extremamente alta, **> 10.000 ng/ml**). Na vigência de hemofagocitose progressiva aumenta-se o catabolismo da hemoglobina, o que resulta numa maior liberação de ferro, que, por sua vez, acaba se acumulando no interior dos fagócitos... Quanto maior a quantidade de ferro dentro dessas células, maior sua secreção de ferritina!!!

As **alterações radiográficas** esperadas na AIJ são essencialmente as mesmas encontradas na AR do adulto... Aumento de partes moles seguido de osteopenia justa-articular progressiva, erosões das cartilagens e osso subcondral, fusão articular – todos são elementos que apenas demonstram a ocorrência de artrite persistente e formação do *pannus* sinovial destrutivo.

DIAGNÓSTICO

Como vimos na **Tabela 7**, o diagnóstico de AIJ depende da correta identificação de um padrão de acometimento articular, bem como da presença ou não de certas manifestações clínico-laboratoriais exclusivas. Mas acontece que não é só isso... Um ponto importantíssimo com relação ao diagnóstico é que antes de mais nada precisamos descartar as outras condições que também provocam *artrite* em crianças, mas que possuem critérios de classificação próprios... Os principais diagnósticos diferenciais são citados na **Tabela 9**. Vale dizer que uma avaliação clínica minuciosa (uma “boa” anamnese com um “bom” exame físico), aliada a exames complementares mínimos, especificamente selecionados em função da suspeita inicial, costumam esclarecer o diagnóstico na imensa maioria das vezes! Como dissemos, as doenças dentro deste rol de diagnósticos diferenciais geralmente cursam com outras alterações características que permitem a imediata distinção com um quadro de AIJ...

TRATAMENTO

Varia em função do padrão de AIJ identificado, da intensidade das manifestações clínicas e da presença ou ausência de complicações/toxicidades medicamentosas... Os objetivos são o alívio dos sintomas e a indução da remissão, impedindo ou atrasando a destruição articular irreversível.



ATENÇÃO

Tab. 9 Diagnóstico Diferencial da AIJ		
Lúpus Eritematoso Sistêmico	Sarcoidose	Artrite Tuberculosa ou Fúngica
Febre Reumática	Hepatite Autoimune	Epifisiólise Femoral
Dermatomiosite Juvenil	Infecções Virais	Doença de Legg-Calvé-Perthes
Esclerose Sistêmica	Artrite Reativa	Leucemia Aguda (LLA)
Vasculites Sistêmicas	Doença de Lyme	Neuroblastoma

Tab. 10 Agentes Anti-Interleucina		
Anakinra (Kineret®)	Antagonista do receptor de IL-1	Uso subcutâneo: iniciar com 1-2 mg/kg/dia, podendo chegar a 8 mg/kg/dia
Canakimumab (Ilaris®)	Anticorpo monoclonal anti-IL-1	Uso subcutâneo: 4 mg/kg 1x mês
Tocilizumab (Actemra®)	Anticorpo monoclonal recombinante contra o receptor de IL-6	Uso intravenoso: 8 mg/kg a cada duas semanas (< 30 kg) 12 mg/kg a cada duas semanas (≥ 30 kg)

1- FORMA OLIGOARTICULAR

As drogas de escolha são aos **AINEs** (Anti-Inflamatórios Não Esteroidais), que geralmente produzem respostas satisfatórias e por isso podem ser usados em monoterapia, até a remissão do quadro (desfecho frequente na AIJ oligoarticular).

Pacientes que não respondem após 4-6 semanas de tratamento, ou que apresentam graves limitações ao movimento articular, como as *contraturas em flexão*, se beneficiam do uso de **glicocorticoides intra-articulares** (ex.: *triancinolona* de depósito). Pacientes refratários aos AINEs e aos GC intra-articulares devem receber o mesmo tratamento preconizado para a forma poliarticular, isto é, *Drogas Antirreumáticas Modificadoras de Doença (DARMD)* – ver adiante.

2- FORMA POLIARTICULAR

Os AINEs podem ser prescritos visando o rápido alívio sintomático, porém, isoladamente não são suficientes para controlar a forma poliarticular. Assim como na AR do adulto, é preciso iniciar precocemente uma DARMD, sendo o fármaco de escolha o **metotrexate**. Pacientes refratários ao metotrexate devem partir para as DARMDs “biológicas”, como os **antagonistas do TNF-alfa** (*Infliximab, Etanercept, Adalimumab etc*). As drogas **anti-interleucina** (ver adiante) também têm sido aceitas para pacientes com AIJ poliarticular que apresentam muitas manifestações sistêmicas...

Vale dizer que o uso de **glicocorticoides** no tratamento da AIJ poliarticular passou a ser considerado “exceção”, isto é, somente em casos selecionados essas drogas devem ser

consideradas (ex.: manifestações muito intensas, que necessitam de uma “ponte” até que as DARMDs atinjam seu efeito pleno, em particular se outras opções como os biológicos e os bloqueadores de interleucinas não estiverem disponíveis)... Não se esqueça que, em crianças, os glicocorticoides sistêmicos acarretam ainda mais efeitos colaterais do que no adulto (ex.: interrupção do crescimento/baixa estatura)! Além do mais, *assim como na AR, eles também não modificam a evolução da AIJ* (isto é, não impedem a destruição articular)...

3- FORMA DE INÍCIO SISTÊMICO

Quadros leves podem ser inicialmente abordados com um **AINE em monoterapia**. Na ausência de resposta, muitos reumatologistas ainda optam por associar um *glicocorticoide sistêmico*, mas a tendência moderna é evitar os glicocorticoides, partindo para uma DARMD convencional, como o **metotrexate**, ou um agente biológico, como os **bloqueadores de TNF-alfa**. Quando mesmo assim o quadro se mostra refratário, ou quando logo na apresentação o paciente apresenta grave comprometimento sistêmico, atualmente tem-se preferido lançar mão dos **agentes anti-interleucinas** (ver **Tabela 10**). Tais drogas, em geral, produzem uma melhora RÁPIDA e DRAMÁTICA no quadro clínico.

4- UVEÍTE ANTERIOR

O tratamento inicial consiste na associação de um **agente midriático** com um **glicocorticoide** (tópico, injeção intraocular ou mesmo sistêmico). Casos graves e/ou refratários comprovadamente se beneficiam das DARMDs, como o **metotrexate** e os **bloqueadores de TNF-alfa**.

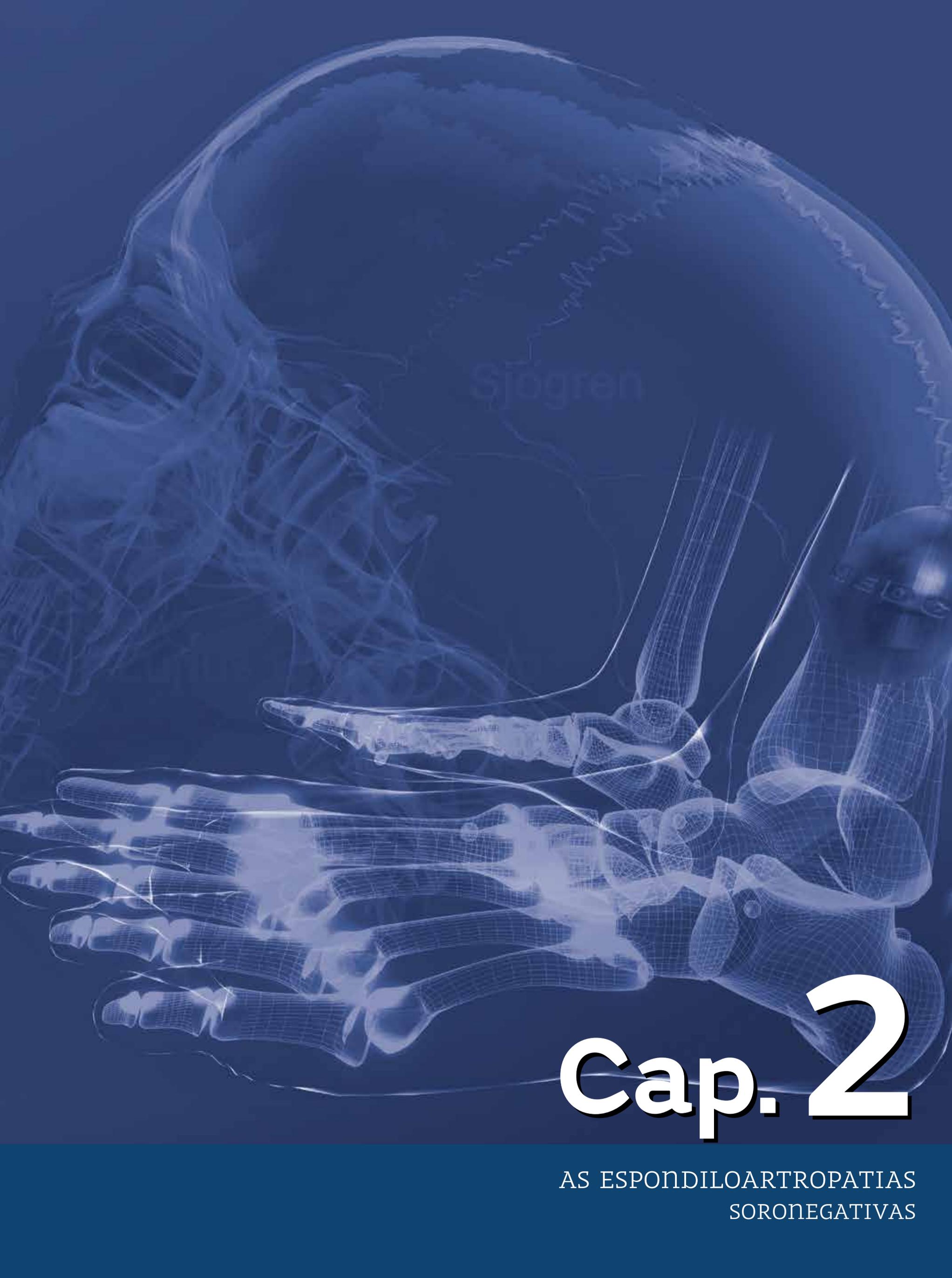
PROGNÓSTICO

Antes do advento das DARMDs cerca de metade das crianças portadoras de AIJ chegava à idade adulta apresentando doença ativa, em geral acompanhada de importantes sequelas físicas. Hoje, graças à estratégia de tratamento agressivo e precoce (e ao surgimento de novas classes de DARMDs), essa proporção vem diminuindo consideravelmente...

Portadores de AIJ oligoarticular geralmente atingem remissão plena, mas na forma poliarticular o curso clínico tende a ser mais prolongado e agressivo. São preditores de mau prognóstico na forma poliarticular: (1) FR positivo; (2) anti-CCP positivo; (3) nódulos subcutâneos; (4) idade jovem; (5) número de articulações inflamadas. Classicamente, a forma de pior prognóstico é a doença de início sistêmico, porém, a recente introdução dos agentes anti-interleucina parece estar mudando esse cenário, ao permitir uma maior possibilidade de controle desta que é a forma mais grave e mais rara da doença...

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
2. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
3. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Firestein, GS et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013.
5. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
6. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
7. *Criteria for the classification of juvenile rheumatoid arthritis*. *Bull Rheum Dis* 1972; 23:712.
8. Ruperto, N, Nikishina, I, Pachanov, ED, et al. *A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results*. *Arthritis Rheum* 2005; 52:563.



Sjogren

Cap. 2

AS ESPONDILOARTROPATIAS
SORONEGATIVAS

AS ESPONDILOARTROPATIAS SORONEGATIVAS

As espondiloartropatias soronegativas representam um grupo de doenças específicas, que são classificadas em conjunto por terem muitas características em comum, especialmente no que diz respeito ao tipo de lesão patológica básica, às formas clínicas de apresentação e a alguns achados laboratoriais característicos.

A **Tabela 1** organiza as espondiloartropatias, enquanto a **Tabela 2** expõe os principais denominadores comuns entre essas “desordens articulares inflamatórias”.

Tab. 1: O grupo das espondiloartropatias.

1- Espondilite Anquilosante
2- Artrite Reativa (incluindo a Síndrome de Reiter)
3- Artrite Psoriásica
4- Artropatia Enteropática
5- Espondiloartrite de início na juventude
6- Espondiloartrite indiferenciada

Tab. 2: Fatores que reúnem as espondiloartropatias em um mesmo grupo.

1- Acometimento de Articulações Axiais
2- Lesão proeminente das Ênteses
3- Associação a determinadas Lesões Sistêmicas
4- Superposição entre suas formas clínicas
5- Tendência à Hereditariedade
6- Ausência do Fator Reumatoide
7- Associação com o HLA-B27

AS ÊNTESES

O que são ênteses? (ver **FIGURA 3** do capítulo 1). Os ossos de uma articulação recebem as inserções de ligamentos, tendões, aponeuroses e cápsulas fibrosas articulares. Definimos como êntese o ponto de junção entre tais estruturas e o tecido ósseo. Dessa forma, as ênteses estão em todos os tipos de articulação (**Tabela 3**).

Tab. 3: Tipos de articulação.

1- Fibrocartilaginosa (“Sindesmoses”) Discos intervertebrais, sínfise púbica, manúbrio-esternal, porção superior da sacroilíaca.
2- Diartrodiais (Sinoviais) Articulações do esqueleto periférico e algumas do esqueleto axial (interapofisárias e porção média e inferior da sacroilíaca).

I – ESPONDILITE ANQUILOSANTE

(Doença de Marie-Strümpell ou Doença de Bechterew)

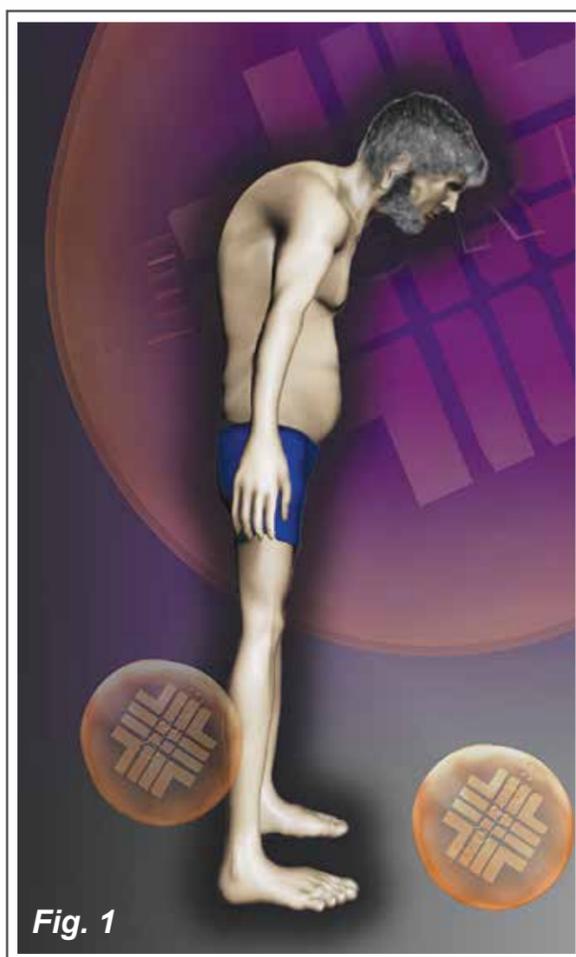


Fig. 1

DEFINIÇÃO

“Espôndilo” significa vértebra e “anquilose” significa fusão. Assim, o termo espondilite anquilosante traduz *inflamação + fusão vertebral*. Entretanto, apesar de característica, a fusão da coluna vertebral surge apenas em estados avançados da doença.

Veja como os principais autores em Reumatologia definem a espondilite anquilosante:

“É uma doença inflamatória crônica que acomete basicamente as articulações do **esqueleto axial**, sendo a lesão da articulação **sacroilíaca** seu marco fundamental”.

“Pode ser considerada como o protótipo das condições que causam **entesite**, e que se caracterizam pelo comprometimento das articulações francamente ligamentares do quadril e da coluna vertebral.”

“É uma espondiloartropatia soronegativa (fator reumatoide negativo) que se caracteriza pelo comprometimento progressivo das articulações sacroilíacas e vertebrais, de forma ascendente e com eventual ossificação destas articulações, em um processo denominado **anquilose óssea**.”

“As articulações sacroilíacas são sempre afetadas, e alguns autores costumam usar o termo

sacroileíte sintomática como sinônimo de espondilite anquilosante. As articulações periféricas também podem ser afetadas, porém, com menor frequência.”

EPIDEMIOLOGIA

A Espondilite Anquilosante (EA) é uma das poucas condições reumatológicas que **predominam em homens** (3:1), com pico de incidência no início da vida adulta (média = 23 anos). *O início após os 40 anos é incomum* (5% dos casos).

A epidemiologia da EA acompanha a distribuição do **HLA-B27** na população, fato que demonstra a importância do fator genético nessa doença. Tal marcador está presente em **90%** dos pacientes, ao passo que na população geral ele é encontrado em apenas 7% dos indivíduos caucasianos. Entre **1-7%** dos portadores do HLA-B27 desenvolve EA, e não parece haver correlação entre sua presença e a gravidade do quadro. No entanto, hoje sabemos que o HLA-B27 responde por cerca de 50% do risco genético da EA, sendo que outros genes – relacionados ou não ao complexo principal de histocompatibilidade – também parecem necessários para a expressão clínica. A taxa de concordância entre gêmeos univitelinos gira em torno de **65%**...

PATOGENIA

O grupo das espondiloartropatias soronegativas possui uma característica em comum muito importante: a **entesite**. Trata-se de uma lesão que acomete as ênteses – como vimos: inserções ósseas de ligamentos, tendões, aponeuroses e cápsulas articulares...

A entesite, ou entesopatia, se caracteriza por uma reação inflamatória crônica com erosão do osso adjacente, seguida por um processo também crônico de reparação tecidual, durante o qual costuma haver **neoformação óssea** e evolução para **anquilose** – radiograficamente, a entesopatia se revela pela ossificação das ênteses (**FIGURA 2A/2B**).

As articulações mais acometidas são aquelas de natureza “ligamentar”, como as do quadril e da coluna vertebral. **A articulação mais precocemente (e caracteristicamente) envolvida é a sacroilíaca** (**FIGURA 2A**). Contudo, toda articulação possui componentes ligamentares e, assim, virtualmente, qualquer uma pode ser envolvida por entesite... Além do quadril e da coluna, merecem destaque a entesite da sínfise púbica, do calcâneo (**FIGURA 2B**), da patela e da articulação manúbrio-esternal.

Na coluna, são acometidos inicialmente os discos intervertebrais. A entesite começa na região anterior da vértebra, na inserção do ânulo fibroso do disco. Com o tempo, o osso neo-

formado (estimulado pela inflamação crônica) se transforma numa protuberância óssea denominada *sindesmófito*, formando “pontes” entre os corpos vertebrais (**FIGURA 3**). *Após anos de atividade clínica pode surgir a alteração mais clássica da doença: a rígida coluna “em bambu”*. Nesse momento, a postura adotada pelo paciente é inconfundível, com cifose exagerada e perda da lordose lombar fisiológica (**FIGURA 1**). Outras anormalidades que podem ser encontradas na coluna são osteoporose difusa, aspecto “quadrado” das vértebras e destruição da interface entre os discos intervertebrais e o osso.

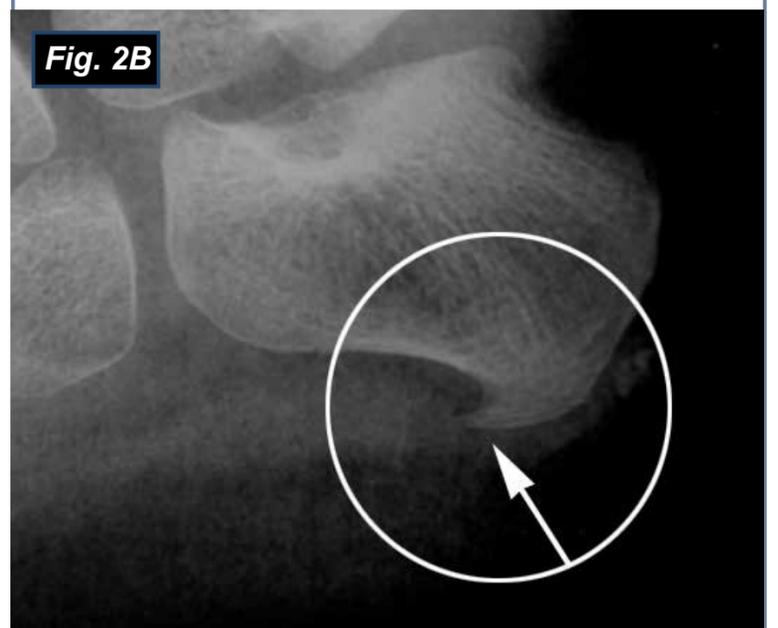
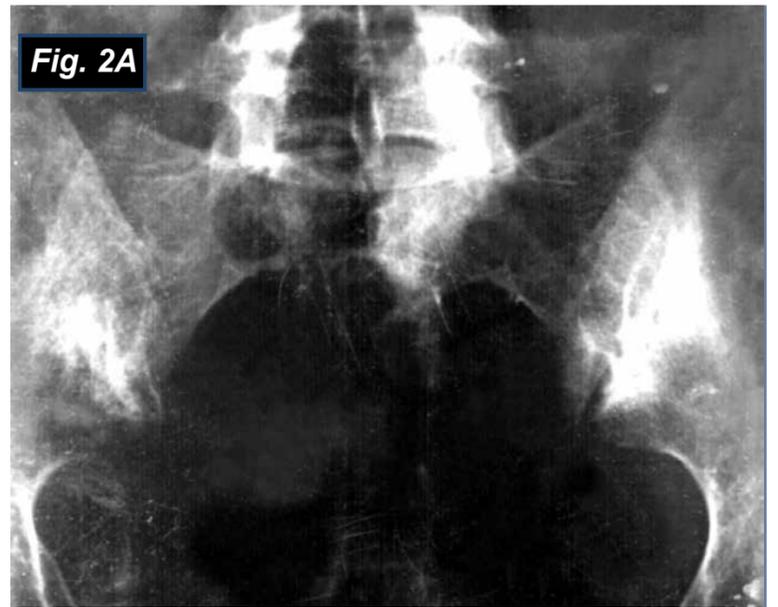


Fig. 2: Lesão das ênteses na espondilite anquilosante. **A** - Sacroileíte (lesão mais característica) e **B** - Formação de um “esporão do calcâneo”.

A artrite periférica que acompanha a EA se diferencia da Artrite Reumatoide (AR) por não apresentar vilosidades sinoviais exuberantes, ainda que a sinóvia possa ter também um aspecto de hipertrofia e formação de *pannus*. **Erosões cartilaginosas centrais** causadas pela proliferação de *tecido de granulação subcondral* são raras na AR e comuns na EA! Na EA, a artrite periférica predomina em membros inferiores, apresentando mais comumente um padrão assimétrico...

O envolvimento da coluna se faz de forma ascendente, começando pelas articulações sacroilíacas e coluna lombossacra, atingindo posteriormente a coluna torácica e cervical. É importante ressaltar que o envolvimento das articulações interapofisárias (sinoviais) também se faz presente, contribuindo para o processo de espondilite.

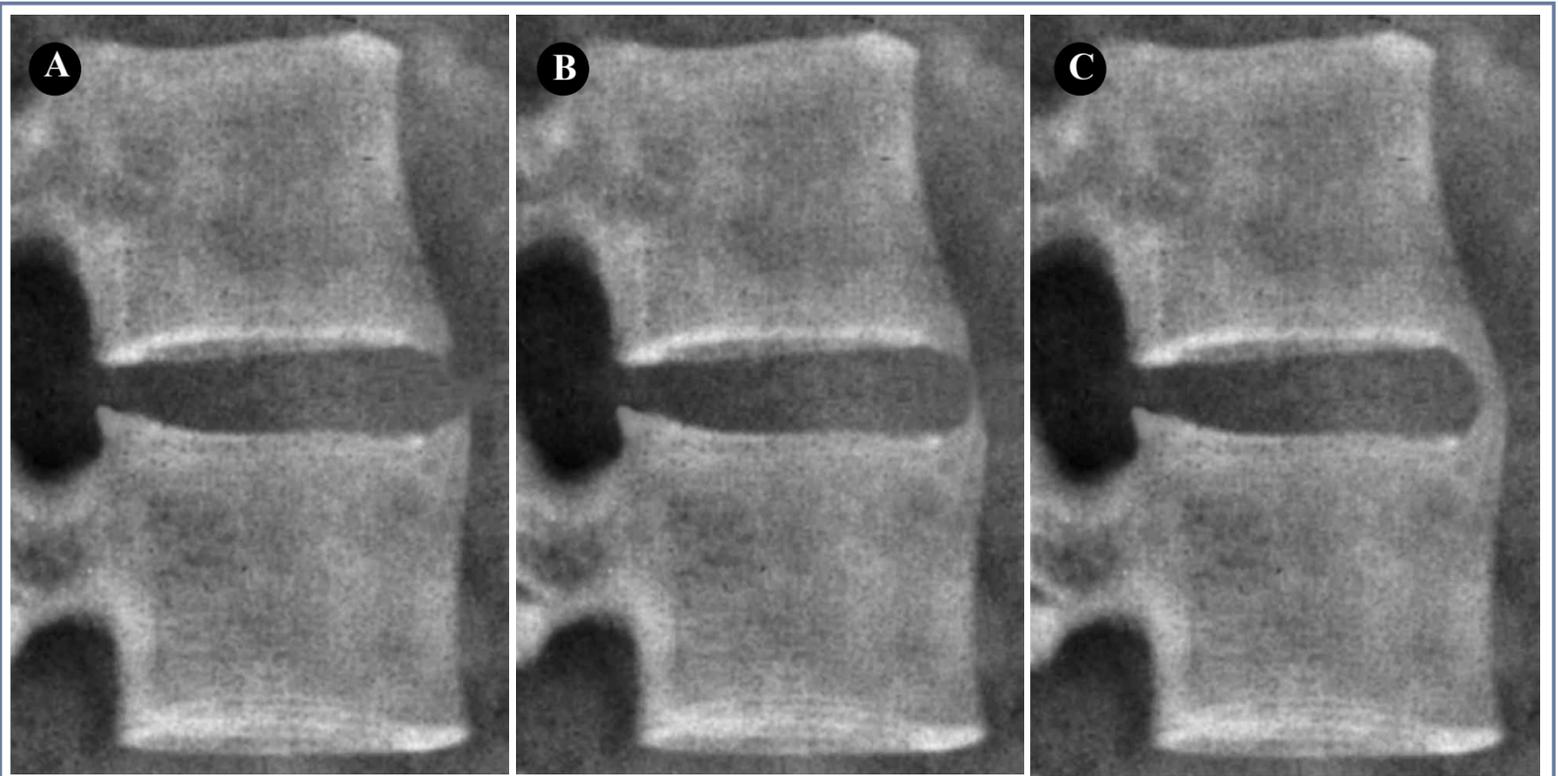


Fig. 3: Evolução dos sindesmófitos originando "pontes" entre as vértebras. Observe em C a formação de uma coluna rígida, sem mobilidade.

AGORA A PERGUNTA: *de onde vem o estímulo inflamatório da doença?* Assim como na artrite reumatoide, ainda não temos uma resposta definitiva! Postula-se que o contato com agentes ambientais (ex.: certos microrganismos) possa deflagrar um descontrole do sistema imunológico em indivíduos geneticamente predispostos. O exato papel do HLA-B27 neste processo ainda não foi esclarecido... Curiosamente, é comum encontramos títulos elevados de anticorpos contra bactérias intestinais nos portadores de EA, porém, nunca foi confirmado que qualquer agente específico tenha um papel decisivo na gênese da doença.

exacerbações durante o repouso noturno de modo a obrigar o paciente a se levantar para aliviá-la. Observa-se também uma **redução na amplitude de movimento da coluna lombar**, especialmente nos planos ântero-posterior e laterolateral.

O comprometimento das sacroilíacas pode ser evidenciado por manobras que tensionam essas articulações (**FIGURAS 4, 5 e 6**). Já a limitação da mobilidade lombar, por sua vez, pode ser avaliada pelo **teste de Schöber** (ver adiante). Inicialmente, a limitação lombar é devido ao *espasmo da musculatura paraespinal*, porém, em fases avançadas, o principal motivo passa a ser a *anquilose óssea*.

Outra característica marcante é a presença de **hipersensibilidade óssea** (refletindo a existência de entesite/osteíte subjacente). Nos locais acometidos pelo processo inflamatório, a digitopressão costuma desencadear dor! Tal fenômeno é mais evidente nas junções costoverbrais, apófises espinhosas das vértebras, cristas ilíacas, trocânteres maiores, tuberosidades isquiáticas e tibiais e nos calcâneos.

Artrite em grandes articulações "centrais" (quadril e ombro) é encontrada em 25-35% dos casos. **Artrite periférica**, geralmente assimétrica, pode ser vista em até 30%. Alguns pacientes, principalmente os mais idosos, podem apresentar um importante componente sistêmico, queixando-se prioritariamente de **sintomas constitucionais inespecíficos** (ex.: fadiga, anorexia, perda ponderal, febre baixa)...

Resumindo: Os achados iniciais da doença podem ser mínimos e, normalmente, giram em torno da **dor lombar e rigidez matinal**. Os pacientes, na maioria das vezes, não procuram auxílio médico, e persistem com os sintomas por anos, seja em caráter persistente ou intermitente. Os sintomas iniciais da EA são mais percebidos pela manhã, após períodos de inatividade física ou exposição ao frio, havendo melhora com a atividade física ou, como frequentemente descrito, após um "bom banho quente".

Atente para importantes diferenças entre EA e AR: (1) a infecção avançada pelo HIV pode desencadear uma forma grave de espondilite anquilosante (na AR, a depleção de linfócitos T CD4+ associada à SIDA costuma amenizar a artrite); (2) enquanto na AR ocorrem tipicamente *erosões do osso articular*, na EA ocorre estímulo para *neoformação óssea* nas áreas afetadas (ex.: sindesmófitos); (3) a histopatologia da sinóvia na EA mostra predomínio de neutrófilos, macrófagos e hipervascularização, enquanto na AR encontramos agregados linfóides, células dentríticas e hiperplasia das células de revestimento da sinóvia (*lining cells*); (4) não se observa aumento da *citrulinização proteica* no tecido articular de portadores de EA...

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Como dissemos, a EA predomina em homens, e na maioria das vezes se inicia no final da adolescência/início da vida adulta. O primeiro sintoma costuma ser a **dor lombar** (pela sacroileíte), tipicamente unilateral (pelo menos no início), insidiosa e profunda, acompanhada de **rigidez matinal** ou após longos períodos de inatividade. Essa rigidez melhora com as atividades físicas, mas retorna tão logo o doente volte a permanecer em repouso... Passados alguns meses, muitos pacientes evoluem com piora da dor, que se torna bilateral e persistente, podendo apresentar

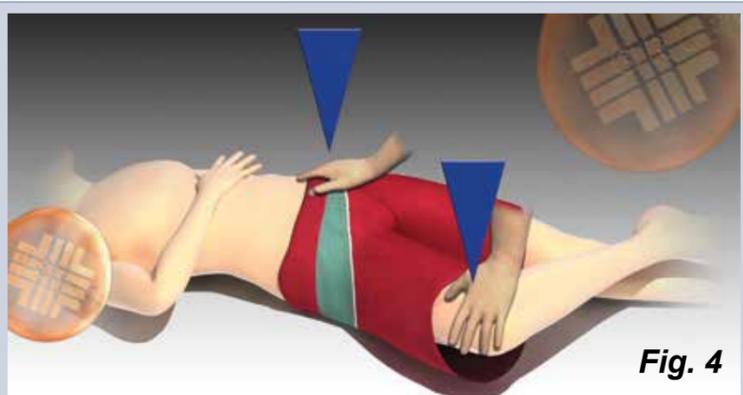


Fig. 4

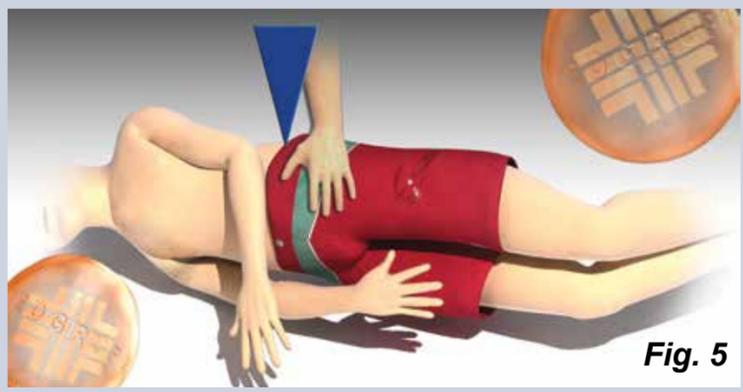


Fig. 5

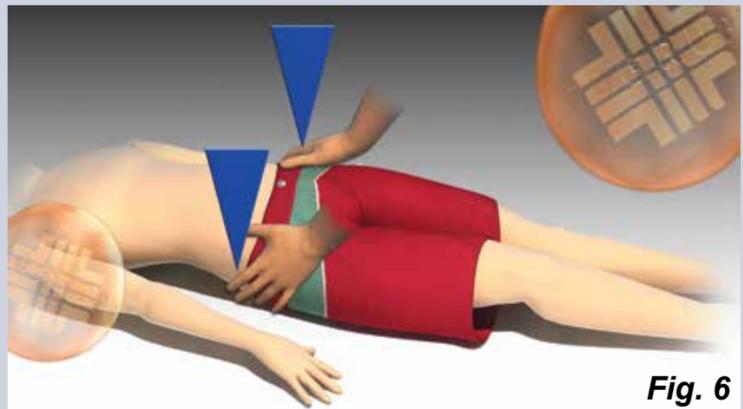


Fig. 6

Figs. 4, 5 e 6: Manobras que tensionam as articulações sacroilíacas, identificando a existência de hipersensibilidade (sacroileíte).

O grau de comprometimento axial da EA é variável, indo desde artrite exclusiva da articulação sacroilíaca até anquilose completa da coluna. **O envolvimento das vértebras se faz de forma ascendente e progressiva.** A ossificação das sínfises vertebrais é conhecida como “coluna em bambu” (**FIGURA 7**).

O envolvimento da **coluna torácica** gera dor e cifose progressiva. Comumente se associa à lesão das articulações costovertebrais, costoesternais e manúbrio-esternal, justificando uma **redução da expansibilidade torácica** (podendo causar uma síndrome respiratória restritiva). Alguns pacientes referem uma dor que se confunde com a *angina pectoris* ou a *síndrome de Tietze* (costocondrite idiopática).

O envolvimento da **coluna cervical**, com dor e rigidez, costuma ser tardio, levando anos para aparecer. Alguns pacientes apresentam episódios recorrentes de torcicolo. Outros evoluem com perda quase completa da extensão cervical, ficando muitas vezes impossibilitados de olhar para cima. Muitos pacientes, quando em posição ortostática e com os pés juntos, não mais conseguem encostar o occipito na parede (“teste occipito-parede”).

O TESTE DE SCHÖBER (**FIGURA 8**):

Com o paciente de pé marca-se a apófise espinhosa da 5ª vértebra lombar e traça-se outra marca horizontal 10 cm acima dela. Solicita-se então que o paciente faça uma flexão da coluna. Em condições normais, as duas marcas devem ficar a mais de 15 cm de distância (aumento de 5 cm ou mais da distância na posição ereta). Aumentos inferiores a 4 cm indicam comprometimento funcional da coluna lombar.

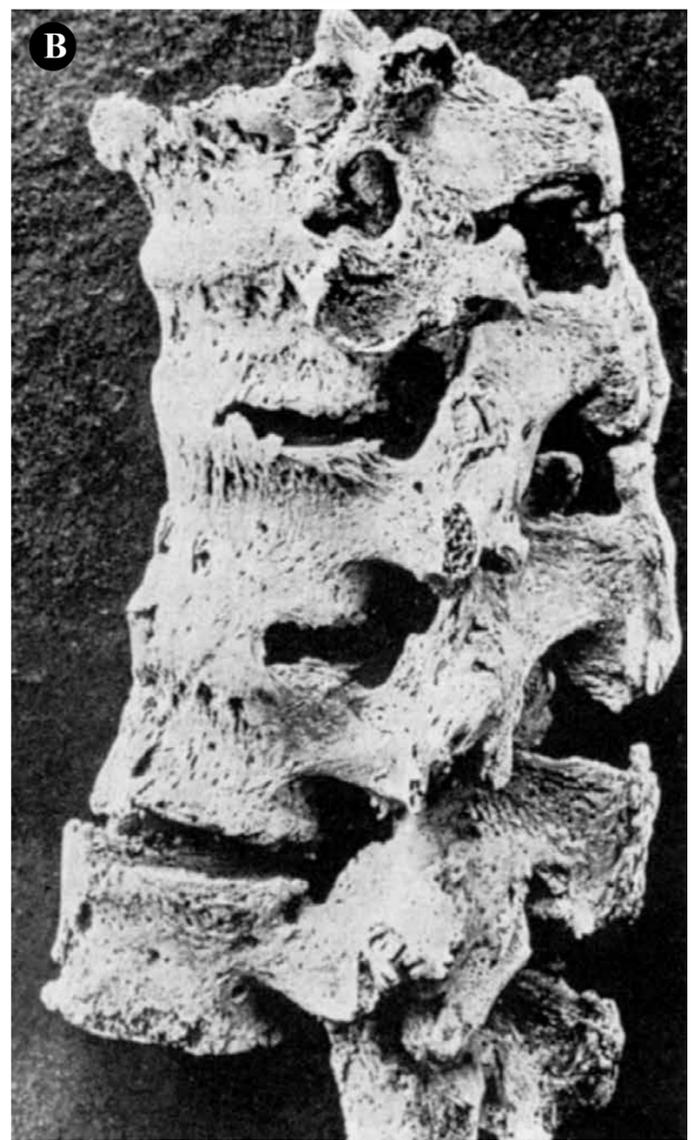


Fig. 7: A coluna em bambu – **A)** Radiografia simples e **B)** Peça – observar o estabelecimento de “pontes” ósseas entre as vértebras. A coluna perde quase toda a mobilidade.

A medida da expansibilidade do tórax deve ser feita na altura do quarto espaço intercostal em homens e logo abaixo das mamas em mulheres, sendo a diferença entre a inspiração e expiração máximas. O valor normal é ≥ 5 cm.

Prognóstico e Evolução

De uma forma geral, cerca de 30% dos pacientes do sexo masculino com EA relatam que os sintomas da doença influem negativamente em suas atividades laborativas. O restante apresenta uma forma branda da espondiloartropatia.

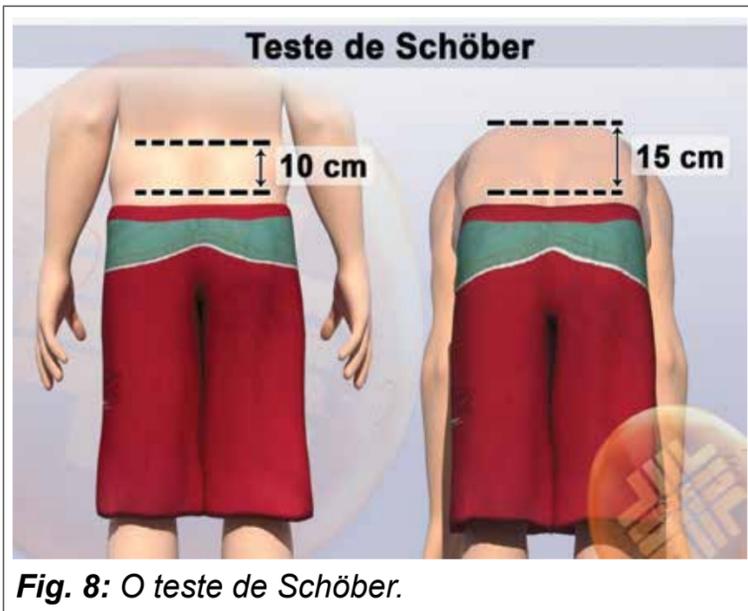


Fig. 8: O teste de Schöber.

O quadro estereotipado da EA representa uma pequena parcela de casos... Exteriorizando-se somente quando a doença está em estágios muito avançados, geralmente após dez anos de atividade. Há uma postura encurvada, com cifose dorsal exagerada, perda da curvatura lordótica normal da coluna lombar e coluna rígida, com o paciente adotando a posição do “esquiador” (FIGURA 1). A marcha se torna cambaleante e o paciente pode ter dificuldade no seu campo visual anterior. Na maioria dos pacientes, o processo de anquilose (ossificação) evolui com dor, mas uma vez que a anquilose se estabelece, a dor desaparece. Em uma minoria de pacientes, o processo de anquilose evolui silenciosamente, sem dor. A sinovite, entretanto, pode levar à dor importante que, certas vezes, pode ser incapacitante.

Ainda não se sabe o que determina se um paciente terá apenas doença pélvica discreta, doença vertebral ascendente, doença articular periférica ou mesmo manifestações extra-articulares.

A idade por ocasião do início da doença é de primordial importância. Cerca de 15% dos indivíduos que iniciam a doença na adolescência necessitarão de prótese total do quadril dentro de 20 anos, enquanto aqueles com início na terceira década correm um risco menor de terem acometimento do quadril e do pescoço.

O comprometimento do quadril de forma precoce e grave também é indicação de doença progressiva. Em mulheres, há uma tendência menor de evolução para anquilose total da coluna, embora haja relatos de aumento do comprometimento cervical e artrite periférica nelas. Nos países em desenvolvimento há maior prevalência de artrite periférica e precoce quando comparado aos países industrializados. A gravidez não tem relação com o curso clínico da EA.

As complicações mais temidas da EA são as fraturas vertebrais, que podem ocorrer após trauma mínimo, pois os pacientes portadores de EA podem apresentar **osteoporose ou osteopenia** mesmo em fases iniciais da doença. As fraturas na região cervical são as mais comuns, com potencial para gerar lesão medular.

Pacientes portadores de EA apresentam menor sobrevida do que a população geral, principalmente devido aos traumas de coluna, insuficiência aórtica, insuficiência respiratória, ne-

fropatia amiloide e complicações inerentes ao tratamento, como a hemorragia digestiva.

MANIFESTAÇÕES EXTRA-ARTICULARES

1- OFTALMOLÓGICAS | Uveíte Anterior Aguda

A **uveíte anterior aguda** é a manifestação extra-articular mais comum da EA, ocorrendo em 30-40% dos indivíduos em algum momento da evolução da doença, principalmente naqueles que têm o HLA-B27. Pode preceder a espondilite. Não existe qualquer relação do quadro ocular com a gravidade da doença. A uveíte é quase sempre unilateral e origina sintomas de dor, lacrimejamento excessivo, fotofobia e turvação da visão. Os episódios costumam ser autolimitados, por vezes recorrentes, mas só eventualmente exigem terapia com corticoides. Em alguns casos, a uveíte pode abrir um quadro de EA, como manifestação única. Outras complicações possíveis são o glaucoma secundário e a catarata.

2- PULMONARES | Fibrose Bolhosa dos Lobos Superiores

O comprometimento pulmonar mais comum na EA é caracterizado pelo desenvolvimento insidioso de **fibrose pulmonar dos lobos superiores**, que geralmente aparece após duas décadas de doença. Os pacientes podem se apresentar com tosse produtiva crônica e dispnéia progressiva. A formação de cistos (**fibrose bolhosa**) e a subsequente invasão por *Aspergillus* podem resultar nos micetomas e justificar uma eventual hemoptise. Em alguns casos, a infiltração e a fibrose pulmonar podem evoluir de forma silenciosa. A ventilação pulmonar costuma ser bem mantida pelo diafragma, apesar da rigidez da parede torácica.

3- CARDÍACAS | Insuficiência Aórtica Distúrbios de Condução (BAVT)

Até 10% dos pacientes com EA grave desenvolvem **insuficiência aórtica**, cardiomegalia e distúrbios permanentes de condução. O comprometimento cardíaco pode ser tanto silencioso quanto dominar o quadro clínico. As valvas aórticas encontram-se espessadas e com um certo grau de fibrose. A extensão do processo fibroso para o nódulo AV pode levar ao bloqueio AV completo (BAVT).

4- RENAS | Amiloidose Nefropatia por IgA

Cerca de 1-3% dos casos de EA acabam desenvolvendo amiloidose secundária, que se manifesta principalmente por proteinúria. Outra forma de dano renal que pode ser adquirido no curso desta espondilartropatia é a nefropatia por IgA.

5- NEUROLÓGICAS

*Deslocamentos e Fraturas da Coluna Cervical
Síndrome da Cauda Equina*

Além dos reconhecidos riscos de deslocamentos e fraturas, especialmente da coluna cervical, os pacientes com EA ainda podem desenvolver uma insidiosa “**síndrome da cauda equina**”. Os sintomas iniciais incluem perda sensorial nos dermatômos sacrais (“anestesia perineal em sela”), dor e fraqueza dos membros inferiores, com hiporreflexia e flacidez. Também faz parte do quadro a perda do tônus dos esfíncteres retal e urinário. O diagnóstico pode ser confirmado por TC ou RNM.

6- INTESTINAIS

Doença Inflamatória Intestinal

Até 60% dos pacientes pode ser que apresentem inflamação no cólon ou íleo, o que geralmente é assintomático. No entanto, em cerca de 5-10% dos pacientes com EA abrem o quadro florido de doença inflamatória intestinal.

Observaram-se ainda como associação à EA a ocorrência de fibrose retroperitoneal e aumento da prevalência de prostatite em homens.

DIAGNÓSTICO

Assim como ocorreu com a artrite reumatoide, novos critérios de classificação foram desenvolvidos para o diagnóstico de EA! Na realidade, esses novos critérios fazem referência a uma *Espondiloartrite Axial*, termo que, ao contrário de “Espondilite Anquilosante”, descreve de forma mais acurada a doença em suas fases iniciais (isto é, enquanto ainda não surgiu anquilose óssea – há apenas entesite e artrite)...

O motivo para a criação de novos critérios de classificação da EA foi o mesmo aventado para a AR: a necessidade de aumentar a sensibilidade de detecção *precoce* da doença! As novas terapias biológicas (bloqueadores do TNF-alfa – ver adiante) trouxeram grande benefício para alguns doentes, impedindo o surgimento de deformidades esqueléticas irreversíveis... Assim, tornou-se premente identificar os portadores de EA antes que tais deformidades aparecessem, de modo que eles pudessem se beneficiar dos novos medicamentos... Com os critérios antigos, frequentemente isso não

era possível, pois os mesmos só identificam a doença em suas fases avançadas!

Até 2009, o diagnóstico de EA era baseado nos tradicionais **critérios modificados de Nova York**. O elemento fundamental desses critérios era a presença de *sacroileíte definitiva na radiografia simples de bacia* (com esclerose óssea evidente), achado que – hoje sabemos – pode ser considerado tardio. Idealmente, a doença já deveria ter sido diagnosticada e tratada antes do surgimento de sacroileíte definitiva no RX e demais alterações citadas nos referidos critérios... Tendo isso em mente, analise a **Tabela 4** e perceba o que estamos querendo dizer.

A RNM é muito mais sensível que o RX simples para detectar sacroileíte, pois antes do surgimento de esclerose óssea, a RNM já detecta *edema da medula óssea justa-articular* (uma alteração que precede a esclerose e a anquilose). No entanto, até 2009 a RNM não fazia parte dos critérios diagnósticos (em 1984, a RNM sequer havia sido incorporada à prática médica)...

Assim, nos dias de hoje, o diagnóstico de EA deve se basear nos critérios da *Sociedade Internacional para a Avaliação das Espondiloartrites* (em inglês: ASAS). Veja a **Tabela 5**.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Devemos pensar em outros diagnósticos como outras espondiloartrites, hiperostose difusa esquelética idiopática, a síndrome SAPHO (Sinovite, Acne, Pustulose, Hiperostose e Osteomielite) e estados hiperostóticos como intoxicação pela vitamina A e fluorose.

Um paciente em estágio final de EA é facilmente reconhecido devido ao seu quadro bastante característico, entretanto:

A confusão com Artrite Reumatoide

Em estágios iniciais, quando existe artrite periférica, pode haver confusão com artrite reumatoide. Isso ocorre mais comumente em crianças, fazendo confusão com artrite crônica juvenil. O comprometimento do quadril, das articulações sacroilíacas e da coluna, em associação com episódios de uveíte anterior aguda, indicam o diagnóstico.

Tab. 4 ANTIGOS CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE (MODIFIED NEW YORK CRITERIA – 1984)

1	Dor lombar por mais de três meses (que melhora com exercícios e não com repouso)
2	Limitação funcional da coluna lombar (planos Sagital e Frontal)
3	Redução da capacidade de expansão torácica
4	Presença de sacroileíte definitiva no RX (Critério Radiográfico)

Tab. 5

Critérios de Classificação de Espondiloartrite Axial segundo a ASAS (2009) Aplicar em pacientes com dor lombar ≥ 3 meses e idade de início < 45 anos

Sacroileíte em exame de imagem + pelo menos um comemorativo de espondiloartrite axial	
OU	
HLA-27 + pelo menos dois comemorativos de espondiloartrite axial	
O que é “sacroileíte em exame de imagem”?	O que são “comemorativos de espondiloartrite axial”?
1) Inflamação da sacroilíaca vista por RNM e/ou 2) Sacroileíte definitiva no RX simples (conforme os critérios modificados de Nova York)	1) Dor lombar crônica de padrão <i>inflamatório</i> * 2) Artrite 3) Entesite (calcâneo) 4) Uveíte anterior 5) Dactilite 6) Psoríase 7) Doença de Crohn ou retocolite ulcerativa 8) Boa resposta aos AINEs 9) História familiar de espondiloartrite axial 10) HLA-B27 11) Proteína C elevada (descartadas outras causas)

* *Lombalgia com duração ≥ 3 meses que apresenta pelo menos quatro das seguintes características: (1) idade de início < 40 anos; (2) início insidioso; (3) melhora com exercícios físicos; (4) ausência de melhora com repouso; (5) a dor noturna melhora quando o paciente se levanta... São indícios que reforçam a hipótese de dor lombar inflamatória, mas não fazem parte dos critérios formais: (A) rigidez matinal > 30 min; (B) a dor desperta o paciente apenas na segunda metade da noite; (C) alternância com dor nas nádegas. Quanto maior o número de caracteres semiológicos típicos, mais seguro é o diagnóstico de lombalgia inflamatória crônica.*

A pesquisa de Doença Inflamatória Intestinal

Como também existe a espondilite associada à doença inflamatória intestinal (artrite entero-pática), indistinguível clinicamente da EA, deve-se sempre investigar a presença de colite ou enterite (doença de Crohn).

A confusão com Artrite Reativa e Artrite Psoriásica

A espondilite da artrite reativa (Reiter) e da artrite psoriásica compartilham aspectos radiológicos com a EA. Entretanto, na espondilite associada a essas outras espondiloartropatias, as alterações costumam ser **assimétricas** e aleatórias. Ocorre maior tendência ao aparecimento dos sindesmófitos em apenas uma das margens laterais dos discos intervertebrais, em qualquer nível. A distribuição dos sindesmófitos ocorre mais ao acaso e o grau de comprometimento vertebral costuma ser menor que na espondilite anquilosante.

Alguns pacientes que foram diagnosticados como tendo EA podem, na verdade, ter apresentado Reiter – os episódios de uretrite podem não ter sido notados. De forma semelhante, o paciente cuja doença é diagnosticada como Reiter, na verdade, pode ter EA com comprometimento articular periférico e uma uretrite ocasional.

ALTERAÇÕES RADIOGRÁFICAS

No início dos sintomas, as radiografias não costumam apresentar alterações. Com a evolução da doença, inicia-se um borramento na imagem das articulações sacroilíacas (FIGURA 2A), com esclerose e erosões subcondrais irregulares, mais pronunciadas no terço inferior. Apesar de ser classicamente bilateral, a

sacroileíte, no início do quadro, pode ser unilateral. A progressão das erosões ósseas pode causar uma imagem conhecida como “pseudo-alargamento” do espaço articular, inicialmente. Com o avançar da doença e a fibrose articular, pode-se observar obliteração articular.

A incidência ântero-posterior da pelve não é a mais adequada para flagrar as alterações iniciais da sacroileíte, já que a inclinação anterior normal do quadril impede a visão total das sacroilíacas. A incidência mais apropriada é a de Ferguson (inclinação cefálica de 30°).

Nos pontos de inserção tendinosa, como púbis e calcâneo, o esqueleto apresenta erosões, esclerose e neoformações ósseas. As radiografias laterais do calcânhar podem revelar esporões ósseos no local de inserção do tendão calcâneo (**FIGURA 2B**).

O comprometimento vertebral inicia-se na região lombar e se faz de forma ascendente, culminando em ossificação dos ligamentos tendinosos (sindesmófitos – **FIGURA 3**) de toda a coluna. Quando os pacientes iniciam lesão da coluna lombar, é sinal que já existe sacroileíte bilateral (lembrar que a doença é ascendente). Quando muitos sindesmófitos são vistos bilateralmente em uma radiografia, surge o aspecto típico de “coluna em bambu” – **FIGURA 7**, caracterizando um estágio avançado (e pouco comum) de doença. Pode ainda ser observado o aspecto “quadrado” dos corpos vertebrais, resultante da osteíte de sua parte anterior com erosão óssea e perda da concavidade anterior das vértebras lombares, além de esclerose subcondral no limite superior da vértebra. A RNM é muito sensível e específica para identificar inflamação intra-articular incipiente.

Como já dito, os sindesmófitos da espondilite anquilosante (assim como os das espondilites enteropáticas) têm distribuição bilateral simétrica e uniforme na coluna. Já nas artrites reativas, na síndrome de Reiter e espondilite psoriásica, distribuem-se aleatoriamente. Assim, lembrar sempre:

Sindesmófitos simétricos:

Espondilite anquilosante
Espondilite enteropática

Sindesmófitos assimétricos:

Artrite reativa
Síndrome de Reiter

O aspecto em “cera fluida” é dado pelo comprometimento do ligamento espinhal anterior que se encontra calcificado.

TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento da EA são: alívio sintomático, melhora da capacidade funcional, minimizar as manifestações extra-articulares e prevenir as deformidades articulares e suas possíveis complicações. Os pacientes devem ser encorajados a manter uma postura ereta, a dormir em decúbito dorsal em colchão firme e a praticar exercícios físicos regulares de baixo impacto, como a natação. É importante uma abordagem multiprofissional, principalmente com tratamento fisioterápico. Exercícios respiratórios visam a conservação ou aumento da expansibilidade torácica. Para se evitar complicações pulmonares, os pacientes não devem fumar, pois já possuem, em geral, uma expansibilidade torácica reduzida.

Os AINE (Anti-Inflamatórios Não Esteroidais) são comprovadamente efetivos no controle da dor e rigidez da doença, devendo ser utilizados como terapia de primeira linha para todos pacientes sintomáticos com EA. Dados recentes apontam que o uso contínuo de AINE pode retardar a progressão radiográfica da doença.

Aparentemente não há superioridade de uma classe de AINE sobre outra, porém, alguns autores sugerem iniciar com **indometacina** (na dose de 75 a 150 mg/dia). Os Coxibs (inibidores seletivos da COX-2 – ver cap. 3) também podem ser utilizados com boa eficácia. Analgésicos como paracetamol ou opioides podem ser utilizados em pacientes que não obtêm melhora sintomática com o uso de AINE.

Os glicocorticoides sistêmicos (prednisona) não devem ser prescritos; além de não melhorarem os sintomas, ainda podem piorar a osteoporose vertebral e justarticular relacionada à doença. Já os corticoides intra-articulares podem ser usados em alguns casos de artrite periférica ou sacroileíte refratária, mas o resultado geralmente é inferior ao observado em pacientes com AR. No entanto, parece que a injeção intra-articular sacroilíaca de corticoide parece ter bons resultados.

A **sulfassalazina** (na dose de 2-3 g/dia) pode ser utilizada, com discreto benefício, *principalmente em pacientes com artrite periférica*. Um curso de sulfassalazina pode ser tentado nesses pacientes antes do início do tratamento com agentes biológicos (neutralizadores do TNF-alfa). O metotrexato, apesar de amplamente utilizado, não apresenta evidências consistentes de sua eficácia. A leflunomida, a talidomida e o pamidronato já foram sugeridos como tratamentos alternativos com discreto benefício.

O advento dos agentes biológicos **neutralizadores do TNF-alfa** propiciou o sucesso terapêutico da EA, pois com seu uso demonstrou-se melhora dos sintomas, melhora radiográfica e melhora dos indicadores objetivos e subjetivos (questionários que avaliam a EA) da doença, mesmo em pacientes com doença de longa duração e anquilose vertebral completa. Existem ainda indícios de melhora da densidade mineral óssea durante o tratamento com esses agentes.

Os efeitos colaterais do uso dessas medicações são: infecções graves, incluindo a tuberculose disseminada; distúrbios hematológicos, como a pancitopenia; distúrbios dismielinizantes; piora da insuficiência cardíaca congestiva; aparecimento de autoanticorpos para LES, além de sintomas clínicos da doença; reações de hipersensibilidade nos locais de aplicação; e doença hepática grave.

O uso de agentes anti-TNF-alfa está indicado para pacientes com doença ativa que não obtiveram resposta ao uso de pelo menos dois AINEs diferentes. Antes do início do tratamento, todos os pacientes devem realizar teste tuberculínico (PPD) e radiografia de tórax. Pacientes com PPD ≥ 5 mm devem receber profilaxia para tuberculose. A resposta da uveíte a esses agentes não é previsível.

Conduas cirúrgicas, como a osteotomia em cunha, podem estar indicadas em alguns casos e, para aqueles com artropatia destrutiva do quadril, a artroplastia total (prótese) é mandatória. O resultado a longo prazo costuma ser satisfatório.

II - AS ARTRITES REATIVAS (INCLUINDO A SÍNDROME DE REITER)

DEFINIÇÃO

O termo “Artrite Reativa” deve ser reservado para classificar as formas de inflamação articular, não supurativas, que têm origem em um processo infeccioso à distância. Na maioria das vezes, a infecção ocorre no trato digestivo (diarreia infecciosa) ou na genitália (uretrite, cervicite).

Utilizamos o termo **síndrome de Reiter** quando a artrite reativa está associada a outras manifestações inflamatórias, compondo a síndrome: artrite + conjuntivite + uretrite. Como a

artrite reativa frequentemente se apresenta sem os outros comemorativos da síndrome, a nomenclatura utilizada neste capítulo será “Artrite Reativa (ARe)”, em vez de síndrome de Reiter. Esta tríade é mais encontrada quando os agentes etiológicos são *Shigella* e *Chlamydia*. Para os casos em que não se encontram indícios de infecção, usa-se o termo *espondiloartrite indiferenciada*.

Veja as principais definições sobre esta importante (e comum) espondiloartropatia soronegativa:

“A Artrite Reativa (ARe) é uma condição sistêmica caracterizada pelo desenvolvimento de uma forma de artrite estéril, soronegativa, costumeiramente deflagrada por alguma infecção à distância.”

“A ARe representa um distúrbio reumático crônico, de etiopatogenia desconhecida, mas que certamente se relaciona a fatores genéticos (HLA-B27) e a uma infecção específica.”

“É uma das principais causas de artrite aguda em adultos jovens, ocorrendo tanto em homens quanto em mulheres, com pico de incidência na terceira década de vida.”

Como membro do grupo das espondiloartropatias soronegativas, existe uma forte correlação com o **HLA-B27**. O risco de desenvolver artrite reativa é cinco vezes maior na população normal positiva para esse antígeno, enquanto sua frequência nos portadores de artrite reativa varia entre **60-85%**. Na presença de infecção pelo HIV, nem sempre se encontra associação com o HLA-B27. A prevalência do HLA-B27 também é menor nos casos de infecção causada por *Salmonella* e *Campylobacter*. Dado curioso é que a presença do HLA-B27 prolonga a sobrevivência de bactérias dentro dos leucócitos, o que permite que eles atinjam as articulações nas quais a resposta imune irá desencadear a artrite. Pacientes com HLA-B27 positivo possuem pior prognóstico que os demais.

Acomete principalmente indivíduos entre 18-40 anos, mas pode ocorrer em outras faixas etárias. A proporção entre os sexos é cerca de 1:1, quando se fala de infecção entérica, mas predomina em homens quando a infecção é venérea. Em alguns casos podem ser observadas evidências microscópicas de inflamação no intestino de pacientes com a forma pós-venérea da artrite.

Os principais agentes infecciosos relacionados ao desenvolvimento das “artrites reativas” são:

- Diarreias infecciosas:

Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* e *Yersinia (esses agentes cursam tipicamente com diarreia invasiva, com sangue, muco e pus nas fezes).

- Doença venérea:

Chlamydia trachomatis

Existem duas formas reconhecidas de artrite reativa: (a) *Pós-disentérica* ou **epidêmica**; e (b) *Pós-venérea* ou **endêmica**. A epidêmica

ocorre com maior frequência em crianças, após surtos disentéricos, enquanto a forma endêmica predomina em adultos jovens, geralmente se desenvolvendo após episódios de uretrite ou cervicite. Nos Estados Unidos, o agente infeccioso mais comum na AR é a *Shigella flexneri*.

Outros microrganismos que também já foram relacionados ao desenvolvimento de Artrite Reativa (ARe) são *Y. pseudotuberculosis*, *Clostridium difficile* e *Ureaplasma urealyticum*.

Foram identificados antígenos bacterianos nos leucócitos presentes na sinóvia dos pacientes com ARe, muito tempo após o evento agudo. No caso da *C. trachomatis*, foi identificado material genético na sinóvia, o que pode sugerir que o processo envolva uma infecção crônica e não seja somente “reativa”.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A artrite reativa tem a sua apresentação clínica variável, desde uma monoartrite efêmera até um quadro multissistêmico grave. A maioria dos pacientes desenvolve a artrite **1-4 semanas** após o relato da infecção (diarreia) ou da relação sexual que transmitiu a doença venérea (período de incubação).

Em uma minoria de casos não se encontram evidências clínicas nem laboratoriais de infecção anterior. O único dado que pode ser encontrado pode ser um novo parceiro sexual.

Os **sintomas constitucionais** são comuns: fadiga, mal-estar, febre e perda ponderal. Os sintomas musculoesqueléticos são de caráter agudo, desenvolvendo-se em poucos dias.

A **artrite** é, em geral, *oligoarticular*, *assimétrica*, *aditiva* e afeta principalmente os membros inferiores (em especial o joelho). Outras manifestações reumatológicas incluem artralguas, **dactilite**, **tendinite** do tendão de Aquiles, **fasciíte plantar** e outras entesopatias, incluindo a **sacroileíte**. A dactilite (“dedo em salsicha”), definida pelo edema inflamatório difuso em um dedo solitário (da mão ou do pé), é uma ocorrência frequente na ARe. A artrite geralmente é muito dolorosa. A dactilite também pode ser observada em outras doenças como a gota poliarticular e sarcoidose. Dor na coluna vertebral é um achado comum. As alterações radiográficas da articulação sacroilíaca, quando presentes, tendem a ser assimétricas, em contraste com o que se observa na EA.

Nos homens pode-se ainda observar prostatite e, nas mulheres, cervicite ou salpingite.

Aproximadamente 20% dos pacientes desenvolvem sacroileíte e acometimento ascendente da coluna vertebral, criando confusão diagnóstica com a espondilite anquilosante. Além disso, alguns pacientes com SR podem desenvolver tardiamente complicações cardíacas semelhantes àquelas da espondilite anquilosante, como insuficiência aórtica.



ATENÇÃO

A **Síndrome de Reiter (SR)**, como vimos, é definida pelo achado da seguinte tríade definidora (**FIGURA 9**): (1) *Conjuntivite*; (2) *Artrite*; e (3) *Uretrite*. Em geral, o quadro tem início com uretrite, seguida por conjuntivite e manifestações articulares.

A **uretrite** pode ser infecciosa (do tipo não gonocócica) ou não infecciosa (participando do processo inflamatório reativo). A secreção uretral costuma ser intermitente e de pequena quantidade, passando muitas vezes despercebida.

A **conjuntivite** costuma ser mínima, às vezes persistindo por poucos dias ou semanas, e raramente é sintomática, com eritema conjuntival, ardência, prurido e secreção purulenta. Uma outra manifestação ocular (mais grave) pode ocorrer – a uveíte anterior (ver adiante).

Considerada antigamente como um processo autolimitado, sabe-se hoje que a ARe ou a SR pode ser persistente e recidivante em alguns casos (**30-60%**); em outros, pode resultar em grande incapacidade. Cerca de 80% dos pacientes apresentam evidências de atividade patológica quando reexaminados após cinco anos. Cerca de 25% tornam-se inaptos para suas atividades laborativas atuais. A dor crônica no calcanhar é um dos incômodos mais relatados.

MANIFESTAÇÕES ASSOCIADAS

Balanite Circinada (fig.12)
Ceratoderma Blenorrágico (fig.13)
Uveíte Anterior (fig.14)
Úlcera Oral (fig.16)

Além da tríade clássica da síndrome de Reiter, outros achados clínicos peculiares, que devem ser memorizados, podem se associar à artrite reativa. São eles: (a) balanite circinada; (b) úlceras orais; (c) ceratoderma blenorrágico. Como já discutido anteriormente, a uveíte anterior é um achado possível em qualquer das condições enquadradas no grupo das espondiloartropatias.

A **uveíte anterior** manifesta-se com vermelhão ocular, dor e, se não tratada, pode levar à perda visual, tendendo a ser unilateral.

As **úlceras orais** e a **balanite** (inflamação da glândula) são superficiais, indolores e ocorrem em até 1/3 dos pacientes. A balanite circinada é

a lesão representante do ceratoderma blenorrágico no pênis (**FIGURA 12**).

O **ceratoderma blenorrágico** ocorre em até 30% dos casos com a forma pós-venérea da ARe, manifestando-se como pápulas escamosas com crostas na palma das mãos, planta ou dorso dos pés (**FIGURA 13**), mas também pode ser encontrado em membros, tronco (**FIGURA 17**) e couro cabeludo. *Muitas vezes é indiferenciável da psoríase e não ocorre na forma pós-disentérica*. Consiste em vesículas hiperkeratóticas, que formam uma crosta antes de desaparecerem. Em pacientes com HIV manifesta-se de maneira mais grave.

Alterações das unhas podem ser observadas, como onicólise, pigmentação distal amarelada e hiperqueratose empilhada.

Manifestações menos comuns são: problemas de condução cardíaca, insuficiência aórtica, lesões do sistema nervoso e infiltrados pulmonares.

Achados laboratoriais incluem aumento da VHS, anemia. Em alguns casos, pode-se cultivar o microrganismo causador da infecção no seu sítio primário, embora isso seja raro (é difícil que a infecção ainda esteja presente por ocasião da artrite). Podem-se identificar altos títulos de anticorpos contra o patógeno da infecção desencadeante da artrite.

Alterações radiológicas como osteoporose justarticular, erosões marginais, perda do espaço articular e periostite com formação de osso novo podem ser encontradas. Osteófitos na inserção da fâscia plantar são comuns.

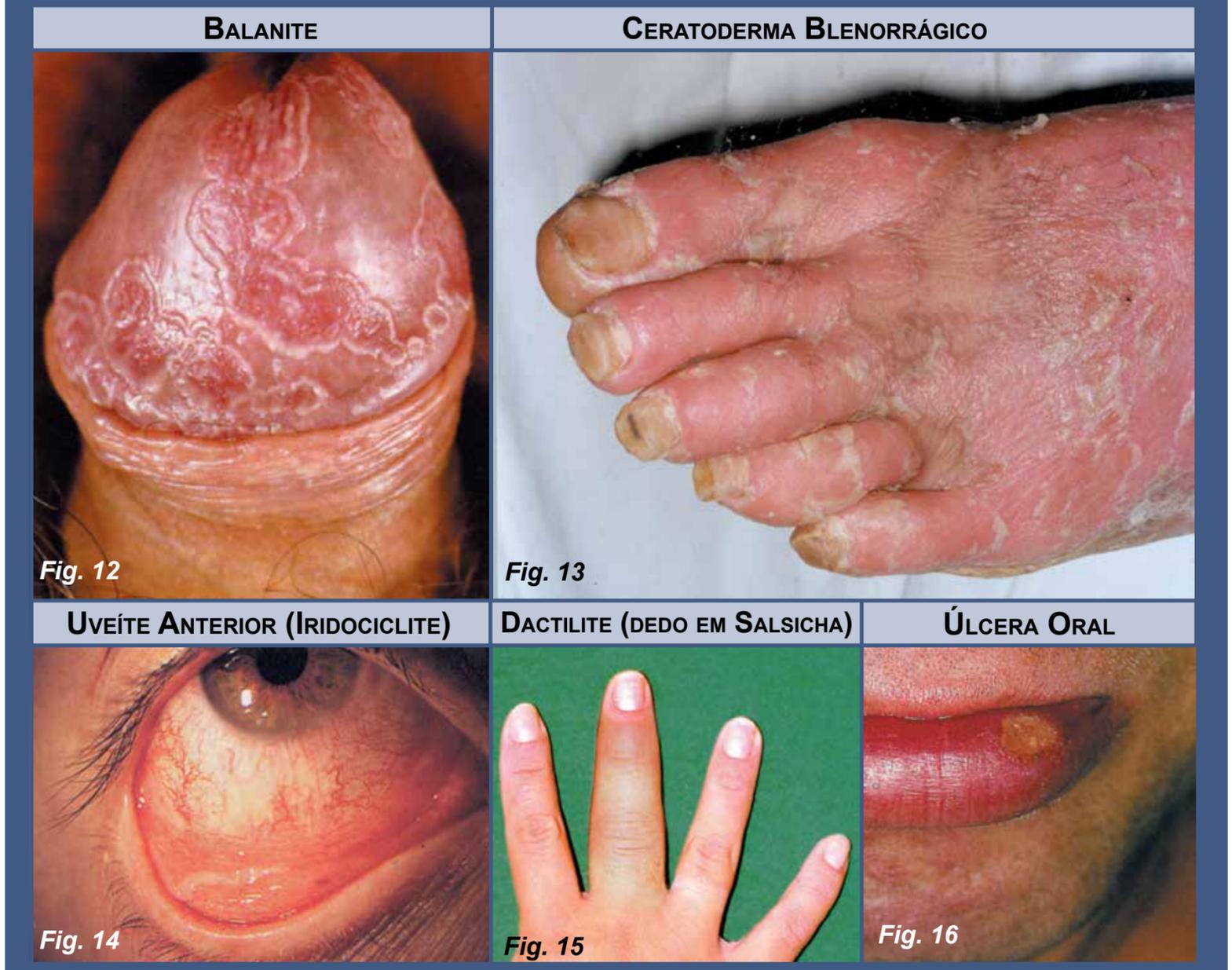
Sequelas tardias que podem ser observadas são a sacroileíte e a espondilite. Elas diferem da EA por serem assimétricas, no caso da sacroileíte, e por poderem iniciar em qualquer ponto da coluna, no caso da espondilite. A progressão para fusão das vértebras é incomum.

Em pacientes infectados pelo HIV não se observa aumento da incidência de ARe, mas pode haver mudança do curso da artropatia, com maior tendência a formas agressivas e refratárias. A artrite nestes pacientes geralmente segue dois padrões: (1) poliartrite aditiva e simétrica; e (2) oligoartrite intermitente que afeta preferencialmente os membros inferiores.

SÍNDROME DE REITER – (TRÍADE CLÁSSICA)



SÍNDROME DE REITER – (MANIFESTAÇÕES ASSOCIADAS)



QUADRO DE CONCEITOS I A Artrite Reativa

Qual é o padrão articular da artrite reativa?	Oligoartrite periférica de grandes articulações.
Existe alguma articulação classicamente acometida?	O joelho.
Como deve ser feito o diagnóstico?	Em um paciente que desenvolve Artrite Assimétrica Periférica, geralmente em membros inferiores, com história positiva de infecção prévia (diarreia, relação sexual com novo parceiro). O achado de outras entesopatias é esperado: tendinite de Aquiles, sacroileíte e dactilite (“dedo em salsicha”).

DIAGNÓSTICO

Não existe nenhum exame complementar definitivo para o diagnóstico de ARe – este deve ser, sempre, clínico e de exclusão. Exige a presença de oligoartrite inflamatória com um histórico positivo de infecção diarreica ou venérea.

Todo paciente jovem que se apresenta com oligoartrite pode ter ARe. O principal diagnóstico diferencial é com a **gonococemia**, que se manifesta com poliartralgia, febre, seguida por oligoartrite e tenossinovite. Veja algumas diferenças: a artrite da gonococemia envolve membros superiores e inferiores, enquanto a ARe predomina nos inferiores; a lesão cutânea também difere: na gonococemia temos o *rash* eritematopustuloso nas extremidades, em vez das lesões características do ceratoderma blenorrágico. A doença gonocócica carece de sintomas lombares. Uma cultura positiva para gonococo na uretra ou colo uterino não exclui o diagnóstico de ARe.

A análise do líquido articular pode ser útil, na medida em que possibilita afastar possíveis diagnósticos diferenciais, como artrite por cristais e artrite infecciosa.



A hemocultura e a cultura das lesões cutâneas e do líquido articular podem confirmar o diagnóstico da infecção gonocócica. Nos casos duvidosos e com cultura negativa, uma prova terapêutica com antibiótico (ceftriaxone) é fundamental.

A tipagem para o HLA-B27 não é essencial para o diagnóstico, mas pode ter importância prognóstica, no que se refere à gravidade, cronicidade e propensão à espondilite e à uveíte. Pode ser útil como diagnóstico nos casos atípicos. A sorologia para HIV geralmente é indicada.

O reconhecimento da ARe em crianças pode ser difícil. Em geral, o diagnóstico só é feito quando existe uma epidemia de disenteria, e sinais da síndrome são identificados em outros membros da família.

A diferenciação da artrite psoriática pode ser feita por esta última geralmente apresentar início gradual, com a artrite acometendo mais os membros superiores, pela ocorrência de menos periartrite associada e por geralmente não apresentar ulcerações orais, nem uretrite e nem sintomas intestinais associados.

A entesite pode se manifestar inicialmente como tendinite de Aquiles ou fasciíte plantar. A dactilite também pode ser observada, assim como a sacroileíte.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico mais importante a ser excluído é artrite séptica, devendo-se realizar a artrocentese antes de firmarmos o diagnóstico de artrite reativa. Tanto a *Yersinia* quanto a *Salmonella* podem causar quadros de artrite séptica.

TRATAMENTO

Os sintomas agudos devem ser tratados com AINE, sendo geralmente necessário o uso de doses máximas. Antes de outras intervenções, geralmente é recomendado um curso mínimo de duas semanas de AINE. A indometacina, na dose de 75-150 mg/dia, é considerada por alguns autores a droga de escolha, porém outros AINE, incluindo os seletivos (inibidores da COX-2), podem ser utilizados.

Os corticoides sistêmicos raramente são usados, devendo ser empregados quando não houver resposta a pelo menos dois tipos de AINE, sendo geralmente necessário doses mais elevadas do que no tratamento da artrite reumatoide. Os corticoides intra-articulares podem ser utilizados para o tratamento de tendinites e entesites.

O uso da *sulfassalazina* (0,5-3,0 g/dia) está reservado para casos refratários aos tratamentos anteriores. Alguns autores consideram ainda o tratamento com metotrexato ou azatioprina.

Os *agentes neutralizadores do TNF-alfa* estão reservados para os pacientes que não responderam ao tratamento com AINE + glicocorti-

coides intra-articulares + sulfassalazina ou que apresentam contraindicação ao tratamento com sulfassalazina.

O tratamento antibiótico é recomendado para os pacientes em vigência de quadro infeccioso agudo (entérico ou genitourinário) e para pacientes e parceiros com quadros de artrite reativa por clamídia. O tratamento antibiótico não deve ser indicado em pacientes com doença estabelecida sem sinais de infecção ativa.

PROGNÓSTICO

O curso clínico da ARe é realmente imprevisível. Na maioria das vezes, o primeiro episódio dura cerca de dois a três meses (embora possa persistir por mais de um ano), desaparecendo insidiosamente. A partir de então, existem duas possibilidades para esses pacientes: (1) iniciar um curso tipicamente intermitente, no qual longos períodos assintomáticos são intercalados intempestivamente por “surto” articulares (com ou sem manifestações extra-articulares); e (2) seguir um curso crônico de artrite periférica, com risco maior para o desenvolvimento de espondilite progressiva.

Parece que aqueles que abrem o quadro com a síndrome de Reiter (tríade clássica) têm mais probabilidade de evoluir com o curso intermitente, enquanto aqueles que desenvolvem ARe isolada costumam desenvolver mais o padrão crônico. Somente 15% dos pacientes que desenvolvem ARe realmente experimentam comprometimento grave com perda funcional irreversível, como deformidade em joelho, envolvimento axial progressivo (espondilite ascendente) e cegueira (uveíte anterior).

A Artrite Reativa, a Síndrome de Reiter e a SIDA

A incidência da ARe em pacientes HIV positivos é de 5-10%. Ela deve ser diferenciada da chamada **artropatia pelo HIV**. Está claro que a infecção pelo HIV altera a expressão clínica da AR e da síndrome de Reiter, e os pacientes podem desenvolver uma forma **mais agressiva** de apresentação.

Qualquer paciente que se apresenta com ARe ou síndrome de Reiter grave ou artropatia psoriásica (ver adiante), particularmente quando não responde bem ao tratamento, deve ser avaliado para possível presença de doença por HIV.

III - A ARTRITE PSORIÁSICA

A artrite psoriásica é uma artropatia inflamatória crônica que afeta entre 4-30% dos portadores de psoríase. Em cerca de 80% das vezes as lesões cutâneas da psoríase *precedem* o surgimento das manifestações articulares, mas é importante ter em mente que em 20% a artrite começa antes (até dois anos antes) ou ao mesmo tempo em que as lesões cutâneas! De um modo geral, a artrite psoriásica acomete portadores de

psoríase cutânea GRAVE, com lesões extensas, mas curiosamente (quase como numa “pegadinha clínica”) há casos em que a artrite acompanha lesões cutâneas discretas e “escondidas” – exemplos clássicos: pequenas placas de psoríase em couro cabeludo, linha interglútea ou dentro do umbigo, lesões que o paciente, inclusive, pode nunca ter percebido! Logo, todo paciente com artrite crônica recém-diagnosticada deve ser submetido a um exame dermatoscópico abrangente e cuidadoso... Observe na **FIGURA 18** os principais sítios de aparecimento das lesões cutâneas da psoríase.

A artrite psoriásica não tem preferência por sexo, e em geral aparece na faixa etária entre **30-55 anos**. A positividade do HLA-B27 se associa com a ocorrência de sacroileíte e envolvimento axial.

ETIOPATOGENIA

A exata etiopatogenia tanto da psoríase quanto da artrite psoriásica é desconhecida, porém, acredita-se que os mesmos linfócitos T CD8+ envolvidos nas lesões cutâneas acabem, em alguns pacientes, lesando também as enteses e articulações. Para ambas as condições existe agregação familiar e um elevado grau de concordância entre gêmeos monozigóticos, o que sugere a participação de fatores genéticos. Postula-se que o surgimento da psoríase e suas complicações possa ser desencadeado por infecções, como as *estreptococcias cutâneas*, porém, até o momento esta associação não foi definitivamente confirmada.

FORMAS CLÍNICAS

Tradicionalmente, é ensinado que a artrite psoriásica se expressa através de **cinco padrões clínicos distintos**. Tais padrões, no entanto, não são mutuamente exclusivos, pelo contrário: alguns podem coexistir no mesmo paciente (formas mistas) e, na medida em que a doença progride, pode haver transformação de um padrão em outro (ex.: todos podem culminar em artrite “mutilante”). A seguir descreveremos as características que marcam individualmente cada um dos principais padrões, considerando-os como forma de apresentação inicial do paciente...

POLIARTRITE PERIFÉRICA SIMÉTRICA	Lembra Artrite Reumatoide
---	---------------------------

Em **40%** dos casos (padrão mais frequente) a artrite psoriásica se apresenta como uma **poliartrite simétrica de pequenas articulações das mãos e punhos (sem “pegar” as IFD)**, um quadro clinicamente indistinguível da artrite reumatoide. Uma característica sutil, mas que chama a atenção, é o fato de que na artrite psoriásica o número de articulações envolvidas costuma ser inferior ao da artrite reumatoide... O grande norteador do diagnóstico diferencial é que na artrite psoriásica o fator reumatoide é tipicamente negativo!

Cabe, então, uma importante pergunta: *não existem casos de artrite reumatoide soronegativa? E se um paciente com artrite reumatoide soronegativa também apresentar psoríase, qual deve ser o diagnóstico???*

POR DEFINIÇÃO, se um portador de psoríase abrir um quadro articular semelhante à artrite reumatoide, porém, o fator reumatoide em seu sangue for negativo, o correto será classificá-lo como **artrite psoriásica**! Por outro lado, se o fator reumatoide for positivo, o correto será classificá-lo como **AR + psoríase concomitante**...

OLIGOARTRITE PERIFÉRICA ASSIMÉTRICA	Lembra Artrite Reativa
--	------------------------

Em **30%** dos casos (segundo padrão mais frequente), a artrite psoriásica se apresenta inicialmente como uma **oligoartrite assimétrica**, envolvendo, na maioria das vezes, uma grande articulação, como o joelho. As demais articulações afetadas são geralmente as metatarsofalangianas ou interfalangianas dos pés. A **dactilite** (“dedo em salsicha”) costuma estar presente, sendo o principal indício de entesite nesses doentes.

ENVOLVIMENTO DAS INTERFALANGIANAS DISTAIS	Padrão Clássico da Artrite Psoriásica
--	---------------------------------------

Somente cerca de **15%** dos pacientes iniciam as manifestações clínicas com aquele que é considerado o padrão “clássico” da artrite psoriásica: **artrite predominante nas interfalangianas distais, de distribuição assimétrica, que comumente vem acompanhada (> 90% das vezes) de lesões nas unhas adjacentes**. Vale recordar que o envolvimento das IFD, essencialmente, afasta a hipótese de artrite reumatoide... Observe a **FIGURA 19**.

A título de curiosidade, existem cinco alterações que caracterizam as lesões ungueais da psoríase: (1) depressões puntiformes na placa ungueal – o famoso *pitting* ungueal ou “unha em dedal”; (2) cristas horizontais; (3) onicolise ou “unhas quebradiças”; (4) pigmentação amarelada nas bordas; e (5) hiperqueratose distrófica.

ARTRITE MUTILANTE	Raramente é o padrão inicial, porém, também é característico da Artrite Psoriásica
--------------------------	--

Cerca de **5-10%** dos pacientes se apresentam com o padrão de “artrite mutilante”, mas muitos evoluem ao longo do tempo para este desfecho. Caracteriza-se por uma **poliartrite periférica destrutiva (predominando em mãos e pés), que se acompanha de intensa osteólise**. Ao RX, podemos observar a clássica “deformidade em ponta de lápis”, em que as extremidades das falanges se tornam pontiagudas (devido à dissolução subperiosteal irregular do tecido ósseo). Casos avançados

cursam com destruição quase completa das falanges e conseqüente encurtamento dos dedos, o que resulta na formação de dobras na pele periarticular. O examinador consegue “esticar” o dedo do paciente até sua posição original... Tal deformidade é conhecida como “**deformidade em telescópio**” ou em “**binóculo de teatro**” (ou ainda “engavetamento dos dedos”). Observe a **FIGURA 21**.

em qualquer nível, sem obedecer uma progressão ascendente. O grau de comprometimento vertebral é, em geral, menor que na espondilite anquilosante. O HLA-B27 é encontrado em 50% desses doentes.

ACHADOS LABORATORIAIS E RADIOGRÁFICOS

ENVOLVIMENTO DO ESQUELETO AXIAL

Lembra Espondilite Anquilosante

Cerca de **5%** dos pacientes com artrite psoriásica apresentam acometimento axial na forma de sacroileíte e/ou espondilite. Assim como na artrite reativa, tais alterações costumam ser *assimétricas e aleatórias*. Os sindesmófitos aparecem apenas em uma das margens laterais dos discos intervertebrais e

A **VHS** costuma estar elevada na artrite psoriásica. A **hiperuricemia** é outro achado frequente, principalmente na vigência de psoríase extensa (devido ao alto *turnover* das células cutâneas há um aumento na síntese e degradação de ácidos nucleicos, o que faz aumentar a produção endógena de ácido úrico). Uma descamação cutânea acentuada pode espoliar os estoques corporais de **ferro** e **ácido fólico**, os quais, portanto, devem sempre ser avaliados e repostos quando necessário.



Fig. 18

ARTRITE PSORIÁSICA



Fig. 19: Lesão psoriásica das unhas – Cedido gentilmente pelo Serviço de Reumatologia do HUPE-UERJ.



Fig. 20: Lesão psoriásica típica no cotovelo.



Dedos em “Telescópio”

Fig. 21: Artrite mutilante – Reproduzido do “Atlas of The Skin and Systemic Disease” – Churchill Livingstone.

Os principais achados radiográficos típicos da artrite psoriásica são: (1) *erosões ósseas marginais*, progressivas e irregulares, que nas falanges promovem a já citada “deformidade em ponta de lápis” – mas que podem aparecer em diversos outros ossos, incluindo as diáfises de ossos mais longos e os próprios corpos vertebrais; (2) reação periosteal de neoproliferação óssea “felpuda”, o que aparece principalmente nos sítios de inserção óssea das ênteses e tendões musculares. No que tange ao acometimento axial, não podemos esquecer que o mesmo se dá de forma bem diferente da espondilite anquilosante, ou seja, a sacroileíte da artrite psoriásica é *assimétrica*, assim como o surgimento de sindesmófitos entre os corpos vertebrais, que inclusive aparecem de maneira *randômica* e em *menor quantidade* do que na EA.

DIAGNÓSTICO

É feito essencialmente através da exclusão de patologias que podem se apresentar de forma semelhante, num paciente com lesões cutâneas e/ou ungueais de psoríase... Desse modo, a diferenciação com AR se dá pela ausência do fator reumatoide e pelo acometimento das IFD, além da frequente presença de sinais clínicos de entesite, como dactilite (“dedo em salsicha”) e inflamação do calcâneo. A diferenciação com EA é evidente devido à assimetria do comprometimento sacroilíaco, bem como pela distribuição aleatória e também assimétrica dos sindesmófitos vertebrais. Em relação à ARe nota-se a ausência das manifestações extra-articulares da síndrome de Reiter: em vez disso o paciente tem... psoríase! Para o diagnóstico de artrite enteropática falta um dado essencial: a enteropatia (mais uma vez o paciente tem psoríase, e não outra doença autoimune).

TRATAMENTO

Casos leves podem ser satisfatoriamente controlados apenas com **AINEs**. Casos mais *graves* ou *refratários* devem ser abordados com **metotrexate** (que inclusive também pode melhorar as lesões cutâneas). Pacientes que ainda assim não respondem podem associar agentes **anti-TNF** ao metotrexate. Nos dias de hoje, quando o paciente não responde à combinação de anti-TNF + MTX, podemos lançar mão de uma nova classe de imunobiológicos: os inibidores de citocinas. A droga dentro deste grupo recém-aprovada para tratamento da artrite psoriásica é o **ustekinumab**, um anticorpo monoclonal que neutraliza a IL-12 e a IL-23... Em alguns indivíduos, as medidas especificamente voltadas para o tratamento da psoríase cutânea (ex.: PUVA = psoraleno + luz ultravioleta), por si só, podem promover melhora das manifestações articulares...

Glicocorticoides sistêmicos não são indicados no tratamento da artrite psoriásica! Além de serem menos eficazes nesta doença (em comparação com outras artropatias inflamatórias), já foi bem documentado que existe risco de agravamento das lesões cutâneas durante o desmame da corticoterapia (ex.: as lesões podem assumir um padrão disseminado de “psoríase pustulosa” após redução na dose do corticoide).

IV - ARTROPATIAS ENTEROPÁTICAS

Uma doença articular inflamatória é considerada uma “artrite enteropática” sempre que pudermos responsabilizar diretamente condições intestinais em sua origem. As artropatias enteropáticas incluem as síndromes reumáticas associadas, principalmente, a:

(a) Doenças intestinais inflamatórias (doença de Crohn e retocolite ulcerativa); (b) Enterite infecciosa; (c) Doença celíaca. Todas as manifestações extraintestinais ocorrem mais comumente na doença de Crohn que na colite ulcerativa.

DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA

Doença de Crohn
Retocolite Ulcerativa

Existem dois padrões clínicos principais de artropatia associada às doenças inflamatórias intestinais:

1- Artropatia Periférica

Cerca de 20% dos pacientes com doença de Crohn grave e cerca de 2 a 7% dos pacientes com colite ulcerativa desenvolvem uma poliartrite migratória aguda, frequentemente com início abrupto e acometendo as grandes articulações dos membros inferiores. Geralmente é observada em indivíduos que já possuem outras manifestações extraintestinais da doença.

As articulações mais afetadas são os joelhos e os tornozelos, seguidos pelas interfalangianas proximais, cotovelos, ombros e punhos. É tipicamente uma poliartrite inflamatória não erosiva de grandes articulações, guardando correlação com a atividade intestinal da doença, respondendo a medidas de controle da mesma.

A crise típica de artrite é aguda, atingindo um pico em 24 horas e quase sempre afetando apenas uma única articulação em um membro inferior. Nos dias que se seguem, pode haver envolvimento de outras articulações (habitualmente menos de quatro) e sempre de modo assimétrico.

De uma forma geral, o episódio agudo surge e desaparece em algumas semanas, sem deixar sequelas, e em paralelismo com as exacerbações e remissões da doença intestinal subjacente.

A patogenia da complicação articular é desconhecida e não é associada ao HLA-B27. As radiografias das articulações periféricas afetadas costumam ser normais, a não ser por um discreto aumento de partes moles.

O tratamento deve ser dirigido ao distúrbio intestinal primário, sendo mais eficaz na colite ulcerativa do que na doença de Crohn.

2- Espondiloartropatia

Cerca de 20% dos pacientes com doença intestinal inflamatória desenvolvem sacroileíte e, ocasionalmente, espondilite grave.

A espondilite da doença inflamatória intestinal é indiferenciável da espondilite anquilosante, e o antígeno HLA-B27 pode ser encontrado em 50-70% dos pacientes. As radiografias da coluna vertebral mostram alterações também indiferenciáveis das encontradas na espondilite anquilosante.

Ao contrário da forma de artropatia periférica – que costuma manter relação temporal com os sintomas intestinais –, a espondilite não respeita esse padrão, antecedendo a doença intestinal em até 1/3 dos casos, e evoluindo independente da remissão da doença intestinal ou mesmo de colectomia. O curso tende a ser crônico, diferentemente da artrite periférica.

Também não existe relação entre a gravidade da doença intestinal e a presença de espondilite. Os testes de fator reumatoide são negativos.

A terapia é a mesma da espondilite anquilosante clássica e, apesar da doença intestinal, os AINEs costumam ser bem tolerados.

A artrite e outros achados musculoesqueléticos podem preceder a manifestação da doença intestinal.

ENTEROCOLITES INFECCIOSAS

Shigella / Salmonella
Yersinia / Campylobacter

Muitas vezes uma doença intestinal é acompanhada pelo desenvolvimento de um quadro articular inflamatório estéril, ou seja, sem a participação direta do agente infeccioso, numa forma de “artrite reativa” (ver anteriormente).

Os principais agentes que causam um quadro de infecção intestinal associado a comprometimento articular incluem: *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* e *Campylobacter jejuni*.

DOENÇA DE WHIPPLE | *Lipodistrofia Intestinal*

A doença de Whipple, também chamada de lipodistrofia intestinal, é um distúrbio raro que afeta predominantemente homens de meia-idade e que se caracteriza por: (1) artrite; (2) serosite; (3) diarreia; (4) perda ponderal; (5) hiperpigmentação cutânea; e (6) linfadenopatia.

DOENÇA CELÍACA

Enteropatia pelo Glúten

A doença celíaca é caracterizada por uma enteropatia inflamatória, clinicamente evidenciada por uma síndrome de má absorção. Em alguns pacientes, pode haver manifestações extraintestinais, como artrite. A coluna lombar, os quadris, os ombros e os joelhos são as articulações mais acometidas.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
2. Olivieri I et al. *Advances in the management of psoriatic arthritis*. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Sep; 10(9):531–42.
3. McInnes IB et al. *Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial*. *Lancet*. 2013 Aug 31; 382(9894):780–9.
4. Goldman, L.; Schafer, Al. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
5. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
6. Firestein, GS et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013.
7. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
8. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
9. Brophy, S, Mackay, K, Al-Saidi, A, et al. *The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression*. *J Rheumatol* 2002; 29:1236.
10. Godfrin, B, Zabraniecki, L, Lamboley, V, et al. *Spondyloarthropathy with enthesal pain. A prospective study in 33 patients*. *Joint Bone Spine* 2004; 71:557.
11. Huerta-Sil, G, Casasola-Vargas, JC, Londono, JD, et al. *Low grade radiographic sacroiliitis as prognostic factor in patients with undifferentiated spondyloarthritis fulfilling diagnostic criteria for ankylosing spondylitis throughout follow up*. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:642.
12. Spoorenberg, A, van der, Heijde D, de Klerk, E, et al. *Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis*. *J Rheumatol* 1999; 26:980.
13. Spoorenberg, A, de Vlam, K, van der, Heijde D, et al. *Radiological scoring methods in ankylosing spondylitis: reliability and sensitivity to change over one year*. *J Rheumatol* 1999; 26:997.
14. Van der, Heijde D, Landewe, R. *Imaging in spondylitis*. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:413.
15. Hermann, KG, Landewe, RB, Braun, J, van der, Heijde DM. *Magnetic resonance imaging of inflammatory lesions in the spine in ankylosing spondylitis clinical trials: is paramagnetic contrast medium necessary?*. *J Rheumatol* 2005; 32:2056.
16. Maksymowych, WP, Chou, CT, Russell, AS. *Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:128.
17. Tay-Kearney, ML, Schwan, BL, Lowder, C, et al. *Clinical features and associated systemic*

- diseases of HLA-B27 uveitis. *Am J Ophthalmol* 1996; 121:47.
18. Vosse, D, Feldtkeller, E, Eriendsson, J, et al. Clinical vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2004; 31:1981.
 19. Ramos-Remus, C, Gomez-Vargas, A, Guzman-Guzman, JL, et al. Frequency of atlantoaxial subluxation and neurologic involvement in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1995; 22:2120.
 20. Bartleson, JD, Cohen, MD, Harrington, TM, et al. Cauda equina syndrome secondary to long-standing ankylosing spondylitis. *Ann Neurol* 1983; 14:662.
 21. Sant, SM, O'Connell, D. Cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis: A case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 1995; 14:224.
 22. Bulkley, BH, Roberts, WC. Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients. *Circulation* 1973; 48:1014.
 23. O'Neill, TW, King, G, Graham, IM, et al. Echocardiographic abnormalities in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:652.
 24. Roldan, CA. Valvular disease associated with systemic illness. *Cardiol Clin* 1998; 16:531.
 25. Boushea, DK, Sundstrom, WR. The pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 1989; 18:277.
 26. Kchir, MM, Mtimet, S, Kochbati, S, et al. Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1992; 19:913.
 27. Lee, CC, Lee, SH, Chang, IJ, et al. Spontaneous pneumothorax associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:1538.
 28. Gratacós, J, Collado, A, Sanmartí, R, et al. Coincidental amyloid nephropathy and IgA glomerulonephritis in a patient with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1993; 20:1613.
 29. Lance, NJ, Curran JJ. Amyloidosis in a case of ankylosis spondylitis with a review of the literature. *J Rheumatol* 1991; 18:100.
 30. Leirisalo-Repo, M, Turunen, U, Stenman, S, et al. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994; 37:23.
 31. Gratacos, J, Collado, A, Pons, F, et al. Significant loss of bone mass in patients with early active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2319.
 32. Dos Santos, FP, Constantin, A, Laroche, M, et al. Whole body and regional bone mineral density in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2001; 28:547.
 33. El Maghraoui, A, Borderie, D, Cherruau, B, et al. Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999; 26:2205.
 34. Karberg, K, Zochling, J, Sieper, J, et al. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol* 2005; 32:1290.
 35. Granfors, K, Marker-Hermann, E, de Keyser, F, et al. The cutting edge of spondylarthropathy research in the millennium. *Arthritis Rheum* 2002; 46:606.
 36. Laloux, L, Voisin, MC, Allain, J, et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:316.
 37. McGonagle, D, Marzo-Ortega, H, O'Connor, P, et al. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:534.
 38. Chang, CP, Schumacher HR Jr. Light and electron microscopic observations on the synovitis of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22:54.
 39. Baeten, D, Kruithof, E, De Rycke, L, et al. Diagnostic classification of spondylarthropathy and rheumatoid arthritis by synovial histopathology: a prospective study in 154 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2931.
 40. Shichikawa, K, Tsujimoto, M, Nishioko, J. Histopathology of early sacroiliitis and enthesitis in ankylosing spondylitis. In: *Advances in Inflammatory Research Volume 9: The Spondyloarthropathies*, Ziff, M, Cohen, SB (Eds), Raven Press, New York 1985.
 41. Francois, RJ, Gardner, DL, Degraeve, EJ, Bywaters, EG. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2011.
 42. Braun, J, Bollow, M, Neure, L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:499.
 43. Bollow, M, Fischer, T, Reisschauer, H, et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:135.
 44. Collantes, E, Zarco, P, Munoz, E, et al. Disease Pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:1309.
 45. Braun, J, Landewe, R, Hermann, KG, et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2006, 54:1646.
 46. Gladman, DD, Shuckett, R, Russell, ML, et al. Psoriatic arthritis (PSA): An analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 62:127.
 47. Gladman, DD, Antoni, C, Mease, P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 2:ii14.
 48. Gladman, DD, Farewell, VT. Progression in psoriatic arthritis: Role of time varying clinical indicators. *J Rheumatol* 1999; 26:2409.
 49. Queiro-Silva, R, Torre-Alonso, JC, Tinture-Eguren, T, Lopez-Lagunas, I. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:68.
 50. Gladman, DD, Farewell, VT, Nadeau, C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis (PSA): Multivariate relative risk model. *J Rheumatol* 1995; 22:675.
 51. Bond, SJ, Farewell, VT, Schentag, CT, Gladman, DD. Predictors for radiological damage in psoriatic arthritis: results from a single centre. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:370.
 52. Kane, D, Stafford, L, Bresnihan, B, FitzGerald, O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:1460.
 53. Gladman, DD, Farewell, VT. The role of HLA antigens as indicators of progression in psoriatic arthritis (PSA): Multivariate relative risk model. *Arthritis Rheum* 1995; 38:845.
 54. Gladman, DD, Farewell, VT, Kopciuk, K, et al. HLA antigens and progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25:730.

55. Bogliolo, L, Alpini, C, Caporali, R, et al. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32:511.
 56. Bruce, I, Gladman, DD. Psoriatic arthritis: Recognition and management. *Bio Drugs* 1998; 9:271.
 57. Cuellar, ML, Citera, G, Espinoza, LR. Treatment of psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8:483.
 58. Goodfield, M. Skin lesions in psoriasis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8:295.
 59. Gladman, DD, Hing, EN, Schentag, CT, Cook, RJ. Remission in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28:1045.
 60. Ali, Y, Tom, BD, Schentag, CT, et al. Improved survival in psoriatic arthritis with calendar time. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2708.
 61. Shbeeb, M, Uramoto, KM, Gibson, LE, et al. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000; 27:1247.
 62. Griffiths, CE. Therapy for psoriatic arthritis: Sometimes a conflict for psoriasis [editorial]. *Br J Rheumatol* 1997; 36:409.
 63. Greaves, MW, Weinstein, GC. Treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 1995; 332:581.
 64. Sukenik, S, Giryas, H, Halevy, S, et al. Treatment of psoriatic arthritis at the Dead Sea. *J Rheumatol* 1994; 21:1305.
 65. Abel, EA, DiCicco, LM, Orenberg, EK, et al. Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:1007.
 66. Sarzi-Puttini, P, Santandrea, S, Boccassini, L, et al. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19:S17.
 67. Willkens, RF, Williams, HJ, Ward, JR, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27:376.
 68. Abu-Shakra, M, Gladman, DD, Thorne, JC, et al. Long-term methotrexate therapy in psoriatic arthritis: Clinical and radiologic outcome. *J Rheumatol* 1995; 22:241.
 69. Soriano, ER, McHugh, NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol* 2006; 33:1422.
 70. Hamilton, RA, Kremer, JM. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36:86.
 71. Roenigk Jr, HH, Auerbach, R, Malbach, HI, Weinstein, GD. Methotrexate in psoriasis: revised guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19:145.
 72. Kremer, JM, Alarcon, GS, Lightfoot, RW Jr, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1994; 37:316.
 73. Hassan, W. Methotrexate and liver toxicity: role of surveillance liver biopsy. Conflict between guidelines for rheumatologists and dermatologists. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:273.
-



Cap. 3

ANTI-INFLAMATÓRIOS E GLICOCORTICOIDES

ANTI-INFLAMATÓRIOS E GLICOCORTICOIDES

Neste capítulo resumiremos os mecanismos de ação, os principais benefícios clínicos e os efeitos colaterais dos anti-inflamatórios e dos glicocorticoides. É importante lembrar que os conceitos aqui discutidos servirão para todas as doenças ou situações clínicas que estudaremos ao longo do ano.

1. ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINES)

Os AINEs são anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos. Na verdade, um grupo enorme de substâncias estruturalmente distintas compõe a “classe” dos AINEs! Apesar das diferenças físico-químicas, todas apresentam o mesmo efeito farmacológico: *inibir a síntese de Prostaglandinas (PG), através do bloqueio à enzima Ciclo-Oxigenase (COX)*.

Mas... O que são prostaglandinas?

PG são mediadores da inflamação derivados do Ácido Araquidônico (AA). Este último é um componente da membrana celular, extraído para o citoplasma pela enzima *Fosfolipase A₂*. Dentro da célula, o AA pode: (1) ser metabolizado pelas lipo-oxigenases e dar origem aos leucotrienos; ou (2) ser metabolizado pelas ciclo-oxigenases e dar origem às prostaglandinas... Mais especificamente, a ciclo-oxigenase transforma o AA em *PGH₂*, que será transformada nas diferentes prostaglandinas (ex.: *PGE₂*, *PGF₂*, *PGI₂* etc.) na dependência de outras enzimas específicas, as *prostaglandina-sintetases*.

E o que eu preciso saber sobre ciclo-oxigenase? Atualmente, três isoformas de ciclo-oxigenase são reconhecidas: **COX-1**, **COX-2** e **COX-3**. A COX-1 é expressa de forma constitutiva, principalmente nas *plaquetas* e *mucosa gastroduodenal*. Sua função é manter a homeostase, na medida em que viabiliza uma adequada hemostasia primária (formação do “tampão” plaquetário) e estimula mecanismos de defesa contra o ácido gástrico (ex.: produção de muco). A COX-2 tem expressão tanto constitutiva quanto induzível (**FIGURA 1**). A forma induzível da COX-2 é responsável pelo processo inflamatório em si e, portanto, é o nosso grande “alvo terapêutico”! Ela é dita “induzível” por ser sintetizada somente na presença de estímulos como destruição tecidual, exposição ao LPS bacteriano, etc... Por outro lado, a forma constitutiva da COX-2 é continuamente expressa em cérebro, rim e – muito importante – no endotélio vascular. Esta forma também possui efeitos homeostáticos significativos (gera mediadores anti-inflamatórios, vasodilatadores e antitrombóticos de ação local, mantendo a “saúde” do endotélio). A COX-3 é uma variante da COX-1 expressa de forma constitutiva no SNC, e sua função ainda é pouco compreendida...

Os paraefeitos clássicos dos AINEs (úlceras pépticas e tendência ao sangramento) são mediados pela inibição indesejada da COX-1 (mucosa gastroduodenal e plaquetas), ao passo que os efeitos terapêuticos são secundários à inibição da forma induzível da COX-2 (tecidos inflamados).

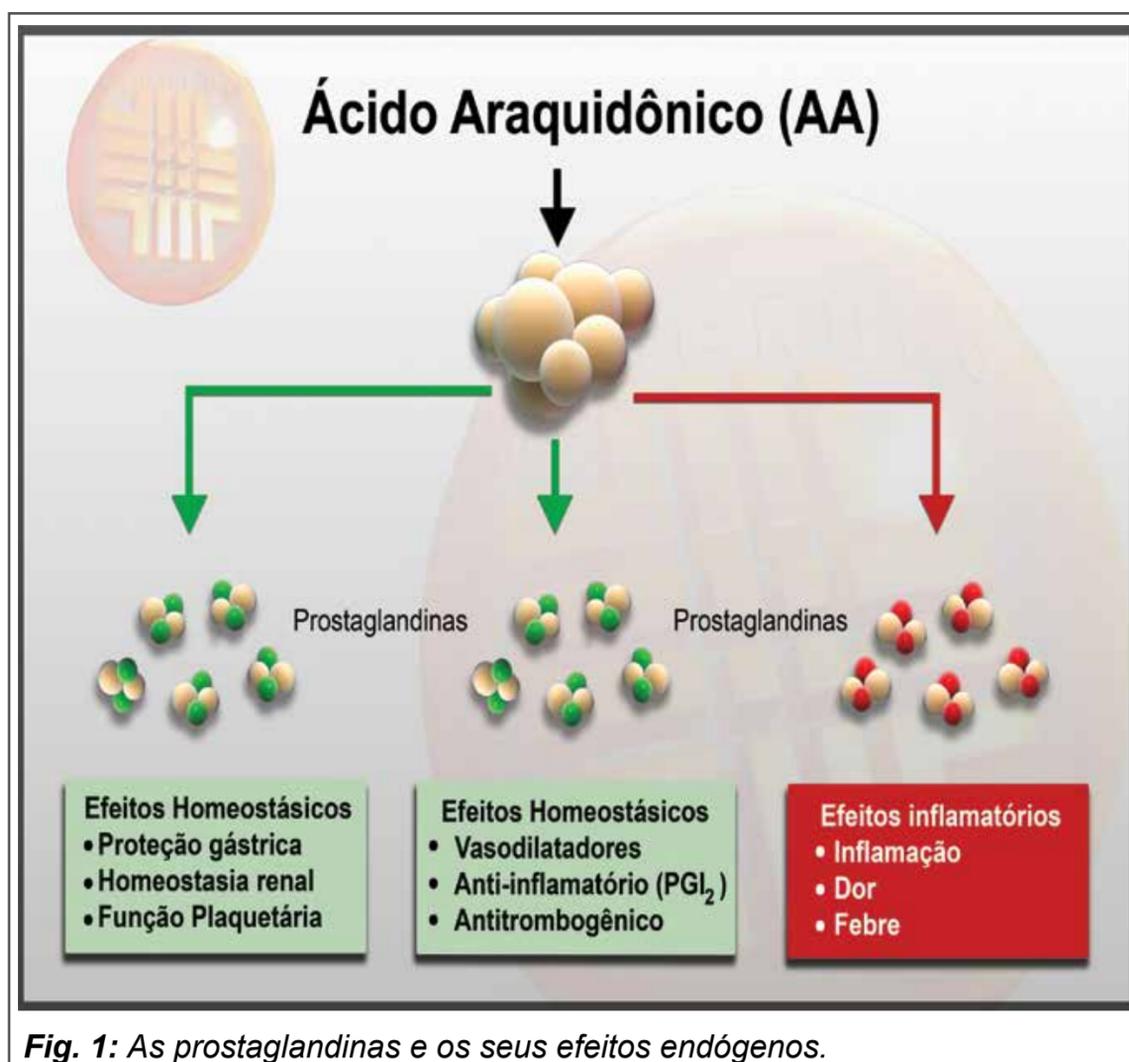


Fig. 1: As prostaglandinas e os seus efeitos endógenos.

Por este motivo, desde 1990 vêm sendo desenvolvidos AINEs com seletividade para a COX-2 (os “Coxibs”, que chegam a inibir a COX-2 com uma potência até 3000x maior que a COX-1). Infelizmente, apesar de sua menor toxicidade gastroduodenal e plaquetária, esta subclasse também possui efeitos colaterais significativos, notadamente um *aumento no risco cardiovascular* (ex.: maior incidência de IAM, AVC e TEP), o que levou várias drogas a serem retiradas do mercado. A explicação para esse aumento de risco é a inibição indesejada da COX-2 endotelial CONSTITUTIVA (e consequente perda de “fatores protetores” vasculares)... Na verdade, já está bem estabelecido que *todos os AINEs e Coxibs (exceto o AAS em baixas doses) aumentam o risco cardiovascular!!!*

A inibição da COX-3 não é importante com os AINEs, uma vez que eles cruzam pouco a barreira hematoencefálica. Entretanto, o *paracetamol* (acetaminofen) e a *dipirona* parecem ser capazes de inibir a COX-3 no SNC, o que justificaria, em parte, seus efeitos anti-piréticos e analgésicos (as PG produzidas pela COX-3 teriam participação na transmissão central de estímulos algícos e pirogênicos). Vale ressaltar que dipirona e paracetamol não inibem as outras COX, logo, não podem ser classificados como AINEs... Seu real mecanismo de ação até hoje não foi elucidado, e provavelmente envolve outros fatores!

SAIBA MAIS...

Efeitos anti-inflamatórios do Óleo de Peixe

Ácidos graxos “essenciais” são aqueles que o corpo humano não sintetiza, e precisam ser ingeridos na dieta. Dentre os ácidos graxos essenciais merecem destaque o *Ácido Araquidônico (AA)* e o *Ácido Eicosapentaenoico (AEPE – um ácido graxo “ômega 3”)*, ambos substratos para a ciclo-oxigenase. A metabolização do AA gera prostaglandinas e leucotrienos, ao passo que o AEPE bloqueia a interação entre o AA e a COX, reduzindo a síntese de prostaglandinas... Por tal motivo, acredita-se que dietas ricas em AEPE (ex.: elevado consumo de peixe) teriam o benefício de reduzir a intensidade das doenças inflamatórias, assim como o risco cardiovascular (lembre-se que a aterosclerose possui importante componente inflamatório)... De fato, a suplementação diária com extratos de óleo de peixe vem sendo recomendada para portadores de doença coronariana que não têm o hábito de comer peixe regularmente (pelo menos uma a duas porções por semana)! Diversos estudos apontam para uma *pequena* redução no risco de IAM e morte súbita.

FARMACOLOGIA DOS AINEs

Os diferentes AINEs exercem seus efeitos competindo com o ácido araquidônico pelas ciclo-oxigenases. Assim, todos os AINEs (exceto o AAS) promovem inibição *reversível* das COX (o efeito “passa” após 24-48h). O AAS, por sua

vez, é o único que bloqueia a COX de maneira *irreversível*, através do processo de acetilação (transferência do radical acetil da molécula de AAS para a COX, com formação de uma ligação covalente). Veremos adiante que ele bloqueia preferencialmente a COX-1, e “modifica” a COX-2 endotelial de modo a fazê-la sintetizar mais “resolvinas” e “lipoxinas”... O efeito do AAS só passa quando as plaquetas inibidas são naturalmente substituídas por plaquetas novas, o que ocorre após 7-10 dias.

Uma droga com mecanismo de ação peculiar é a **colchicina**, que inibe os microtúbulos intracelulares. Ela é classicamente indicada nas crises de *gota* e no tratamento da *febre familiar do mediterrâneo*. Células como os neutrófilos realizam a *quimiotaxia* (movimentação em direção ao foco inflamatório) através da reorganização de seus microtúbulos. A colchicina, ao interferir nesse processo, faz com que menos neutrófilos sejam capazes de chegar à região inflamada (ex.: interior da cavidade sinovial), reduzindo a inflamação e consequente destruição tecidual.

Outros AINEs com ação peculiar são a **nimesulida**, o **etodolaco** e o **meloxicam**. Eles foram desenvolvidos antes dos Coxibs, com o intuito de serem menos gastrotóxicos que os AINEs tradicionais. Hoje sabemos que seu mecanismo de ação envolve inibição seletiva da COX-2, porém, com uma “seletividade” bastante inferior a dos Coxibs propriamente ditos. Enquanto os Coxibs inibem a COX-2 até 3000x mais que a COX-1, as três drogas citadas inibem a COX-2 cerca de 10-20x mais que a COX-1, o que, na prática, é suficiente para causar menos gastrotoxicidade! Logo, tais compostos não são classificados dentro do conceito de “Coxib”, mas também não são AINEs convencionais...

Quase todos os AINEs são ácidos orgânicos, o que justifica sua excelente penetração em áreas inflamadas (“meio ambiente” mais ácido). Ácidos têm pKa reduzido (constante de dissociação ácida), e assumem a forma não ionizada (mais lipossolúvel) quanto mais baixo for o pH... Observe na **Tabela 1**, na página ao lado, os principais AINEs e Coxibs disponíveis para uso clínico.

SAIBA MAIS...

Eficácia dos diferentes compostos

Apesar de a literatura sempre ter preferido certos AINEs para o tratamento de doenças específicas (ex.: *indometacina* para *espondilite anquilosante*), evidências recentes sugerem que existe pouca diferença de eficácia entre os AINEs, no que diz respeito a seus efeitos analgésicos e anti-inflamatórios. O fato de algumas pessoas responderem melhor a uma droga do que a outra pode ser explicado por características *idiossincrásicas* (próprias do indivíduo). Por outro lado, diferenças de metabolização justificariam possíveis efeitos adversos exclusivos de cada droga (ação de metabólitos específicos)...

Tab. 1: Principais AINEs e Coxibs.

Nome (exemplo)	Doses (mg)	Doses máxima (mg)	Meia-vida (h)	Comentários
ÁCIDOS SALICÍLICOS				
- AAS (Aspirina)	100, 400, 500, 650	3000	4-6	Reduzir dose em 50% na falência renal e hepática
- Diflunisal (Dolobid) e Salsalato (Disalcid), análogos do AAS, não são comercializados no Brasil				
ÁCIDOS ACÉTICOS				
- Diclofenaco (Voltaren, Cataflam, Artren)	25, 50, 75, 100	225	2	É o AINE que mais aumenta as aminotransferases
- Indometacina (Indocid)	25, 50, 75	200	2-13	É o AINE tradicionalmente de escolha para fechar o canal arterial patente em RN pré-termo
- Cetorolaco (Toradol)	VO: 10 IV/IM: 15 ou 30	VO: 40 IV/IM: 120	4-6	Não usar por mais de 5 dias. Reduzir dose em 50% na falência renal e em idosos
- Etodolaco (Flancox)	300, 400	1200	6-7	–
ÁCIDOS PROPIONÍCOS				
Possuem o sufixo “eno”				
- Ibuprofeno (Dalsy, Advil)	100, 200, 400	3200	2	Não usar em hepatopatas graves
- Naproxeno (Naprosyn, Flanax)	250, 275, 550	1500	12-15	Reduzir dose na falência renal, hepatopatia e idosos
- Fenoprofeno (Trandor)	200, 300, 600	3200	2-3	É o AINE que mais causa nefropatia idiossincrásica (ex.: glomerulopatia)
- Cetoprofeno (Profenid)	50, 100, 150, 200	300	2-4	Reduzir dose na falência renal, hepatopatia e idosos
- Flurbiprofeno (Ocufen)	0,3 (colírio)	Utilizado em cirurgias oftalmológicas como inibidor de miose intraoperatória		
ÁCIDOS FENÂMICOS				
- Ácido Mefenâmico (Ponstan)	500	2000	2	Muito utilizado por ginecologistas para tratamento da dismenorreia
OXICAMs				
- Piroxicam (Feldene)	10, 20	20	3-86	Reduzir dose em hepatopatas e idosos
- Meloxicam (Meloxicil)	7,5, 15	15	20	–
- Tenoxicam (Tilatil)	20, 40	40	60-75	–
COMPOSTOS NÃO ÁCIDOS				
- Nabumetona (Relafen – não disponível no Brasil)	500, 750	2000	24	Reduzir dose na falência renal e em hepatopatas Máx. 1 g em idosos
COXIBs				
- Celecoxib (Celebra)	100, 200, 400	400	11	Contraindicado na alergia às sulfonamidas
COXIBs PROIBIDOS NO BRASIL				
- Etoricoxib (Arcoxia)	60, 90, 120	120	22	Contraindicado na insuficiência renal e hepatopatia grave
- Lumiracoxib (Prexige)	200, 400	400	3-6	Contraindicado na insuficiência renal e hepatopatia grave
COXIBs RETIRADOS DO MERCADO INTERNACIONAL				
- Valdecoxib (Bextra)	–	–	–	–
- Rofecoxib (Vioxx)	–	–	–	–

AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA

Como vimos, os AINEs e Coxibs inibem a síntese de prostaglandinas através do bloqueio às ciclo-oxigenases. Vale lembrar que, em condições como a *artrite reumatoide*, apesar de promoverem alívio sintomático (efeito paliativo), os AINEs não modificam a história natural da doença (haverá progressão das erosões articulares se o tratamento for feito exclusivamente com AINEs).

AÇÃO ANALGÉSICA

Podemos dizer que os AINEs são “mais analgésicos que anti-inflamatórios”, uma vez que a dose para aliviar a dor é menor que a dose necessária para suprimir a inflamação. Na verdade, o efeito analgésico dos AINEs não é “direto”... Hoje sabemos que as prostaglandinas sensibilizam as terminações nervosas nociceptivas, de modo a reduzir seu limiar de ativação. Assim, uma área inflamada é mais “hiperalgésica” que uma área normal! O bloqueio à síntese de prostaglandinas diminui essa hipersensibilidade, especialmente se for feito antes do surgimento da lesão (ex.: administrar AINEs antes do ato operatório, a chamada *analgesia preemptiva*). A combinação de AINEs (ação periférica) com drogas de ação central (ex.: paracetamol, opioides) é altamente eficaz em aliviar a dor...

AÇÃO ANTIPIRÉTICA

No SNC, mais especificamente no hipotálamo, temos vasos sanguíneos dotados de um endotélio especializado que sintetiza PG em resposta a pirogênicos endógenos (ex.: IL-1) e exógenos (ex.: LPS bacteriano). São essas PG localmente sintetizadas (principalmente a PGE₂) que cruzam a barreira hematoencefálica e estimulam os centros da termorregulação a produzir febre. Os AINEs, através do bloqueio a sua síntese, exercem efeitos antipiréticos.

SAIBA MAIS...

O uso de AAS e a Síndrome de Reye

Todos os AINEs podem ser usados como antipiréticos em *crianças pequenas*, exceto o **AAS**. O motivo é que o AAS pode desencadear a **síndrome de Reye** nesse grupo (disfunção mitocondrial associada à encefalopatia aguda + esteatose hepática microvesicular), particularmente em portadores de infecção por varicela ou influenza. O mecanismo etiológico é desconhecido...

PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS

Os AINEs e Coxibs podem causar os mesmos efeitos colaterais, ainda que os Coxibs sejam mais seguros em alguns quesitos... Veja na **Tabela 2**, um resumo sobre este assunto.

Como os AINEs causam toxicidade gastrointestinal?... As PG são produzidas

em todo o tubo digestivo (principalmente PGE₂ e PGI₂), e sua inibição pelo bloqueio indesejado da COX-1 é a grande responsável por esse tipo de toxicidade. Na mucosa gastroduodenal, as PG promovem os seguintes efeitos benéficos: (1) redução da secreção ácida; (2) vasodilatação; (3) aumento da secreção de muco; e (4) aumento da secreção de bicarbonato.

QUADRO DE CONCEITOS I

Os Coxibs podem causar úlcera péptica?

Sim! A toxicidade gastrointestinal dos Coxibs é bem menor que a dos AINEs não seletivos, contudo, o risco de doença ulcerosa péptica não é completamente eliminado, e apresenta relação “dose-resposta”.

O efeito colateral mais frequente dos AINEs (e Coxibs) é a **dispepsia**, relatada por **10-20%** dos usuários, *principalmente idosos*. A **doença ulcerosa péptica**, uma das complicações mais temidas, surge em até **30%** dos usuários crônicos de AINEs e muitas vezes **NÃO** é precedida nem acompanhada de dispepsia... Cerca de **1-4%** desses indivíduos desenvolve, a cada ano, hemorragia digestiva alta e/ou perfuração gastroduodenal!!! Vale lembrar que apesar da toxicidade predominantemente “alta”, até **20%** evolui com complicações “baixas”, como hematoquezia. A fisiopatogênese dessa última é pouco compreendida, mas parece relacionada a um efeito tóxico direto dos AINEs na mucosa colônica. A toxicidade gastrointestinal NÃO depende da via de administração...

A chance aumenta na presença de certos fatores. Veja na **Tabela 3** que fatores são esses.

E o AAS em “baixas doses”, também apresenta efeitos gastrointestinais?

Sim, pois **NÃO** existe uma dose segura de AAS que não se associe ao surgimento de úlcera péptica. Alguns estudos mostraram que cerca de 7% dos indivíduos que tomam AAS em baixas doses (prevenção cardiovascular) desenvolve erosões na mucosa gastroduodenal com três meses de uso. Após três meses, até **METADE** apresenta erosões endoscopicamente identificáveis, ainda que a maioria não refira sintomas. Se usuários crônicos de AAS fizerem um curso de AINE concomitante, o risco de DUP clinicamente significativa aumenta em cerca de dez vezes!!!

Como AINEs e Coxibs aumentam o risco cardiovascular? Estude com atenção os quadros abaixo, pois eles contêm os conceitos mais “em voga” a respeito deste tópico.

*Existe mais um efeito cardiovascular dos AINEs: eles induzem o fechamento do **canal arterial patente** em recém-natos pré-termo!* Sabemos que as PG são importantes na fisiologia fetal pelo fato de manterem o Canal Arterial (CA) aberto. Lembre-se que, no feto, o CA desvia o sangue proveniente da artéria pulmonar para a aorta, permitindo que o sangue oxigenado que entra pelo sistema venoso (oriundo da placenta) atinja a circulação sistêmica... O bloqueio à síntese de PG induz constrição e

obliteração do CA! Entretanto, sabemos que este efeito só é observado em RNs pré-termo... RNs a termo e crianças mais velhas com CA patente não se beneficiam dos AINEs, provavelmente por diferenças histológicas no CA (que é mais “maduro” nestes casos – o tratamento, então, deve ser cirúrgico ou endovascular).

Como os AINEs causam nefrotoxicidade?... Diversas podem ser as consequências renais adversas do uso de AINEs! Veja um resumo na **Tabela 4**.

Como os AINEs afetam o SNC?... Idosos usuários crônicos de AINEs são mais predispostos ao surgimento de cefaleia, tonteira, episódios de confusão mental, depressão e até mesmo convulsões! Nos portadores de collagenoses (ex.: LES) aumenta o risco de **meningite asséptica**. O mecanismo desta última até o momento não é bem compreendido, mas NÃO parece estar relacionado a fenômenos de hipersensibilidade...

Como os AINEs afetam o esqueleto? O processo de *turnover* ósseo (reabsorção pelos osteoclastos, formação de osso novo pelos osteoblastos) é mediado em parte pela produção local de prostaglandinas (principalmente PGE₂). Evidências experimentais mostram que os AINEs e Coxibs dificultam o reparo de fraturas, portanto, neste tipo de paciente o uso de AINEs e Coxibs deve ser limitado ao mínimo possível. Outros estudos mostraram que tais drogas NÃO interferem na densidade mineral óssea a longo prazo (ou seja, não induzem osteoporose).

Como os AINEs causam hepatotoxicidade? Na maioria das vezes há efeitos discretos, reversíveis após suspensão ou redução das doses. Até **15%** dos usuários crônicos de AINEs apresenta aumento das aminotransferases (ALT e AST) *maior ou igual a 3x LSN*. Por tal motivo, é mandatório acompanhar o hepatograma nesses casos. Todos os AINEs podem ser hepatotóxicos, mas os mais frequentemente incriminados são o **diclofenaco** e o **sulindaco**.

Tab. 2	TOXICIDADE	
Sistema	AINEs e Coxibs	AINEs (Coxibs causam menos)
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Dispepsia • Exacerbação de colite subjacente 	<ul style="list-style-type: none"> • Úlcera péptica • Complicações da doença ulcerosa péptica (ex.: obstrução, perfuração) • Hemorragia digestiva alta • Hemorragia digestiva baixa
Renal	<ul style="list-style-type: none"> • Retenção de sódio • Edema e ganho de peso • ATR IV (hipercalêmica) • IRA / IRC descompensada • Necrose de papila • NIA 	–
Hepático	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de aminotransferases (comum) 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Reye (AAS)
Imunológico	–	<ul style="list-style-type: none"> • Exacerbação da asma em pacientes sensíveis (“asma exacerbada por AAS”)
Cutâneo	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatite por hipersensibilidade • Síndrome de Stevens-Johnson • Necrólise epidérmica tóxica 	–
Hematológico	<ul style="list-style-type: none"> • Citopenias (falência medular) 	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunção plaquetária
Neurológico	<ul style="list-style-type: none"> • Tonteira, confusão mental • Convulsões • Meningite asséptica (ex.: portadores de LES) 	–
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> • HAS • Trombose (IAM, AVE e TEP) 	–
Esquelético	–	<ul style="list-style-type: none"> • Atraso na consolidação de fraturas

Tab. 3

Fatores de risco para a toxicidade gastrointestinal dos AINEs
1) Idade > 65 anos.
2) Passado de úlcera péptica.
3) Dose e duração do uso.
4) Uso concomitante de corticosteroides ou anticoagulantes.
5) Presença de comorbidades graves (ex.: cardíacas, renais, hepáticas, etc).
6) Prováveis: tabagismo, alcoolismo, infecção por <i>H. pylori</i> .
1 fator = risco moderado; 2 ou mais fatores = alto risco

Tab. 4

Nefrotoxicidade dos AINEs
1) Situações de <i>hipofluxo renal</i> , como ICC, cirrose hepática, síndrome nefrótica e hipovolemia, induzem aumento na síntese de PG na vasculatura renal, cujo intuito é promover vasodilatação da arteríola aferente e manter a TFG constante (“autorregulação da TFG”). O uso de AINEs, nesse contexto, gera isquemia e IRA pré-renal.
2) Fisiologicamente, as PG <i>inibem a reabsorção de sódio</i> na alça de Henle e no túbulo coletor, aumentando a natriurese. Também <i>inibem a retenção de água livre</i> promovida pelo hormônio antidiurético (vasopressina). Logo, o uso de AINEs reduz a natriurese e a excreção de água livre, e até 25% dos usuários desenvolve edema. Com isso o efeito de drogas anti-hipertensivas pode ser reduzido, dificultando o controle pressórico...
3) A síntese de PG no aparelho justaglomerular estimula a liberação de <i>renina</i> . O uso de AINEs pode causar hipoaldosteronismo hiporreninêmico, em particular nos pacientes propensos (ex.: diabéticos). Laboratorialmente, teremos um quadro de acidose tubular renal tipo IV (hipercalêmica).
4) As PG intrarrenais aumentam o fluxo sanguíneo para a medula e a papila. O uso de AINEs pode desencadear isquemia medular e necrose de papila, em particular nos pacientes propensos (ex.: diabéticos).
5) Reações idiossincrásicas: o grande exemplo é a <i>Nefrite Intersticial Aguda</i> (NIA), que no caso específico dos AINEs se caracteriza por uma combinação de proteinúria nefrótica (lesão mínima glomerular) + nefrite intersticial linfocítica. Outras lesões, como a <i>glomerulopatia membranosa</i> , também podem ocorrer.

Como os AINEs afetam a imunidade? Paradoxalmente, além de seu efeito pró-inflamatório, as PG atuam sobre o sistema imune exercendo efeito IMUNOSSUPRESSOR. Por conseguinte, o uso regular de AINEs pode aumentar a resposta imune específica, o que justificaria, por exemplo, o fato deles não serem drogas modificadoras de doença na artrite reumatoide.

Como os AINEs podem desencadear asma? Entre 10-20% dos asmáticos possui o

que se chama de “asma exacerbada por AAS”, um quadro de broncoespasmo + manifestações nasculares desencadeado, na verdade, por qualquer AINE. O mecanismo parece ser a redução na síntese de PG “protetoras” na mucosa respiratória, produzidas localmente pela COX-1. Por este motivo, os Coxibs têm baixa probabilidade de causar tal efeito. Curiosamente, existe um “paciente típico” com chance aumentada de apresentar esta condição! Trata-se do indivíduo que possui a tríade: **(1) rinite vasomotora; (2) polipose nasal; e (3) asma.**

QUADRO DE CONCEITOS II

Por que os AINEs e especialmente os Coxibs aumentam o risco cardiovascular?

Plaquetas possuem apenas COX-1, que nestas células sintetiza **tromboxane A₂**. Este último é uma molécula vasoconstritora e pró-trombogênica (estimula ativação, adesão e agregação plaquetária). O endotélio, por outro lado, expressa a COX-2 de forma constitutiva, que neste caso sintetiza **prostaciclina (PGI₂)**, **resolvinas** e **lipoxinas**, moléculas com efeitos anti-inflamatórios, vasodilatadores e antitrombogênicos... Os Coxibs, ao inibirem preferencialmente a COX-2 endotelial sem interferir na COX-1 plaquetária, modificam o equilíbrio entre estímulos vasodilatadores/antitrombogênicos e estímulos vasoconstritores/pró-trombogênicos, favorecendo a ocorrência de trombose. Os AINEs não seletivos (exceto o AAS em baixas doses), ainda que reduzam a síntese de tromboxane (inibição da COX-1 plaquetária), acabam privando o endotélio da produção de substâncias protetoras (inibição da COX-2 constitutiva), o que resulta, igualmente, em aumento do risco cardiovascular. Esse risco (é óbvio) sempre será mais importante nos portadores de aterosclerose previamente bem estabelecida... Além dos mecanismos citados, sabemos que todos os AINEs e Coxibs elevam a pressão arterial (em cerca de 5 mmHg) ao promoverem retenção renal de sódio, um fator a mais na composição do risco cardiovascular!

QUADRO DE CONCEITOS III*Por que o AAS em baixas doses reduz o risco cardiovascular?*

O AAS (*Ácido Acetilsalicílico*), por ser um AINE relativamente seletivo para a COX-1, inibe a síntese de tromboxane A₂ sem reduzir a síntese de prostaglandinas protetoras sintetizadas pelo endotélio!!! Além disso, hoje sabemos que o AAS “modifica” a COX-2 endotelial, fazendo-a, na verdade, aumentar a síntese de mediadores como **resolvinas** e **lipoxinas**. Por tal motivo, o AAS em “baixas doses” (75-325 mg/dia) comprovadamente reduz o risco cardiovascular em pacientes de alto risco!

* *Obs.: o uso de AAS em baixas doses com coxibs ou outros AINEs não apresenta vantagens e, portanto, não é recomendado! Os efeitos “cardioprotetores” do AAS são contrabalançados pela cardiotoxicidade dos Coxibs e demais AINEs, assim como a menor gastrotoxicidade dos Coxibs é totalmente perdida com o uso concomitante de AAS (mesmo em baixas doses). Já vimos que AAS + AINEs não seletivos aumenta o risco gastroduodenal...*

QUADRO DE CONCEITOS IV*Os AINEs e Coxibs reduzem o risco de Alzheimer?*

Alguns estudos recentes envolvendo usuários de AINEs de longa data sugeriram um paraefeito curioso, até então inimaginável: o risco de desenvolver a Doença de Alzheimer (DA) parece estar reduzido nesses indivíduos!!! Por outro lado, nenhum benefício foi observado em pacientes com DA bem estabelecida... A explicação seria que a formação de *placas amiloides* no cérebro (importantes na patogênese da DA) se acompanha de reação inflamatória e expressão de COX. Todavia, até o momento, NÃO existem recomendações formais para o uso profilático de AINEs com este intuito.

Como os AINEs podem causar toxicidade hematológica? Além do aumento no tempo de sangramento pela inibição plaquetária dos AINEs (mas não com Coxibs), existem manifestações hematológicas gravíssimas. Apesar de raras, elas respondem por boa parte dos óbitos relacionados ao uso de AINEs... Estamos falando da *anemia aplástica*, da *agranulocitose* e da *trombocitopenia*.

Os AINEs também interferem no sistema genital e na fertilidade? Sim. Sabemos que as PG produzidas no folículo ovariano são imprescindíveis para a síntese de enzimas proteolíticas (que rompem o folículo e permitem a ovulação). O bloqueio desse fenômeno com o uso de AINEs pode gerar infertilidade transitória em mulheres, uma condição conhecida como *síndrome do folículo não roto luteinizado*.

QUADRO DE CONCEITOS V*Os AINEs e Coxibs reduzem o risco de câncer?*

Estudos epidemiológicos mostraram que o risco de certas neoplasias – como câncer de cólon, intestino delgado, estômago, mama e bexiga – pode ser reduzido em até 40-50% nos usuários crônicos de AINEs!!! A explicação seria que o tecido neoplásico é um grande produtor de COX e prostaglandinas, as quais estimulam a neoangiogênese e bloqueiam (através de seu efeito imunossupressor) a resposta imune antineoplásica do hospedeiro... Entretanto, mais uma vez, até o momento NÃO existem recomendações formais para o emprego de AINEs e Coxibs com tal finalidade profilática.

Para finalizar, façamos um sumário das principais recomendações quanto ao uso ou não de AINEs...

Antes de prescrever um AINE, avalie a presença de fatores de risco para toxicidade cardiovascular e gastrointestinal. Os fatores de risco gastrointestinal foram citados na **Tabela 3**. Já os fatores de risco cardiovascular são os mesmos da aterosclerose de uma forma geral (maiores detalhes no bloco de Cardio).

MEDIDAS GERAIS PARA REDUÇÃO DO RISCO

1. Usar estratégias não farmacológicas para alívio da dor (ex.: acupuntura) ou analgésicos não AINEs (ex.: dipirona ou paracetamol). *Lembre-se que estas drogas também possuem efeitos colaterais (ex.: hepato e nefrotoxicidade)...*
2. Sempre usar a menor dose pelo menor tempo possível.
3. Evitar terapia combinada (ex.: AINEs ou Coxibs + AAS “profilático”; AINEs ou Coxibs + glicocorticoides).
4. Evitar uso concomitante de outros antiagregantes plaquetários (ex.: clopidogrel) e anti-coagulantes (ex.: warfarin).

MEDIDAS ESPECÍFICAS PARA REDUZIR O RISCO GASTROINTESTINAL

Se o paciente apresentar fatores de risco gastrointestinal e necessitar de terapia prolongada:

1. Pesquisar *H. pylori* e erradicar se positivo.
2. Usar Inibidores da Bomba de Prótons (IBP) enquanto durar o tratamento.
3. Não usar antagonistas do receptor H₂ (ex.: ranitidina). Apesar de aliviar a dispepsia, esta classe não se mostrou eficaz em prevenir as complicações da DUP em usuários crônicos de AINEs.
4. Considerar associação de *misoprostol*, um análogo da PGE₂, em pacientes de alto risco.

MEDIDAS ESPECÍFICAS PARA REDUZIR O RISCO CARDIOVASCULAR

1. Utilizar escores validados de avaliação do risco cardiovascular (ex.: *Framingham*). Se o paciente for de alto risco, devem-se evitar os AINEs e Coxibs.

2. Em pacientes de alto risco cardiovascular que necessitam de AAS em baixas doses, avaliar o risco gastrointestinal de acordo com a **Tabela 3**. Se o risco for elevado, utilizar IBP profilático.
3. Pacientes com história de úlcera péptica relacionada ao AAS em baixas doses NÃO se beneficiam com a troca do AAS por clopidogrel ou ticlopidina. Nestes casos, recomenda-se fazer AAS + IBP.

Em resumo, apresentamos a **Tabela 5**, adaptada do livro *Kelley's Textbook of Rheumatology*.

2. GLICOCORTICÓIDES

Em 1948, o reumatologista Philip S. Hench administrou o que se chamava na época de “composto E” (cortisona) a uma paciente de 29 anos com artrite reumatoide de longa data que não se levantava da cama por causa de artralgia... Após três dias recebendo 100 mg IM, a moça não só *melhorou o quadro algico como também conseguiu andar, apresentando apenas uma discreta dificuldade!!!* Esta importante descoberta rendeu ao Dr. Hench (e seus colegas da clínica Mayo) o prêmio Nobel de Medicina em 1950. A partir de então, após sucessivas modificações na molécula original de cortisona, “glicocorticoides sintéticos” com diferentes aplicabilidades foram desenvolvidos. Os glicocorticoides, na verdade, são os mais potentes anti-inflamatórios e imunossuppressores conhecidos, e por tal motivo são amplamente empregados em várias condições reumatológicas...

FARMACOLOGIA

Denominam-se *esteroides* os hormônios que derivam do colesterol. Quando produzidos pelo córtex adrenal, são chamados *corticosteroides* ou simplesmente *corticoides*. Os corticoides são classificados de acordo com sua função fisiológica básica: (1) *glicocorticoides* – atuam no metabolismo intermediário (ação “permissiva” em vários processos biológicos) e na resposta ao estresse; (2) *mineralocorticoides* – atuam no balanço corporal de sódio, potássio e prótons; (3) *esteroides sexuais* – geram caracteres sexuais secundários, sendo produzidos em pequena escala pelas adrenais (sua principal fonte são as gônadas)... Os glico e mineralocorticoides endógenos mais im-

portantes são o **cortisol** (hidrocortisona) e a **aldosterona**, respectivamente.

Qualitativamente, todos os glicocorticoides exercem os mesmos efeitos, que são “genômicos” (mediados pelo mesmo receptor de GC). Assim, as diferenças são essencialmente *quantitativas*, devido a variações na potência dos compostos. Veja na **Tabela 6** uma comparação entre diversos glicocorticoides de uso comum.

Repare que o cortisol é o protótipo dos GC, com o qual todos os demais são comparados. Repare também como quase todos (exceto: deflazacort, triancinolona, dexametasona e betametasona) possuem efeito mineralocorticoide. Outra observação curiosa diz respeito à divergência na “meia-vida plasmática” e “meia-vida biológica”... Mesmo após desaparecerem do plasma, os glicocorticoides mantêm-se atuantes por continuarem ligados a seu receptor intracelular. Vale citar ainda que a *prednisona* é na verdade um pró-hormônio, necessitando de metabolização hepática para chegar à forma ativa. Assim, hepatopatas graves não devem receber prednisona! Em tais casos, é preferível administrar diretamente a *prednisolona*, que representa a forma ativa da prednisona...

Na prática, para determinar a *equivalência de doses* entre os glicocorticoides, basta uma simples “regra de 3”.

Veja um exemplo clássico:

“Quero trocar prednisona oral (ex.: 80 mg) por metilprednisolona intravenosa. Que dose desta última devo usar?”

A regra fica assim:

5 mg de prednisona – 4 mg de metilprednisolona

80 mg de prednisona – X mg de metilprednisolona

X = 64 mg (cerca de metade do frasco-ampola de 125 mg)

Diversas drogas e condições clínicas interferem na farmacocinética dos glicocorticoides. Em tais casos, devemos reduzir ou aumentar a dose, a fim de evitar efeitos colaterais ou mesmo uma crise de insuficiência adrenal (se o paciente for usuário crônico de GC)...

Veja na **Tabela 7** as principais interações.

Tab. 5 GUIDELINES PARA O USO DE AINES E COXIBS		
Risco cardiovascular	Sem fatores de risco gastrointestinal	Alto risco gastrointestinal
Baixo (AAS não indicado)	AINEs tradicionais ou Coxibs	AINEs tradicionais ou Coxibs + agente gastroprotetor
Moderado ou alto (AAS indicado)	Evitar Coxibs	Evitar Coxibs e AINEs isolados
	AINEs com ou sem agentes gastroprotetores	Usar com cuidado: AINEs com agentes gastroprotetores

Tab. 6

Drogas	Equivalência de doses (mg)	Potência glicocorticoide	Potência mineralocorticoide	Meia-vida no plasma (h)	Meia-vida biológica (h)
AÇÃO RÁPIDA					
Cortisona	25	0.8	0.8	0.5	8-12
Cortisol (hidrocortisona)	20	1	1	1.2-2	8-12
AÇÃO INTERMEDIÁRIA					
Metilprednisolona	4	5	0.5	> 3.5	18-36
Prednisolona	5	4	0.6	2.1-3.5	18-36
Prednisona	5	4	0.6	3.4-3.8	18-36
Triancinolona	4	5	0	> 5	18-36
Deflazacort	5-7	3-5	0	1-2	12-30
AÇÃO PROLONGADA					
Dexametasona	0.75	20-30	0	3-4.5	24-72
Betametasona	0.75	20-30	0	3-5	24-72

Tab. 7

Reduzem Efeito	Mecanismo
Rifampicina, barbitúricos, fenitoína	Indução do citocromo P450 – aumentam o <i>clearance</i> de glicocorticoides. Descrevem-se casos de “resistência aos glicocorticoides” em portadores de doenças autoimunes usuários de rifampicina, bem como há casos de franca insuficiência adrenal (após início de rifampicina) em indivíduos que fazem reposição crônica de doses “fisiológicas” de prednisona...
Aumentam Efeito	Mecanismo
Cetoconazol, eritromicina	Inibição do citocromo P450 – reduzem o <i>clearance</i> de glicocorticoides. Maior chance de efeitos adversos.
Idade avançada	O <i>clearance</i> de glicocorticoides é inversamente proporcional à idade. Maior chance de efeitos adversos.
Hepatopatias	Em casos graves há redução no <i>clearance</i> de glicocorticoides, além de hipoalbuminemia. Não usar pró-drogas como a prednisona (preferir prednisolona).
Hipoalbuminemia (ex.: doenças crônicas graves)	Na verdade, o que aumenta é a fração livre (biologicamente ativa) dos glicocorticoides (menor fração ligada a proteínas). Devido ao risco aumentado de efeitos adversos, considerar redução na dose.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

A placenta contém a enzima *11-beta Hidroxisteroide Desidrogenase (11b HD)*, que inativa o cortisol endógeno e grande parte dos corticoides sintéticos presentes no sangue materno (o feto produz seu próprio cortisol). Por causa disso, a relação entre níveis maternos e fetais de GC exógeno gira em torno de **10:1**. Exceção a essa regra é a **dexametasona**, que não é metabolizada pela 11b HD! A relação entre os níveis maternos e fetais de dexametasona é exatamente **1:1**... Assim, para tratar a mãe sem afetar o feto, podemos usar drogas como prednisona, prednisolona e metilprednisolona. Somente em doses muito elevadas (equivalente a > 1-2 mg/kg/dia de prednisona) elas são capa-

zes exercer efeitos fetais negativos, especialmente se administradas no 1º trimestre da gestação (ex.: maior incidência de fenda labial, retardo no crescimento e no desenvolvimento psicomotor). Por outro lado, se o objetivo for tratar o feto, devemos administrar dexametasona à mãe...

Os glicocorticoides passam em pequenas quantidades para o leite materno. Como existe relação direta entre níveis séricos e excreção no leite, deve-se considerar a meia-vida plasmática para definir o melhor momento para amamentar. De uma forma geral, a fim de minimizar a exposição do lactente, recomenda-se dar o peito cerca de **4h** após a ingestão de um glicocorticoide oral (ex.: prednisona).

QUADRO DE CONCEITOS VI*Ação dos glicocorticoides (1)*

Os GC exercem efeitos **genômicos** e **não genômicos**. Os não genômicos, entretanto, só aparecem com doses extremamente altas (ex.: “pulsoterapia”), e resultam de alterações físicoquímicas na membrana celular... Os efeitos genômicos são perceptíveis após 30min da administração, ao passo que os não genômicos aparecem quase de imediato! Existe um único receptor para os glicocorticoides (no citoplasma), o qual é ativado por todos os compostos. O complexo hormônio-receptor, quando formado, é translocado para o núcleo celular e se liga a regiões específicas do genoma denominadas “elementos de resposta aos glicocorticoides”. Então, duas consequências são observadas: (1) *transativação* = indução de genes relacionados aos efeitos endócrinos e metabólicos (e efeitos colaterais, como DM, HAS e osteoporose, por exemplo); (2) *transrepressão* = inibição de genes relacionados ao processo inflamatório/imunológico (ex.: redução na síntese de citocinas).

QUADRO DE CONCEITOS VII*Glicocorticoides na gestação e lactação*

Quando em doses “baixas” ou “intermediárias”, os glicocorticoides (exceto a dexametasona) são seguros na gestação. Recomenda-se que nutrízes só amamentem cerca de 4h após a ingestão de um glicocorticoide oral.

EFEITOS DOS GLICOCORTICÓIDES

Como os glicocorticoides atuam sobre o sistema imunológico?... Todas as células do sistema imune são afetadas pelos GC. Observe na **Tabela 8** um resumo desses efeitos. Perceba que os neutrófilos são as únicas células cuja contagem aumenta! A inibição de macrófagos/monócitos é um dos pilares da maior suscetibilidade a infecções em usuários dessa classe de drogas...

A **inibição à síntese de citocinas** é o grande pivô do efeito imunossupressor dos GC! Através da *transrepressão* genômica, as principais

citocinas pró-inflamatórias (padrão Th1) têm sua síntese reduzida (IL-1 beta, IL-2, IL-3, TNF-alfa, Interferon-gama, GM-CSF)... Este efeito é possível graças à indução do **IκBα**, uma proteína que “sequestra” e inativa o *fator nuclear Kappa-beta* (fator de transcrição de citocinas)... Por outro lado, citocinas de padrão Th2 (que contrabalançam as Th1, como IL-4 e IL-13) *podem ser estimuladas ou não sofrer qualquer efeito*. De fato, em doenças como a artrite reumatoide, um aumento de citocinas Th2 em resposta aos glicocorticoides parece inibir linfócitos Th1, e desse modo contribuir para a redução do dano articular.

A redução de citocinas Th1 acarreta uma redução global na cascata inflamatória subsequente. A síntese de prostaglandinas e leucotrienos é suprimida por inibição direta da *fosfolipase A₂* (que extrai ácido araquidônico da membrana celular). Tal efeito é mediado pela **lipocortina**, cuja síntese é estimulada pelos GC. A expressão de *ciclo-oxigenases* e *metaloproteinasas* (estas últimas enzimas proteolíticas secretadas por macrófagos, com efeito destrutivo sobre os tecidos) também é reduzida na ausência de citocinas Th1. Além de todos estes efeitos, observa-se ainda redução nas *moléculas de adesão endotelial* (ex.: E-selectina), *fatores quimiotáticos* (ex.: IL-8, fator de atração de macrófagos) e *óxido nítrico sintetase*. O aumento de *permeabilidade vascular* – típico dos processos inflamatórios – é igualmente bloqueado pelo efeito dos GC.

Como os glicocorticoides atuam sobre o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA)?... Devido ao fenômeno de *feedback negativo* exercido pelos GC sobre o CRH hipotalâmico e o ACTH hipofisário, seu uso continuado inibe o eixo HHA (**FIGURA 2**)! Contudo, na prática, não há como prever com 100% de certeza a partir de que momento o eixo HHA será inibido, pois a chance varia não só em função da dose e do tempo de uso do glicocorticoide, mas também com características farmacocinéticas do composto específico (ex.: meia-vida prolongada aumenta a chance de inibição). Características individuais do paciente (ex.: menor taxa de metabolização em idosos) igualmente contribuem para uma maior suscetibilidade à inibição do eixo...

Tab. 8

Tipo Celular	Efeito dos glicocorticoides
Neutrófilo	Reduz a adesão endotelial, diminuindo o tráfego entre o intravascular e os tecidos. Como muitos neutrófilos maduros “se soltam” da parede vascular, seu número aumenta na circulação (discreta leucocitose <u>sem</u> o desvio à esquerda típico dos casos de infecção).
Macrófago/Monócito	Reduz a síntese de citocinas e prostaglandinas, a apresentação de antígenos, a fagocitose e o poder bactericida. Sua contagem numérica diminui.
Linfócito	Reduz a síntese de citocinas e a capacidade de proliferação, mas há pouca influência na síntese de imunoglobulinas! Sua contagem numérica diminui.
Eosinófilo	Aumenta a taxa de apoptose e sua contagem numérica diminui.
Basófilo	Reduz a síntese de citocinas. Sua contagem numérica diminui.

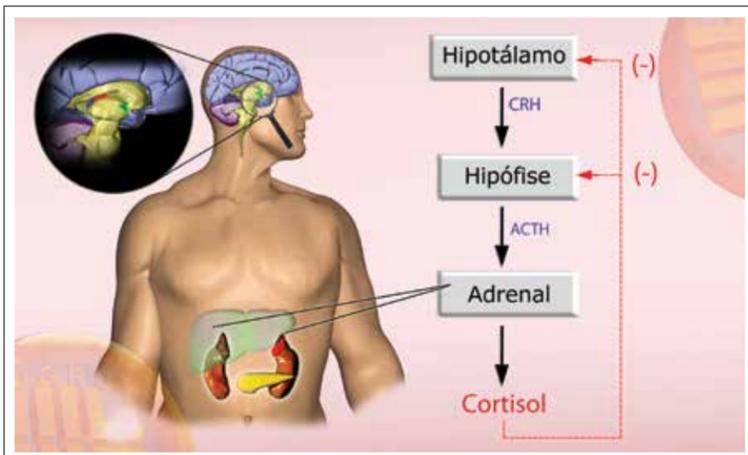


Fig. 2: O eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HAA).

SAIBA MAIS...

Subtipos de linfócito T CD4+

Os linfócitos T CD4+ (T *helper*) são os grandes “maestros” da imunidade, uma vez que o *perfil de citocinas* por eles secretado define o tipo de reação do organismo frente aos antígenos... Atualmente, quatro subtipos de linfócito T *helper* são reconhecidos: **Th1, Th2, Th17 e Treg**. Os dois primeiros são os mais estudados, e sabemos que são mutuamente exclusivos (isto é, a resposta predominante deve ser Th1 ou Th2)... O perfil de citocinas Th1 (ver acima) estimula a produção de imunoglobulinas opsonizantes (IgG), bem como a ativação de monócitos e macrófagos, que adquirem maior poder bactericida. Este perfil também parece ser o grande responsável pelas doenças autoimunes! O perfil Th2 se associa à produção de IgE e eosinófilos, e está envolvido com a resposta aos helmintos e processos alérgicos (ex.: atopia). O perfil Th17 (secreção de IL-17) provavelmente é importante para a persistência da inflamação crônica. Já o perfil Treg (TGF-beta, IL-10) exerce influência negativa (supressora) sobre o sistema imune.

QUADRO DE CONCEITOS VIII

Ação dos glicocorticoides (2)

Dentro do núcleo celular, os principais “efetores” da ação imunossupressora e anti-inflamatória dos GC são respectivamente: (1) indução da síntese de **IkBa**, um inativador do *fator nuclear 1kappa-beta* (NFkb). O NFkb é o principal fator de transcrição para a maioria das citocinas pró-inflamatórias; (2) indução da síntese de **lipocortina**, um bloqueador da *fosfolipase A₂* (FLPA2). A FLPA2 é o passo inicial na cascata das prostaglandinas.

Seja como for, para todos os fins práticos, devemos considerar que usuários crônicos de glicocorticoides apresentam insuficiência adrenal secundária, que pode evoluir com atrofia *reversível* do córtex adrenal caso a exposição seja muito prolongada. É importante ressaltar que, em tal contexto, apenas a produção de cortisol endógeno é inibida (inibição “seletiva” do cortisol)... Ao contrário do que ocorre na insuficiência adrenal primária (ex.: doença de Addison, onde há destruição *irreversível* de TODO o córtex adrenal), a síntese dos demais corticoesteroides (aldosterona, esteroides sexuais) não é afetada pelo uso crônico de glicocorticoides!

QUADRO DE CONCEITOS IX

Supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

Classicamente, a literatura afirma que usuários de **doses maiores ou iguais a 7.5 mg de prednisona (ou equivalente)/dia, por mais de três semanas**, têm chance aumentada de apresentar insuficiência adrenal secundária clinicamente significativa (isto é, sintomática), caso o glicocorticoide seja suspenso de maneira abrupta... Em tais casos, é recomendável proceder com “desmame” gradual. Com doses e tempo inferiores aos citados o risco não é totalmente desprezível, porém, sabemos que ele é razoavelmente baixo!

Vale citar que existem duas condições em que se recomenda a suspensão abrupta dos glicocorticoides, sem realizar “desmame”: **(1) ulceração da córnea por herpes-vírus; (2) psicose induzida por glicocorticoides**. Nestes casos, é prudente avaliar o grau de inibição do córtex adrenal através do *teste da corticotropina* (maiores detalhes no bloco de endócrino) e, se for o caso, utilizar GC apenas na dose necessária para evitar sintomas de hipocortisolismo.

COMO UTILIZAR OS GLICOCORTICÓIDES NA PRÁTICA?

Em primeiro lugar, é preciso padronizar a terminologia referente às doses...

Propõe-se a seguinte nomenclatura (internacionalmente aceita):

Termos	Dose
“Baixa Dose”	≤ 7.5 mg de prednisona/dia
“Dose Intermediária”	> 7.5 mg, porém ≤ 30 mg de prednisona/dia
“Dose Alta”	> 30 mg, porém ≤ 100 mg de prednisona/dia
“Dose Muito Alta”	> 100 mg de prednisona/dia
“Pulsoterapia”	≥ 250 mg de prednisona/dia, por 1-5 dias

Em segundo lugar, é preciso estabelecer o melhor horário para a administração... Sabemos que em doenças como a artrite reumatoide, a intensidade dos sintomas (ex.: dor e rigidez articular) tende a ser maior pela manhã. O motivo é que o paciente permaneceu em repouso durante a noite, acumulando líquido inflamatório na cavidade sinovial. Assim, foi aventado que o melhor horário para administrar GC na AR seria antes de dormir (ex.: às 23h). Todavia, a despeito de uma eventual melhora mais rápida dos sintomas, *atualmente a maioria dos autores concorda que o mais apropriado é tomar os GC pela manhã, logo após acordar!* Em termos “cronobiológicos”, este é o momento do pico endógeno de cortisol e, portanto, o uso em tal horário seria o que mais se aproxima da fisiologia humana (parece que essa estratégia realmente consegue reduzir a *intensidade* da supressão do eixo HHA)...

O uso em *dias alternados* (fazer o dobro da dose diária preconizada, dia sim/dia não) foi muito defendido no passado como uma forma de tentar reduzir a toxicidade... A explicação seria que a inibição do eixo HHA tem a mesma duração que os efeitos dos GC. Ora, utilizando drogas com “meia-vida biológica” curta (< 36h) teríamos um intervalo de tempo entre uma dose e outra onde a síntese endógena de cortisol (por estímulo do ACTH) seria espontaneamente retomada, impedindo a atrofia do córtex adrenal... Entretanto, estudos clínicos mostraram que para a grande maioria das doenças onde os corticoides são indicados (ex.: AR, arterite temporal), a resposta terapêutica era notavelmente menos eficaz com essa estratégia!!! Na verdade, uma menor resposta é observada nas fases de *indução da remissão*, e hoje sabemos que em pacientes com doença bem controlada é válido considerar a corticoterapia em dias alternados.

Esquemas onde a dose diária é “dividida” (12/12h) parecem mais eficazes no alívio dos sintomas durante a fase de indução, porém, a inibição do eixo HHA é maior. Nas doenças autoimunes, onde o tratamento costuma ser prolongado, o uso de doses “divididas” não é recomendado...

QUADRO DE CONCEITOS X

Prescrição de glicocorticoides

A corticoterapia oral prolongada deve ser feita em dose única diária, de preferência, pela manhã.

SAIBA MAIS...

Resistência aos glicocorticoides

Há casos bem documentados de resistência aos GC, e diferentes mecanismos já foram descobertos! Sabemos que o receptor de GC possui duas isoformas: alfa e beta. A isoforma alfa é fisiologicamente ativa, enquanto a beta tem função de “sequestrar” os GC, impedindo seus efeitos genômicos. Raros indivíduos apresentam superexpressão (geneticamente determinada) da isoforma beta, e mesmo doses elevadas de GC podem ser inócuas... Outro mecanismo é a formação de autoanticorpos contra a lipocortina. Sabemos que este mediador inibe a fosfolipase A2, importante na cascata inflamatória. Os raros pacientes que desenvolvem autoanticorpos contra a lipocortina tornam-se refratários aos efeitos anti-inflamatórios dos GC.

USOS ESPECIAIS DOS GLICOCORTICÓIDES

O que vem a ser a PULSOTERAPIA?... O termo “pulsoterapia” se refere à utilização de doses extremamente altas de GC pela via intravenosa (ex: 0,25 a 2 g de metilprednisolona) por curtos períodos (entre um a cinco dias). O objetivo dessa estratégia é induzir uma rápida remissão da atividade de doença nos *casos que apresentem manifestações graves,*

ameaçadoras à vida (ex: vasculites necrosantes, rejeição a transplantes, nefrite lúpica). O efeito imunossupressor do “pulso” persiste por um intervalo médio de *seis semanas* e, por tal motivo, em geral, sua administração deve ser acompanhada pelo início de um agente antirreumático modificador de doença (ex.: metotrexate, azatioprina) na tentativa de manter, a longo prazo, a estabilização do quadro alcançada pelo pulso... Um GC oral também costuma ser mantido a médio-longo prazo, sendo desmamado tão logo possível.

Ainda não sabemos ao certo os mecanismos pelos quais o pulso exerce seus efeitos. Acredita-se que além dos efeitos genômicos, relacionados à inibição da síntese de citocinas e outros mediadores inflamatórios, a pulsoterapia também consiga alterar o funcionamento do sistema imunológico devido à penetração dos GC na própria membrana plasmática, alterando o funcionamento de múltiplas enzimas e, por conseguinte, toda a fisiologia das células efetoras do sistema imunológico...

SAIBA MAIS...

Strongiloidíase Disseminada

O uso de GC – principalmente em altas doses, como na pulsoterapia – pode desencadear “strongiloidíase disseminada” em pacientes infestados pelo *Strongyloides stercoralis*. O quadro é secundário à transformação das larvas rhabditoides (não invasivas) em larvas filariformes (invasivas) dentro do tubo digestivo do paciente! As larvas invadem a circulação e se disseminam por vários órgãos, carreando consigo enterobactérias. A principal explicação é a queda na imunidade celular, o que justifica sua ocorrência, também, em outras condições debilitantes (ex.: câncer, quimioterapia, transplante de medula, alcoolismo, desnutrição, etc). Mas, além disso, os próprios GC parecem facilitar o processo, estimulando diretamente a *muda larval*... O acometimento é multisistêmico e quase sempre se associa a uma síndrome séptica grave (geralmente choque séptico). Seus principais sinais clínicos são: *febre, anorexia, náuseas e vômitos, diarreia, dor abdominal, dispneia (broncoespasmo), tosse e hemoptise*. Não raro, o paciente desenvolve pneumonia e meningite bacteriana (por germes Gram-negativos). O diagnóstico da forma disseminada é feito pelo encontro das larvas de *S. stercoralis* em fluidos orgânicos, comumente o lavado broncoalveolar. O tratamento ainda não é consenso na literatura, mas envolve redução na dose dos imunossupressores (se possível) e anti-helmínticos como *ivermectina* (200 micrograma/kg/dia), *cambendazol* (5 mg/kg/dia) ou *tiabendazol* (25 mg/kg/2x dia). A duração depende da evolução clínica, podendo ultrapassar 10 dias. É fundamental avaliar a indicação de antibioticoterapia associada (hemocultura positiva? evidências de foco bacteriano?)... Em nosso meio, devido à alta prevalência das enteroparasitoses, antes de iniciar imunossupressão com GC (ou concomitante ao seu início) é válido tratar empiricamente uma possível strongiloidíase assintomática (ex.: ivermectina 200 micrograma/kg dose única, repetindo-se duas semanas depois)...

Como utilizar os glicocorticoides pela via intralesional?... Infiltrações com GC são amplamente utilizadas para tratar artrites, tenossinovites e bursites, além de outras lesões isoladas (ex.: sd. do túnel do carpo). Os efeitos anti-inflamatórios aparecem após alguns dias, e a aplicação concomitante de um anestésico local ajuda a aliviar a dor de forma imediata. Podem-se utilizar GC mais ou menos hidrossolúveis (ex.: hidrocortisona ou triamcinolona, respectivamente). As diferenças em função da solubilidade são: (1) quanto menos hidrossolúvel, mais tarde o efeito se inicia, porém, maior sua duração; (2) quanto menos hidrossolúvel, maior é a chance de efeitos adversos locais, como atrofia do interstício e despigmentação. Por tal motivo, os GC mais hidrossolúveis são seguros para infiltrações superficiais (ex.: pele), ao passo que os GC menos hidrossolúveis só devem ser usados em infiltrações profundas (ex.: intramuscular, intra-articular). Também podemos misturar os dois tipos de GC (em aplicações profundas), de modo a obter, ao mesmo tempo, um início de ação mais rápido e uma duração do efeito mais prolongada...

Em geral, sempre que possível uma artrocentese “de alívio” deve ser feita antes da infiltração intra-articular. O objetivo é remover líquido inflamatório e acelerar a melhora. Recomenda-se também o repouso articular por alguns dias. Não podemos esquecer, todavia, que o uso muito frequente de GC intra-articulares pode lesar diretamente a articulação! Assim,

deve haver um intervalo mínimo de três semanas entre uma infiltração e outra, e não se deve fazer mais do que três infiltrações por ano...

O risco de infecção local bacteriana existe, mas é baixo. Outros paraefeitos locais são: atrofia (ou mesmo necrose) do subcutâneo, o que ocorre se um GC pouco solúvel for aplicado superficialmente; despigmentação local; ruptura de tendões (nas tenossinovites). Paraefeitos sistêmicos também podem surgir especialmente hiperglicemia em portadores de *diabetes mellitus*.

ESQUEMAS DE “DESMAME”

Não existe método ideal (baseado em evidências) para “desmamar” um paciente da corticoterapia! Sabemos que tudo depende da atividade da doença de base (que deve ser cuidadosamente monitorada durante o desmame, para evitar recidivas), bem como do grau de supressão do eixo HHA (é preciso “dar tempo” para que o eixo se recupere e o córtex adrenal volte a produzir cortisol em quantidades suficientes). De uma forma geral, só daremos início ao processo de desmame quando a doença estiver estabilizada... Observe na **Tabela 9** alguns esquemas tradicionalmente empregados em doenças autoimunes (Obs.: em condições não autoimunes o desmame da corticoterapia costuma ser feito de forma mais rápida que as apresentadas).

Tab. 9

Estratégias para o “Desmame” da Corticoterapia em Doenças Autoimunes

ESQUEMA Nº 1 (rápido)

- 1) Doses de prednisona > 40 mg/dia: reduzir 5-10 mg a cada 1-2 semanas, até chegar em 40 mg/dia.
- 2) Doses de prednisona entre 20-40 mg/dia: reduzir 5 mg a cada 1-2 semanas, até chegar em 20 mg/dia.
- 3) Doses de prednisona ≤ 20 mg/dia: reduzir 1-2.5 mg a cada 2-3 semanas.

ESQUEMA Nº 2 (intermediário)

- 1) Reduzir a dose de prednisona em 5-10 mg a cada 1-2 semanas, até chegar em 20 mg/dia.
- 2) Doses de prednisona ≤ 20 mg/dia: reduzir 2.5-5 mg a cada 2-4 semanas, até chegar em 10 mg/dia.
- 3) Doses de prednisona ≤ 10 mg/dia: reduzir 1 mg a cada 4 semanas, ou 2.5 mg a cada 7 semanas.

ESQUEMA Nº 3 (lento)

Fornecer ao paciente a tabela abaixo:

	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
1ª semana	alta	alta	alta	alta	baixa	alta	alta
2ª semana	alta	baixa	alta	alta	alta	baixa	alta
3ª semana	alta	baixa	alta	baixa	alta	baixa	alta
4ª semana	baixa	alta	baixa	alta	baixa	alta	baixa
5ª semana	baixa	alta	baixa	baixa	baixa	alta	baixa
6ª semana	baixa	baixa	baixa	alta	baixa	baixa	baixa
7ª semana	baixa	baixa	baixa	baixa	baixa	baixa	baixa

Os termos “alta” e “baixa” referem-se às doses de GC (“alta” é a dose atual, e “baixa” é a nova dose). Ao final da sétima semana, o ciclo se reinicia, e o que era dose “baixa” passa a ser a dose “alta” do novo ciclo, até o desmame completo. Perceba que a lógica da tabela é a seguinte: a cada semana que passa, acrescenta-se um dia de dose “baixa”...

Adaptado de Kelley's Textbook of Rheumatology, 8th ed.

Jamais devemos nos esquecer de ajustar a dose da corticoterapia em **situações de estresse fisiológico** (ex.: infecções agudas, traumas cirúrgicos, etc.)... Em face de uma agressão sistêmica, a resposta normal do organismo é aumentar a síntese endógena de cortisol (que pode chegar até 6x o valor basal), mas no paciente com inibição do eixo HHA por uso crônico de GC esta resposta não acontece! Logo, *é mandatório saber quando e como aumentar a dose do glicocorticoide!!!* Infelizmente, assim como no “desmame”, aqui também não há um único esquema “padrão-ouro” validado pela literatura para todos os casos...

Mais uma vez, o importante é uma análise cuidadosa dos riscos e benefícios, pesando de um lado os perigos da carência de GC em situações onde altos níveis se fazem necessários (ex.: sepse e SIRS – efeito “permissivo” sobre o tônus vascular), e do outro os perigos do GC

em quantidades acima do estritamente necessário (ex.: maior risco de infecções bacterianas no pós-operatório)... Observe na **Tabela 10** um resumo com as principais recomendações para pacientes que utilizam cronicamente baixas doses de GC.

EFEITOS COLATERAIS DOS GLICOCORTICÓIDES

Os paraefeitos dos GC são múltiplos e apresentam características tanto dose quanto tempo-dependentes. Em sua maioria, são essencialmente inevitáveis. Entretanto, nos dias de hoje, algumas medidas são consideradas adjuvantes da corticoterapia prolongada, com o intuito de reduzir a intensidade dessas manifestações!

Veja na **Tabela 11** um abrangente resumo sobre o tema.

Tab. 10

Gravidade do “Estresse”	Conduta
Intercorrências menores (ex.: infecções febris leves)	<ul style="list-style-type: none"> • DOBRAR a dose atual ou • Aumentar a dose até 15 mg/dia de prednisona (ou equivalente).
Grandes cirurgias (esquema tradicional)	<ul style="list-style-type: none"> • Ataque com 100 mg de hidrocortisona IV (na indução anestésica). • Manutenção com 100 mg IV de 6/6h por 3 dias.
Grandes cirurgias (esquema mais moderno, que visa reduzir a chance de infecção pós-operatória)	<ul style="list-style-type: none"> • Hidrocortisona 100 mg IV em infusão contínua ao longo de 24h, no dia da cirurgia. • Manutenção com 25-50 mg de hidrocortisona de 8/8h, por 2-3 dias.
Pequenas cirurgias	<ul style="list-style-type: none"> • DOBRAR a dose oral no dia do procedimento ou fazer o equivalente a 15 mg de prednisona. • Manter por 2-3 dias.

Tab. 11

Sistema	Paraefeito	Mecanismo	Conduta
Ósseo	<i>Osteoporose</i>	↓ formação (inibe osteoblastos) e ↑ absorção óssea (estimula osteoclastos indiretamente*).	<ul style="list-style-type: none"> - Se uso \geq 5 mg de prednisona/dia por \geq 3 meses, fazer: <ul style="list-style-type: none"> • 1200 mg de cálcio/dia; • 400-800 UI de vit. D/dia. - Se mulher pós-menopausa ou homem de alto risco (idosos, história de fratura prévia): <ul style="list-style-type: none"> • Bisfosfonados em dose “profilática”** (ex.: 35 mg de alendronato 1x semana).
	<i>Osteonecrose (“necrose asséptica”)</i>	Provavelmente vascular (isquemia), por ↑ pressão sobre os capilares ósseos devido ao acúmulo de gordura. Locais + acometidos = quadril e joelho.	<ul style="list-style-type: none"> - Maior risco em: <ul style="list-style-type: none"> • Usuários de > 30 mg de prednisona. • Crianças. • Lúpus Eritematoso Sistêmico – A prevenção é impossível – Melhor conduta é o diagnóstico precoce (ex.: dor contínua que piora com esforço), e o método de escolha é a <i>Ressonância Magnética</i>.
Muscular	<i>Miopatia</i>	Metabólico. Ocorre atrofia das fibras musculares tipo II, na ausência de inflamação (as enzimas musculares NÃO aumentam)...	<ul style="list-style-type: none"> - Se após algumas semanas de uso surgir fraqueza proximal, principalmente nos membros inferiores, tentar reduzir a dose de GC. - Maior risco em usuários de > 30 mg de prednisona/dia. - Se houver dúvida diagnóstica, realizar biópsia.

Tab. 11 (cont.)

Sistema	Paraefeito	Mecanismo	Conduta
TGI	Úlcera péptica	Potencializam risco somente se associados aos AINEs. Risco com uso isolado é controverso.	- Evitar uso concomitante de AINEs. - O uso de GC não indica, por si só, profilaxia com IBP ou outros gastroprotetores.
	Pancreatite	Controverso.	Controverso.
	Candidíase	↑ colonização por <i>C. albicans</i> , principalmente se idade avançada, DM e uso de outros imunossupressores.	- Tratamento antifúngico. Se suspeita de esofagite (ex.: odinofagia), realizar EDA.
	Mascaramento da peritonite	Redução da resposta inflamatória, levando ao atraso diagnóstico.	- Alto grau de suspeição clínica.
Imune	Infecções	Redução de atividade bactericida e fungicida, principalmente em monócitos/macrófagos.	- Risco aumenta de forma significativa com doses > 20-40 mg/dia. - Ter em mente que as apresentações clínicas adquirem maior chance de serem “atípicas”.
CV	Distúrbios eletrolíticos	Efeito mineralocorticoide. Ocorre <i>retenção de sódio</i> (edema), <i>caliurese</i> (risco de arritmias) e <i>calciúria</i> (risco de nefrolitíase e tetania).	- Dieta hipossódica. - Monitoração da calemia (reposição se necessário). - Monitoração da calciúria (urina de 24h). Se aumentada, considerar diuréticos tiazídicos.
	Aterosclerose acelerada	Apesar da aterosclerose ter um componente inflamatório (onde o uso de GC poderia ser benéfico), sabemos que seus efeitos deletérios sobre lipoproteínas, pressão arterial e parede vascular suplantam qualquer eventual benefício...	- Controle dos fatores de risco tradicionais de acordo com as mesmas diretrizes para a população geral (ex.: LDL < 100 mg/dl, de preferência < 70 mg/dl, se alto risco cardiovascular).
Endócrino	Intolerância à Glicose e ao Diabetes	↑ gliconeogênese hepática e ↑ resistência à insulina (hiperinsulinemia).	Monitorar glicemia, usar antidiabéticos se necessário. O risco aumenta na presença de outros fatores (ex.: obesidade) e é diretamente proporcional à dose. Em diabéticos, deve-se antecipar uma piora do controle glicêmico. O quadro é reversível com a suspensão da droga...
	Acúmulo de gorduras	Redistribuição <i>centrípetas</i> da gordura corporal por estímulo diferenciado aos adipócitos mais “centrais” (participação da hiperinsulinemia). Também há aumento do apetite.	Controle dietético. A aparência cushingoide é inevitável na maioria dos usuários crônicos.
	Dislipidemia	Aumento de LDL, VLDL, colesterol total e triglicérides (a chamada <i>dislipidemia da corticoterapia</i>). É causada por hiperinsulinemia, ↑ da produção hepática de lipídios e ↓ de seu catabolismo.	- Dieta hipolipemiante. - Realizar atividades físicas, se possível. - Drogas hipolipemiantes de acordo com o risco cardiovascular global (ex.: escore de <i>Framingham</i>).
	Inibição do eixo HHA	<i>Feedback</i> negativo sobre hipotálamo (CRH) e hipófise (ACTH)	- Fazer “desmame” em usuários de ≥ 7,5 mg de prednisona/dia por ≥ 3 semanas. Ter em mente que usuários de doses menores não estão totalmente isentos de risco...

Tab. 11 (cont.)

Sistema	Paraefeito	Mecanismo	Conduta
Ocular	Catarata	Aumenta a chance de <i>catarata subcapsular posterior</i> bilateral.	- Monitoração de sintomas e cirurgia somente em casos avançados. - Ocorre com todas as doses. Quanto menor a dose, maior o tempo necessário para o seu desenvolvimento.
	Glaucoma	Aumento da Pressão Intraocular (PIO), maior risco de <i>glaucoma de ângulo aberto</i> .	- Monitoração periódica da PIO em usuários de ≥ 10 mg/dia de prednisona, principalmente se houver história familiar de glaucoma.
Cutâneo	Pele “fina”, acne e púrpura (tendência à formação de equimoses)	Alterações na matriz intersticial, atrofia do subcutâneo, fragilidade da parede capilar.	- Muitos médicos julgam que tais efeitos são “menores”, mas a maioria dos pacientes os considera importantes! Há relação entre púrpura e exposição solar (“púrpura solar”) – orientar medidas de proteção.
Neuro	Psicose	Mecanismo desconhecido. Ocorre principalmente em pacientes com LES que fazem pulsoterapia. O início do quadro é precoce (60% nas primeiras 2 semanas, 90% após 6 semanas).	- Suspender a medicação (espera-se que a melhora do quadro seja rápida, assim como seu início). - Avaliar o <i>anti-P</i> em portadores de LES (pois o próprio LES pode ser a causa da psicose, independente da corticoterapia) – maiores detalhes na apostila Reumato II.
	Distúrbios do Humor	Mecanismo desconhecido. Podem ter diversas intensidades, como euforia, irritabilidade, insônia, labilidade emocional e franca depressão.	- Se houver indicação, tratar os distúrbios específicos apropriadamente (ex.: antidepressivos). - Sempre informar o paciente sobre a possibilidade desses efeitos colaterais.

*Osteoclastos não possuem receptor de GC. O estímulo à maior absorção óssea é indireto, através do aumento na síntese de osteoprotegerina e RANK, fatores que estimulam os osteoclastos.

**A dose “profilática” de alendronato corresponde à metade da dose “terapêutica” (70 mg/semana). Para outros bisfosfonados, como o risedronato, a dose profilática é igual à dose terapêutica (35 mg/semana).

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

- Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
- Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
- Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
- Firestein, GS et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013.
- Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
- Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
- Criteria for the classification of juvenile rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1972; 23:712.
- Ruperto, N, Nikishina, I, Pachanov, ED, et al. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results. *Arthritis Rheum* 2005; 52:563.
- Celebrex gets committee nod for juvenile arthritis, but safety registry urged. “The Pink Sheet” 2006; 68(49):7.
- Wallace, CA. The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1998; 41:381.
- Ravelli, A, Martini, A. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: answers and questions [editorial]. *J Rheumatol* 2000; 27:1830.
- Ruperto, N, Murray, KJ, Gerloni, V, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2191.
- Silverman, E, Mouy, R, Spiegel, L, et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2005; 352:1655.
- Muzaffer, MA, Schneider, R, Cameron, BJ, et al. Accelerated nodulosis during methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1996; 128:698.
- Silverman, E, Spiegel, L, Hawkins, D, et al. Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:554.
- Brooks, CD. Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28:845.
- Van Rossum, MA, Fiselier, TJ, Franssen, JA. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:808.
- Van Rossum, MA, Fiselier, TJ, Franssen, MJ, et al. Effects of sulfasalazine treatment on serum immunoglobulin levels in children with juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2001; 30:25.
- Wallace, CA. On beyond methotrexate treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17:499.
- Horneff, G, Schmeling, H, Biedermann, T, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1638.
- Lovell, DJ, Giannini, EH, Reiff, A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 342:763.
- Lovell, DJ, Reiff, A, Jones, OY, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1987.



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**



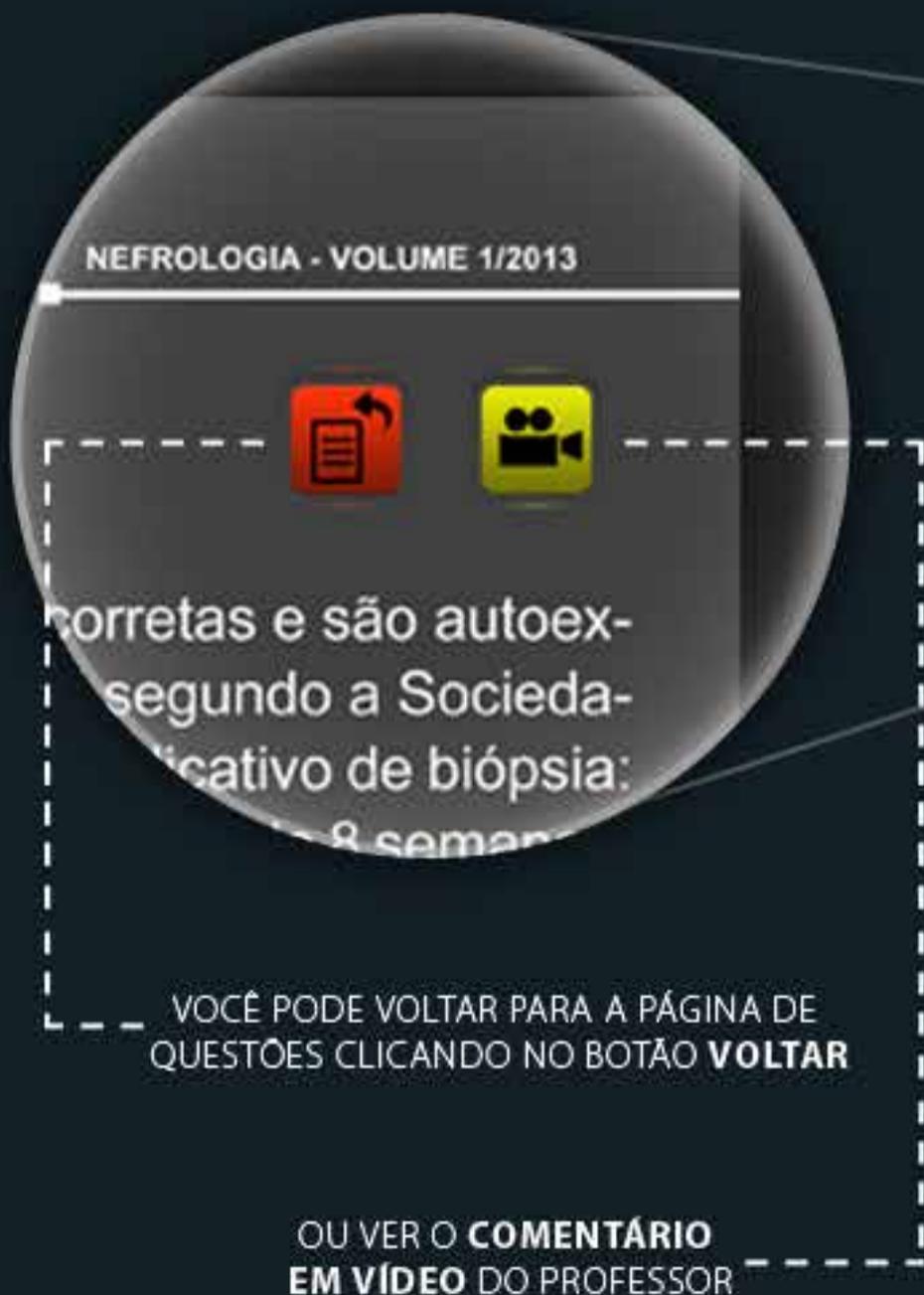
O **GABARITO** SERÁ
EXIBIDO DESTA FORMA



SISTEMA DE COMENTÁRIOS



CLICANDO NO BOTÃO **COMENTÁRIO**, VOCÊ SERÁ LEVADO AO COMENTÁRIO DA QUESTÃO SELECIONADA



RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP

1 – Menina de 6 anos de idade com poliartrite crônica de joelhos, tornozelos, punhos e quadril direito há 6 meses. Neste caso, a positividade do fator reumatoide é um marcador de:

- Pior prognóstico para acometimento ocular (uveíte anterior crônica).
- Diagnóstico da artrite idiopática juvenil subtipo oligoarticular.
- Pior prognóstico articular.
- Predisposição para febre diária.
- Evolução para espondilite anquilosante.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP

2 – Mulher, 41 anos, queixa-se de dor e edema de mãos, punhos e joelhos há 3 meses, com piora progressiva. Refere também maior dificuldade para escrever e para abotoar roupas pela manhã. Nega outras queixas. Exame físico: BEG, corada, afebril. Artrite de interfalanges proximais, metacarpofalangeanas, punhos, joelhos e tornozelos. Nódulos de consistência borrachosa em face extensora de antebraços. Sem outras alterações. Qual é o achado radiológico mais característico desta doença?

- Sindesmófitos.
- Lesões em saca-bocado.
- Erosões marginais.
- Proliferação periosteal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ

3 – Um paciente de 24 anos refere lombalgia com padrão inflamatório há um ano. O exame físico revelou a presença de entesites. Os exames radiológicos mostraram sacroileíte bilateral. Há dois meses, procurou um oftalmologista devido a desconforto e hiperemia ocular direita, sendo diagnosticada uveíte anterior. Tendo em vista o diagnóstico mais provável para o caso, entre os exames laboratoriais que podem corroborá-lo, encontra-se a dosagem sérica normal de:

- IgA.
- Anti-CCP.
- Fosfatase alcalina.
- Proteína C-reativa.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE RIO DE JANEIRO – RJ

4 – A principal causa da mortalidade em pacientes com artrite reumatoide na atualidade é:

- Vasculite.
- Doença cardiovascular.
- Pneumopatia intersticial difusa.
- Síndrome do antifosfolípido secundária.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – SP

5 – Paciente masculino, de 25 anos, com dor lombar que melhora com o movimento e piora com o repouso. A principal hipótese diagnóstica, nesse caso, é:

- Hérnia discal.
- Estenose de canal medular.
- Espondiloartrite.
- Osteoartrite.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE VOTUPORANGA – SP

6 – Em paciente fazendo uso de corticoides sistêmicos, por período prolongado, poderemos encontrar efeitos adversos. Em qual das alternativas abaixo não encontramos estes efeitos adversos mais frequentes?

- Miopatias; insônia.
- Imunodepressão; hiperglicemia.
- Desmineralização óssea; retenção de sódio e água.
- Ativação de crise asmática; hipoparatiroidismo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE MEDICINA DE CAMPOS – RJ

7 – Qual é a melhor definição para o termo entesite?

- Alteração no alinhamento articular de modo que as superfícies articulares não ficam totalmente próximas umas das outras.
- Inflamação no local da inserção tendinosa ou ligamentosa no osso.
- Inflamação da membrana periarticular alinhado à cápsula da articulação.
- Inflamação da cavidade com formato de bolsa próxima a uma articulação que diminui o atrito.
- Uma sensação palpável vibratória ou crepitante obtida com o movimento da articulação.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL – RS

8 – São características da síndrome de Felty:

- Derrame pleural e nódulos pleurais.
- Pericardite e tamponamento cardíaco.
- Esplenomegalia e neutropenia.
- Uveíte e episclerite.
- Todas as características acima.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO PARANÁ – PR

9 – Qual dos achados abaixo NÃO é uma manifestação precoce habitual da artrite reumatoide?

- Anticorpo anticitrulina positivo.
- Elevação da proteína C-reativa.
- Fator reumatoide positivo.
- Poliartrite.
- Erosões articulares na radiografia das mãos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO REGIONAL DE MARINGÁ – PR**

10 – Qual das seguintes assertivas não é característica de derrame pleural em doença reumatoide?

- Relação proteína do líquido pleural com proteína sérica > 0,5.
- A citologia mostrando presença de células ovaladas gigantes multinucleadas.
- pH > 7.2.
- Relação DHL no líquido pleural com DHL sérica > 0,6.
- Glicose acima de 70.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****SELEÇÃO UNIFICADA PARA RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO DO CEARÁ – CE**

11 – Mulher de 45 anos é avaliada em ambulatório por poliartrite em ambas as mãos (interfalangianas proximais e metacarpofalangianas) e joelhos, além de febre (até 38 °C) e astenia. O quadro se iniciou há 2 meses e vem piorando. Exame físico confirma artrite em todas as articulações referidas além de esplenomegalia (5 cm abaixo do rebordo costal esquerdo). Exames laboratoriais: Hemograma: Hb = 12,5 g/dl; VCM = 93; leucócitos = 4.000 (segmentados = 30%, eosinófilos = 1%, basófilos = 0,1%, linfócitos = 60%, monócitos = 8,9%); plaquetas = 150.000/mm³; C3 = 92 mg/dl (normal = 88-201); C4 = 20 mg/dl (normal = 12-45); creatinina = 0,8 mg/dl; VHS = 105 mm/h; PCR = 6 mg/dl (normal até 0,3); sorologias para HIV, hepatites virais, sífilis, CMV, EBV e enterovírus negativas. FAN reagente 1:80 (padrão nuclear pontilhado fino); fator reumatoide = 130 UI/ml (normal até 15); TSH = 2,5 mUI/L (normal = 0,5-5,4). Antes do resultado dos exames, foi iniciada prednisona 10 mg por dia. No retorno, após 1 semana de tratamento, a paciente referia melhora da dor e da disposição e negava novos episódios de febre; exame físico evidenciava discreta melhora. Com base nesses dados, qual conduta deve ser tomada nesse momento?

- Início de metotrexato.
- Dosagem de anti-CCP.
- Realização de mielograma.
- Aumentar dose de prednisona.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL EVANGÉLICO DE VILA VELHA – ES**

12 – A manifestação ocular mais frequente em pacientes portadores de artrite reumatoide é:

- Paresia da musculatura ocular extrínseca.
- Descolamento de retina.
- Opacificação do cristalino.
- Ceratoconjuntivite sicca.
- Uveíte.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****INSTITUTO E HOSPITAL OFTALMOLÓGICO DE ANÁPOLIS – GO**

13 – A manifestação extra-articular mais comum de espondilite anquilosante é a:

- Fibrose pulmonar.
- Uveíte anterior.
- Amiloidose.
- Conjuntivite.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****UDI HOSPITAL – MA**

14 – Paciente feminino, 31 anos, refere que há cerca de quarenta dias iniciou quadro de dor de garganta e dificuldade para deglutir que foi tratado com azitromicina, sem melhora. Uma semana após, iniciou quadro de febre diária no final da tarde, geralmente em torno de 40°C, acompanhada de sudorese e calafrios e que cedia, mesmo sem uso de analgésicos. Refere ainda mialgia e a presença de um *rash* evanescente, cor de salmão, não pruriginoso, em tórax e abdome, que aparece apenas durante os episódios febris. Ao exame físico, apresenta adenomegalia difusa e hepatoesplenomegalia. Laboratório mostrou neutrofilia importante (em torno de 30.000/mm³), FR e FAN negativos, elevação discreta de enzimas hepáticas, elevação muito acentuada da ferritina. O diagnóstico mais provável é:

- Linfoma não Hodgkin.
- Leucemia mieloide.
- Doença de Still.
- Mononucleose Infeciosa.
- Citomegalovirose.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL SÃO JULIÃO – MS**

15 – Uma paciente procurou seu clínico geral com queixas de artralguas há dois meses. Ela está preocupada, pois seu pai é portador de um quadro grave de psoríase e ela teme estar desenvolvendo um quadro de artrite psoriásica. Após exame dermatológico cuidadoso, o médico não identificou qualquer lesão em pele característica de psoríase. Os achados abaixo podem ser sugestivos de artrite psoriásica, mesmo na ausência de lesões dermatológicas, EXCETO:

- Oligoartrite assimétrica com envolvimento das interfalangianas distais.
- Dactilite e espondilite.
- Fator reumatoide e anti-ccp positivos.
- Presença de lesões ungueais com *pitting*, onicólise, manchas salmão, hemorragias e hiperqueratose subungueal.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE
DO ESTADO DE PERNAMBUCO – PE**

16 – Qual das medidas abaixo NÃO é efetiva para minimizar os efeitos colaterais da terapia com corticoides?

- a) Uso da medicação em pulsoterapia em comparação à dose diária elevada.
- b) Reposição de cálcio e vitamina D.
- c) Uso de deflazacort.
- d) Preferir dexametasona em detrimento da prednisona.
- e) Administrar a medicação em dose única diária, pela manhã.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO DE BENEFICÊNCIA
HOSPITAL E CIRURGIA – SE**

17 – Paciente do sexo feminino, 25 anos de idade, apresenta-se na consulta com queixa de dor, edema e calor local em articulações metacarpofalangianas do 2°, 3° e 4° quirodáctilos da mão esquerda, e interfalangianas proximais do 2°, 4° e 5° quirodáctilos da mão direita. Relata que tais queixas surgiram há cerca de 3 semanas. Relata que não é portadora de nenhuma comorbidade, mas que uma semana antes do início do quadro apresentou sinais de infecção de vias aéreas superiores. Essa paciente deve apresentar como diagnóstico principal:

- a) Artrite reumatoide.
- b) Artrite psoriásica.
- c) Artrite reativa.
- d) Artrite séptica.
- e) Artrite paraneoplásica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PEDRO ERNESTO – RJ**

18 – Paciente feminina de 57 anos, artesã de cerâmica, se apresenta com quadro de poliartrite simétrica de mãos, pés e joelhos, além de rigidez pós-reposo maior que uma hora e aumento do volume das articulações das mãos. O quadro vem sendo apresentado há cerca de dois meses, e a paciente observou, mais recentemente, o aparecimento de tosse seca e dispneia. Há história prévia de tabagismo (35 maços/ano). Sua radiografia de tórax revela a presença de múltiplos nódulos pulmonares bilaterais, predominantemente periféricos. Entre os achados possíveis nos exames complementares subsequentes, aquele mais provável para o diagnóstico dessa paciente é:

- a) Fator antinuclear positivo com padrão homogêneo.
- b) Anticorpo anticitoplasma de neutrófilos positivo.
- c) Fator reumatoide positivo em altos títulos.
- d) Teste tuberculínico fortemente positivo.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE –
SUS – SÃO PAULO – SP**

19 – Os marcadores biológicos da artrite reumatoide que são de maior utilidade para se estabelecer o grau de atividade da doença são:

- a) Proteína C-reativa e FAN.
- b) Velocidade de hemossedimentação e proteína C-reativa.
- c) Velocidade de hemossedimentação e beta-2-microglobulina.
- d) Proteína C-reativa e anti-DNA nativo.
- e) FAN e anticorpo antipeptídeo cíclico citrulinado.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****INSTITUTO NACIONAL DE
TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA – RJ**

20 – Qual das opções abaixo reforça o diagnóstico de artrite psoriásica?

- a) Fator reumatoide positivo.
- b) Achados específicos no líquido sinovial.
- c) Monoartrite migratória.
- d) Presença de nódulos subcutâneos.
- e) Alterações ungueais.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****INSTITUTO NACIONAL DE
TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA – RJ**

21 – As manifestações inflamatórias da artrite reumatoide costumam poupar, caracteristicamente:

- a) Punhos.
- b) Coluna lombar.
- c) Ombros.
- d) Cotovelos.
- e) Articulações metatarsofalangianas.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****FACULDADE DE MEDICINA DE CAMPOS – RJ**

22 – Os principais efeitos tóxicos hematológicos do uso crônico do metotrexato são:

- a) Anemia hemolítica e pancitopenia.
- b) Neutropenia isolada e eritropoiese eficaz.
- c) Anemia por deficiência de vitamina B12 e hemólise.
- d) Pancitopenia e anemia megaloblástica.
- e) Plaquetopenia e leucemia.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****FACULDADE DE MEDICINA
DE PETRÓPOLIS – RJ**

23 – Entre os efeitos dos glicocorticoides sobre as células imunes é correto afirmar, EXCETO:

- a) Reduz o número de linfócitos circulantes.
- b) Inibe a secreção de IL-1, IL-6 pelos monócitos.
- c) Aumenta o número de neutrófilos circulantes.
- d) Aumenta a aderência endotelial dos eosinófilos.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFU – MG**

24 – Mateus, 21 anos, queixa-se de dor lombar que persiste há quatro meses, além de rigidez na região lombar, que piora com a inatividade. Refere dificuldade para sair da cama de manhã e necessidade de rolar de lado, tentando não flexionar ou girar a coluna vertebral para diminuir a dor. Assinale a alternativa CORRETA que mostra as alterações esperadas na radiografia da coluna lombar e bacia do paciente:

- a) Doença articular degenerativa com formação de osteófitos.
- b) Osteonecrose difusa de coluna lombar e sacra.
- c) Sacroileíte com esclerose das articulações sacroilíacas.
- d) Destruição do corpo vertebral com fraturas em cunha.
- e) Lesões articulares em ponta de lápis.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS****DE PORTO ALEGRE – RS**

25 – Assinale a assertiva CORRETA sobre a artrite psoriásica:

- a) Dactilite, ou “dedo em salsicha”, é uma manifestação geralmente subclínica, sendo identificada somente por alterações radiológicas.
- b) Pode ser diagnosticada em pacientes com manifestações articulares e história familiar de psoríase, mas que não tenham psoríase cutânea.
- c) Tem uma variedade de apresentações clínicas, sendo a chamada “artrite mutilante” a mais comum delas.
- d) Ao contrário da espondilite anquilosante, não apresenta manifestações clínicas de acometimento do esqueleto axial.
- e) Pode ser tratada com agentes inibidores do Fator de Necrose Tumoral (TNF) em casos de refratariedade do quadro articular ao tratamento convencional, mas esses fármacos não melhoram as lesões de pele.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO****RIO GRANDE DO SUL – RS**

26 – Em relação à artrite reumatoide, assinale a alternativa CORRETA:

- a) Nódulos reumatoides, rigidez matinal maior que 60 minutos e dor lombar inflamatória são critérios de classificação para a doença.
- b) Presença de nódulos reumatoides é um indicativo de mau prognóstico.
- c) Fator reumatoide positivo é imprescindível para diagnóstico.
- d) Corticosteroides e anti-inflamatórios não hormonais são úteis no combate à dor e permitem evitar progressão radiológica da doença.
- e) Prednisona, cloroquina e leflunomida são as únicas drogas antirreumáticas seguras na gestação.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****GETÚLIO VARGAS – AM**

27 – Paciente do sexo masculino, 19 anos, evoluindo há 10 meses com artrite do tornozelo direito, joelho esquerdo, cotovelo direito e lombalgia tipo inflamatória. A hipótese diagnóstica é de espondilite anquilosante. Qual o exame que auxilia no diagnóstico?

- a) HLA-B27.
- b) VHS.
- c) Anti-DNA de dupla hélice.
- d) Waaler-Rose.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA ESTADUAL DE****SAÚDE DISTRITO FEDERAL – DF**28 – Um paciente de trinta e cinco anos de idade compareceu a um ambulatório de clínica médica apresentando quadro clínico constituído por episódios intermitentes de dor, rigidez, edema e calor nos joelhos e nos tornozelos. O paciente relatou, ainda, que esses sinais e sintomas ocorriam pela manhã e duravam cerca de quatro horas. No exame físico, constatou-se que o paciente apresentava dor associada a sinais flogísticos na articulação do joelho direito. No prontuário do paciente, o resultado do hemograma indicava hemoglobina de 11 g/dl, hematócrito de 34%, hemácias de 4.000.000/mm³, leucócitos com

número absoluto e diferencial normal para o sexo e faixa etária do paciente, plaquetas de 250.000 mm³ e VHS de 90 mm/h. Com base nesse caso clínico, julgue o item a seguir. Uma das orientações que devem ser dadas a esse paciente é de que ele mantenha absoluto repouso da articulação quando da exacerbação dos sinais inflamatórios articulares.

- a) CERTO.
- b) ERRADO.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL OFTALMOLÓGICO****DE BRASÍLIA – DF**

29 – Sobre a farmacologia dos Glicocorticoides (GC), assinale a afirmativa CORRETA:

- a) A dexametasona e a triancinolona apresentam boa atividade mineralocorticoide.
- b) A betametasona e a hidrocortisona são considerados GC de ação de curta duração.
- c) Os GC fluorados não atravessam a barreira placentária.
- d) Pacientes tratados com GC, mesmo em doses fisiológicas e em regime de dias alternados, devem ser considerados com supressão do eixo HHA.
- e) Aplicação tópica de GC pode induzir a supressão do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HAA).

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL EVANGÉLICO DE VILA VELHA – ES**

30 – Na Artrite Reumatoide (AR) estabelecida, qual das articulações abaixo é a mais comprometida?

- a) Interfalangiana distal.
- b) Quadril.
- c) Joelho.
- d) Coluna.
- e) Punho.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****INSTITUTO GOIANO DE ONCOLOGIA****E HEMATOLOGIA – GO**31 – Menino de três anos apresenta há dois meses, história de febre alta vespertina e exantema macular em tronco, artrite de joelhos e punho direito. Ao exame, além de artrite, encontra-se com linfonodomegalia generalizada e hepatoesplenomegalia. Os exames complementares mostram hemoglobina: 9,0 g/dl, hematócrito: 27% e 20.000 leuc/mm³, VHS = 95 mm na primeira hora. A radiografia de tórax revela aumento da área cardíaca. O diagnóstico mais provável é:

- a) Febre reumática.
- b) Doença de Kawasaki.
- c) Artrite idiopática juvenil.
- d) Leucemia linfoblástica aguda.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA DE SAÚDE DA****SAÚDE DO MARANHÃO – MA**

32 – Pelos novos critérios de classificação para Artrite Reumatoide (ACR/EULAR, 2010), é menos importante para o diagnóstico:

- a) Artrite de pequenas articulações.
- b) Artrite de grandes articulações.
- c) Alterações radiográficas compatíveis.
- d) Anticorpo antiproteína citrulinada em baixo título.
- e) Anticorpo antiproteína citrulinada em alto título.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS – MS

33 – Paciente com artrite reumatoide com DAS 28 = 5,33, apesar do uso de terapêutica otimizada com DMARDs sintéticos. Você opta por iniciar terapêutica biológica com anti-TNF para controle da doença. Quais exames são mais importantes solicitar antes de iniciar a medicação?

- Fator reumatoide, RX de mãos, Urina I e enzimas canaliculares.
- Transaminases, hemograma, sorologia para citomegalovírus e toxoplasmose.
- Hemograma, transaminases, RX de tórax e PPD.
- Parasitológico de fezes, creatinina, transaminases e hemograma.
- Anti-CCP, fator reumatoide e Waaler-Rose.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS – MS

34 – Paciente com artrite reumatoide em uso de metotrexato 25 miligramas/semana, prednisona 10 miligramas/dia, leflunomida 20 miligramas/dia, hidroxiclороquina 400 miligramas/dia e nimesulida 100 mg 12/12h apresentando quadro de sinovite em punhos, cotovelos e joelhos, além de PCR 12 e VHS 58. Qual a melhor opção terapêutica para controle da doença?

- Aumentar a dose da prednisona.
- Aumentar a dose de metotrexato.
- Associar sulfassalazina.
- Iniciar anti-TNF.
- Iniciar anti-CD20.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE – PARAÍBA – PB

35 – Paciente com doença autoimune sob controle está em uso de dexametasona. Para conversão da dose de 8,0 (oito) miligramas/dia de dexametasona qual deve ser a dose de prednisona a ser prescrita?

- 20 miligramas/dia.
- 5 miligramas/dia.
- 30 miligramas/dia.
- 12,5 miligramas/dia.
- 50 miligramas/dia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL INFANTIL VARELA SANTIAGO – RN

36 – Caracteriza a presença de artrite:

- Dor à palpação articular.
- Derrame articular.
- Dor à movimentação ativa de uma articulação.
- Hiperemia da pele sobrejacente a uma articulação.
- Dor à movimentação passiva de uma articulação.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS – RORAIMA – RR

37 – A síndrome de Reiter tem como características mais comuns, EXCETO:

- Úlceras orais e uretrites são características comuns.
- Apresenta marcante melhora depois de 24 a 48 horas da administração de antibióticos.
- Em geral segue a uma infecção sexualmente transmitida por gonococo ou clamídia.
- A artrite com frequência envolve as grandes articulações de carga (sobretudo o joelho ou o tornozelo).
- Em geral se segue à disenteria por Shigella ou outras bactérias.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP

38 – Menina, 5 anos de idade, tem artrite persistente em joelho direito e tornozelo esquerdo há 4 meses. A mãe refere vermelhidão no olho esquerdo há 2 meses, sem secreção, que não melhora e não piora. Qual o diagnóstico oftalmológico mais provável?

Questão discursiva

O caso clínico abaixo refere-se às questões da prova de Residência Médica 2014 - Acesso Direto Discursiva - Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP – SP. Questões 39 e 40 a seguir:

Mulher, 52a, há quatro meses com queixa de dores articulares progressivas que se iniciaram em punhos, metacarpos e interfalanganias. Refere também inchaço e vermelhidão nesses lugares. Conta que, pela manhã, tem dificuldade de movimentar as mãos, que parecem ficar duras, melhorando após 1 a 2 horas. Exame físico: punhos = flexão diminuída bilateralmente, com extensão normal; mãos = dor e edema de articulações metacarpofalanganias; presença de pequenos nódulos subcutâneos em articulações interfalanganias distais; sem outras alterações.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP – SP

39 – CITE O EXAME LABORATORIAL QUE É CRITÉRIO PARA O DIAGNÓSTICO DESTA DOENÇA E AQUELE ÚTIL PARA SUA DETECÇÃO PRECOCE.

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP – SP

40 – CITE 3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E/OU LABORATORIAIS ASSOCIADAS A PIOR PROGNÓSTICO DESTA DOENÇA.

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 2)
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – RJ



41 – Homem, 28 anos, apresenta, nos últimos 10 anos, dor lombar, persistente, bilateral, acompanhada de rigidez e piora durante a noite. No último ano tem acontecido de ser obrigado a levantar-se e caminhar. A dor e a rigidez costumam melhorar com as atividades do dia. O quadro sugere:

- Osteíte deformante.
- Fibromialgia.
- Espondilite anquilosante.
- Espondilolistese.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ



42 – Com o intuito de aprimorar o diagnóstico da artrite reumatoide em uma fase mais precoce de sua evolução, foram propostos novos critérios de classificação, dentre os quais NÃO foi incluído o seguinte item:

- VHS elevada.
- Nódulos subcutâneos.
- Positividade do anti-CCP.
- Acometimento de mais de 10 articulações.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)
SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE RIO DE JANEIRO – RJ



43 – Mulher de 36 anos vem à consulta devido à artrite nas mãos, principalmente nas articulações interfalangianas proximais. Tem dosagem de fator reumatoide anterior positiva. Para alívio dos sintomas, foi prescrito prednisona, cuja dose de manutenção não costuma ultrapassar, em mg/dia:

- | | |
|--------|--------|
| a) 10. | c) 30. |
| b) 20. | d) 40. |

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS – SÃO PAULO – SP



44 – Ao solicitar sorologia para o diagnóstico de artrite reumatoide (Fator Reumatoide: FR e antipeptídeos cíclicos citrulinados: anti-CCP) o médico deve ter em mente que:

- Existem pacientes com a doença, mas que são soronegativos para ambos os testes.
- Embora FR tenha baixa sensibilidade, apresenta especificidade acima de 90%.
- FR pode ser negativo, mas não anti-CCP.
- Pode haver pacientes que sejam negativos para anti-CCP, mas não para FR.
- Anti-CCP é o teste mais sensível para o diagnóstico, mas tem baixa especificidade.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL CENTRAL DA POLÍCIA MILITAR – RJ



45 – Quando vemos um paciente com pneumoconiose associado à artrite reumatoide soropositiva, podemos estar diante do seguinte diagnóstico:

- Síndrome de Felty.
- Doença de Lutz-Splendore.
- Síndrome de Caplan.
- Doença de Posadas-Wernicke.
- Síndrome de Cronkhite-Canada.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL CENTRAL DO EXÉRCITO – RJ



46 – A tríade conjuntivite, uretrite e artrite compõem o quadro denominado como:

- Doença de Behçet.
- Doença de Reiter.
- Doença de McCune-Albright.
- Síndrome de Stevens-Johnson.
- Síndrome de Sjögren.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG

47 – Homem de 55 anos com diagnóstico de artrite reumatoide de longa data queixa-se de dor cervical e torcicolo de repetição. Ao exame físico, evidencia-se dor e crepitação à flexão e extensão da cabeça. Qual o diagnóstico MAIS PROVÁVEL?

- Estenose do canal medular.
- Hérnia de disco entre C5 e C6.
- Instabilidade de C1-C2.
- Osteoporose.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFU – MG



48 – Suzana, 46 anos, há seis meses com queixa de dor, calor, rubor e impotência funcional em mãos (MCF, IFP), punhos, cotovelos, ombros, joelhos, tornozelos e articulação temporomandibular. Em tratamento contínuo com sulfato de hidroxiquina 400 mg/dia, metotrexato 10 miligramas/semana, dipirona 1.500 mg, avaliação global do estado geral da paciente pela escala analógica igual a 7. Hemossedimentação: 36 mm/1h; Proteína C-reativa: 1,5 mg/ml (VN < 0,5 mg/ml); Fator Antinuclear: 1/80, nuclear pontilhado fino; Fator Reumatoide: negativo, Anti-CCP: 1,2 U/ml (VN < 70 U/ml); RX de mãos e punhos: aumento de partes moles, osteopenia em epífise óssea e diminuição do espaços interarticulares. Sobre a Artrite Reumatoide (AR), assinale a alternativa INCORRETA:

- As manifestações clínicas como febre, astenia, fadiga, mialgia e perda ponderal, podem anteceder o quadro de poliartrite.
- A artrite caracteriza-se pela dor, calor, tumefação, limitação dos movimentos e rigidez articular.
- O envolvimento articular que ocorre nas articulações sinoviais é de caráter simétrico e aditivo.
- O envolvimento das interfalangianas distais, do primeiro metacarpo e metatarsofalangiana é frequente na doença, necessitando fazer o diagnóstico diferencial com outras doenças inflamatórias articulares.
- As alterações como nódulos reumatoides, vasculite, sorologia positiva para o fator reumatoide e para os anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos podem caracterizar uma forma grave da doença.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS FORÇAS ARMADAS - DF

56 - Dos exames usados para avaliar processos inflamatórios, assinale a alternativa CORRETA:

- a) Ureia e creatinina.
- b) PCR e DHS.
- c) TGO e TGP.
- d) Troponina e PCR.
- e) Amilase e lipase.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(REVALIDA)



REVALIDA NACIONAL - INEP - DF

57 - Uma adolescente, com 15 anos de idade, vem à consulta com queixa de dor precordial, febre intermitente com um ou dois picos diários noturnos de 39°C, acompanhados de dores musculares generalizadas e manchas avermelhadas na pele do tronco e raiz de coxa. Relata também dificuldade de se movimentar pela manhã e dores nas articulações dos joelhos, punhos, mãos, pés e nuca. Ao exame físico, observa-se: temperatura = 38,5°C, lesões maculopapulares de cor rosa-salmão em tronco e áreas proximais de membros, nódulos subcutâneos em região de cotovelo, linfadenomegalia simétrica (cervicais, axilares e inguinais), esplenomegalia e artrite nas regiões referidas. Exames laboratoriais trazidos pelo paciente mostraram os seguintes resultados: hemograma com anemia, leucocitose e trombocitose; elevação de proteína C-reativa da velocidade de hemossedimentação e dos níveis de enzimas hepáticas (ALT e AST). A hipótese diagnóstica CORRETA é:

- a) Doença de Kawasaki.
- b) Artrite Idiopática Juvenil.
- c) Artrite reativa pós-estreptocócica.
- d) Lúpus eritematoso sistêmico juvenil.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL DE EMERG. E TRAUMA
SEN. HUMBERTO LUCENA - PB**

58 - Sobre a doença de Still no adulto, assinale a resposta ERRADA:

- a) Tem como manifestações mais frequentes febre, artralgias ou artrites, rash cutâneo, anemia, linfadenopatias.
- b) O rash cutâneo é do tipo exantema eritematoso, cor de salmão, evanescente, principalmente em tronco e membros superiores, e não é pruriginoso.
- c) Alterações laboratoriais frequentemente encontradas são leucocitose acentuada (20.000 a 30.000), com anemia normocítica e trombocitopenia, além de elevação marcada de ferritina.
- d) A etiologia é incerta, porém existem associações com agentes infecciosos como Citomegalovírus, Epstein-Barr Vírus, Influenza A, vírus de hepatite B e C.
- e) O c-ANCA é um marcador laboratorial com boas sensibilidade e especificidade, sendo positivo em mais de 80% dos casos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



**SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE
DO ESTADO DE PERNAMBUCO - PE**

59 - Um paciente com uma doença autoimune, utilizando altas doses de corticoides, já apresentando efeitos colaterais, necessita diminuir a dose ou associar um poupador de corticoide. Qual das medicações abaixo NÃO é uma droga poupadora de corticoide?

- a) Azatioprina.
- b) Metotrexato.
- c) Ciclofosfamida.
- d) Hidralazina.
- e) Cloroquina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



**SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE
DO ESTADO DE PERNAMBUCO - PE**

60 - Escolar, 9 anos, sexo feminino, chega ao ambulatório de pediatria apresentando dor e edema nos punhos, no primeiro dedo do pé direito e no segundo dedo do pé esquerdo, há oito meses. Refere diminuição da acuidade visual no olho esquerdo há 15 dias. Tem hemograma normal, antiestreptolisina O = 500 U, fator reumatoide negativo e FAN = 1/80 padrão pontilhado fino. Ao exame: estado geral bom, corada, artrite nos punhos e na interfalangiana proximal do primeiro dedo do pé direito e segundo dedo do esquerdo. Restante do exame sem alterações. Qual é a hipótese diagnóstica mais provável para o caso acima?

- a) Lúpus eritematoso sistêmico.
- b) Artrite idiopática juvenil.
- c) Febre reumática.
- d) Poliarterite nodosa.
- e) Osteoartrite de Osgood-Schlatter.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ - PI

61 - Menino branco, 9 anos de idade, começou a apresentar dor e aumento de volume do joelho direito há 2 meses. Recebeu anti-inflamatório não hormonal por 7 dias sem melhora. A claudicação e as dores são piores pela manhã. Nega antecedentes de infecção ou outros sintomas associados. Na história familiar, refere que o pai tem espondilite anquilosante. Ao exame físico, apresenta claudicação intensa. Joelho direito com aumento de volume e mantido em semiflexão. Joelho esquerdo com dor no bordo patelar (posição de 2 e 10 horas) e dor à digitopressão da tuberosidade anterior da tíbia. Leve aumento de volume e dor à digitopressão da inserção do tendão do calcâneo à esquerda. Hemoglobina = 12 g/dl; 12.800 leuc./mm³ (60 neutrófilos e 29 linfócitos); 500.000 plaq./mm³. VHS = 70 mm/1^a hora; proteína C-reativa = 5,4 mg/dl (valor de referência 0,5 mg/dl); fator reumatoide negativo. Ultrassom mostrando moderada quantidade de líquido distendendo a bursa suprapatelar do joelho direito, associado à espessamento da sinóvia. PPD negativo. Biópsia sinovial: infiltrado inflamatório mononuclear compatível com sinovite crônica inespecífica. HLA-B27 positivo. O significado de dor no tendão do calcâneo e em torno da patela é:

- a) Entesite.
- b) Paniculite.
- c) Bursite.
- d) Artrite de tornozelo.
- e) Vasculite.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ - PI

62 - Paciente, sexo masculino, 16 anos, apresenta dor em calcanhar D, febre baixa, monoartrite em joelho E e irite unilateral. VHS = 36 mm/h. O diagnóstico mais provável:

- a) Artrite idiopática juvenil em fase aguda.
- b) Espondilite anquilosante em atividade.
- c) Tuberculose osteoarticular.
- d) Febre reumática em atividade.
- e) Lúpus eritematoso sistêmico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 2)****SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS – RORAIMA – RR**

63 – Assinale a alternativa INCORRETA: dentre os efeitos colaterais dos AINEs temos:

- a) Gastrite. d) Depressão respiratória.
b) Úlcera péptica. e) *Rash* cutâneo.
c) Insuficiência renal.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****PROVA UNIFICADA DE SANTA CATARINA – SC**

64 – A dactilite é um processo inflamatório articular e tenossinovial. Ela é característica de qual doença reumatológica?

- a) Gota. d) Artrite psoriásica.
b) Esclerose sistêmica. e) Síndrome de Sjögren.
c) Osteoartrite.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO DE BENEFICÊNCIA HOSPITAL DE CIRURGIA – SE**

65 – Um paciente de 26 anos procura atendimento médico com queixa de que há cerca de 2 semanas iniciou quadro de oligoartrite acometendo a 3ª articulação interfalangeana distal direita e joelho esquerdo. Você nota, ao exame físico, placas eritemato-descamativas em cotovelos. Qual o diagnóstico provável para esse paciente?

- a) Espondilite anquilosante.
b) Doença de Crohn.
c) Artrite psoriásica.
d) Artrite reumatoide.
e) Lúpus eritematoso sistêmico.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ**

66 – Na avaliação inicial de um paciente com diagnóstico de artrite reumatoide, decisões terapêuticas devem levar em conta diversos fatores, incluindo manifestações associadas a um prognóstico mais adverso. Dentre estas, NÃO se deve incluir a presença de:

- a) Fator reumatoide.
b) Nódulos subcutâneos.
c) Elevada citometria do líquido sinovial.
d) Anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO – RJ**

67 – Em relação às doenças reumatológicas em geral, assinale a afirmativa verdadeira:

- a) A espondilite anquilosante comumente se apresenta por dor lombar em paciente jovem do sexo masculino e, em geral, o FAN e o fator reumatoide são negativos, mas o HLA-B27 pode estar presente em até 90% dos casos.



b) A polimiosite acomete, com mais frequência, mulheres na quarta e quinta décadas de vida e está fortemente associada com neoplasias malignas, sendo, inclusive, indicado rastreamento daquelas mais comuns, como mama, pulmão e cólon.
c) A síndrome de Sjögren é mais comum em mulheres, sendo o infiltrado inflamatório com predomínio de linfócitos T tipo CD4 o achado mais recorrente na histopatologia das lesões salivares.

d) As artrites reativas são comuns após infecções intestinais e/ou uretrais, podendo o quadro ser recorrente, situação na qual os corticoides são minimamente eficazes, o que torna preferível a terapêutica por imunobiológicos mais modernos, como infliximabe e rituximabe.

e) Na artrite reumatoide, o anticorpo anti-CCP tem maior sensibilidade e menor especificidade em relação ao Fator Reumatoide (FR), servindo, desse modo, o anti-CCP como rastreamento da doença e devendo os casos positivos ser confirmados pelo FR.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 2)****SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE RIO DE JANEIRO – RJ**

68 – O termo “artrite reumatoide” traz ao leigo a ideia errônea de uma enfermidade que afeta somente as juntas. De fato, a membrana sinovial das articulações diartrodiais constitui o principal alvo nessa doença inflamatória crônica, mas muitos órgãos também podem ser comprometidos em graus variados. Embora seja assintomática na maioria das vezes, a alteração cardíaca mais comum é:

- a) Miocardite. c) Mixoma atrial.
b) Pericardite. d) Trombo mural.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ – SP**

69 – Mulher, 46 anos de idade, diagnosticada com artrite reumatoide, com apresentação clínica e laboratorial clássicas. Iniciado tratamento com prednisona 60 mg/dia e metotrexato 15 mg/dia. Retorna em 1 mês com grande melhora do quadro clínico, sem sinovites. Exames laboratoriais com provas inflamatórias normais e fator reumatoide negativo, demais exames de controle também normais. Iniciado desmame de prednisona de (60 --> 0 --> 15 --> 10 mg) com intervalos de uma semana em cada etapa. Evoluiu com fadiga e artralgia difusa, além de labilidade emocional. Relata ter feito uso, várias vezes, de analgésicos comuns para controle dos sintomas. Não houve alteração dos exames laboratoriais. A evolução do caso indica tratar-se de:

- a) Fibromialgia associada à artrite reumatoide; deve-se iniciar uso de antidepressivo tricíclico.
b) Miopatia associada ao uso de prednisona; deve-se suspender o uso da medicação e iniciar uso de pregabalina.
c) Miopatia do desuso associada à artrite reumatoide; deve-se iniciar atividade física supervisionada e fluoxetina.
d) Reativação da doença de base, com sintomas depressivos associados; deve-se aumentar a dose de prednisona e associar antidepressivos.
e) Síndrome de retirada de corticoide; deve-se aumentar a dose prednisona com desmame mais lento.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL NACIONAL DO CÂNCER – RJ

70 – Sobre a Artrite Reumatoide (AR) se pode afirmar que:

- A dor nas articulações acometidas, que melhora com o movimento, é a sua manifestação mais comum.
- A rigidez matinal de mais de uma hora de duração representa uma manifestação quase invariável da doença.
- Os sintomas específicos surgem de forma súbita, afetando as articulações do pescoço, mãos, joelhos e pés, de forma assimétrica.
- A rigidez generalizada é rara e praticamente desaparece nos períodos de inatividade e/ou de repouso prolongado.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



**SANTA CASA DE MISERICÓRDIA
DE BELO HORIZONTE – MG**

71 – Paciente de 32 anos, sexo masculino, mecânico de automóveis, queixa-se de dor em coluna lombar iniciada há alguns anos, com piora progressiva nos últimos seis meses. A dor é pior ao acordar e melhora com atividade física. Relata rigidez em região lombar pela manhã. O exame clínico revelou teste de Schober alterado. Considerando a principal hipótese diagnóstica em relação a esse caso, espera-se encontrar os seguintes achados, EXCETO:

- Pesquisa do HLA-B27 positiva em mais de 80% dos casos.
- FAN e fator reumatoide positivos em até metade dos casos.
- Radiografia de articulações sacroilíacas normal em casos iniciais.
- Melhora dos sintomas e da mobilidade com anti-inflamatórios não esteroidais.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 2)



PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG

72 – Homem de 27 anos comparece à consulta para avaliação de dor lombar persistente associada à rigidez, que surgiram insidiosamente há três anos. Os sintomas pioram com repouso prolongado. Tem história de episódio de inflamação aguda no olho esquerdo, que foi tratada por oftalmologista. Ao exame, trata-se de homem negro com hipersensibilidade à palpação das articulações sacroilíacas e teste de Schober normal. Qual dos seguintes procedimentos poderia confirmar o diagnóstico?

- Dosagem sérica do fator reumatoide.
- Pesquisa de HLA-B27.
- Radiografia das articulações sacroilíacas.
- Dosagem sérica do ácido úrico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
SÃO FRANCISCO DE PAULA – RS**

73 – Considere as assertivas abaixo.

- Lombalgia de início súbito com rigidez matinal de 1 hora e piora ao exercício caracteriza lombalgia inflamatória;
- Artrite psoriásica é uma espondiloartrite e pode apresentar-se como oligoartrite assimétrica de membros inferiores, dactilite, psoríase e HLA-B27 positivo;
- São fatores de pior prognóstico na artrite reumatoide: manifestações extra-articulares, altos títulos de fator reumatoide e anti-CCP e erosões ósseas precoces.

Marque a opção que contenha a (s) assertiva (s) CORRETA (S):

- Somente I está correta.
- II e III estão corretas.
- Somente III está correta.
- I e III estão corretas.
- I, II e III estão corretas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO
OESTE DO PARANÁ – PR**

74 – Paciente feminina de 40 anos tem história de psoríase vulgar há 5 anos, bem controlada com tratamento tópico (calcitriol pomada) mais fototerapia. Nesta consulta, vem referindo que há dois meses tem notado o aparecimento de lesões em unhas. São depressões cupuliformes que dão à unha aspecto de dedal.

Sobre o caso, analise as afirmações abaixo.

- A paciente deve realizar raios X de mãos em AP e perfil;
- Provavelmente, a psoríase atingiu a matriz ungueal e por isso se formaram as lesões cupuliformes (*pitting*);
- Costuma haver associação de acometimento ungueal pela psoríase com artrite psoriásica, neste caso com acometimento de interfalângianas distais;
- Paciente com psoríase ungueal tem maior probabilidade de apresentar dactilite;
- Formas complicadas de psoríase geralmente decorrem de tratamentos inapropriados (como a interrupção abrupta de corticoide sistêmico).

Sobre as afirmativas acima, estão CORRETAS:

- Apenas I, II, III e IV.
- Apenas I, II e III.
- Apenas II e III.
- Apenas II, III e V.
- Todas as afirmativas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
GETÚLIO VARGAS – AM**

75 – Quanto às espondiloartrites, é CORRETO afirmar:

- Não existe um marcador genético.
- O acometimento ocular é raro, principalmente os casos de uveíte.
- No início da doença, o paciente costuma queixar-se de lombalgia tipo mecânica.
- Os anti-inflamatórios não hormonais devem ser utilizados desde o início do tratamento.
- O acometimento articular periférico cursa com oligoartrite, tendendo a poupar as ênteses.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI

76 – Na espondilite anquilosante, alterações na mobilidade cervical podem ser medidas por:

- Manobra de Schober.
- Manobra de Stibor.
- Medida da expansibilidade torácica.
- Manobra de Fabere ou Gaenslen.
- Sinal da flecha.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFSC – SC

77 – Paciente masculino, 39 anos de idade, engenheiro, relata “dor nas costas” há um ano, que associava ao “cansaço” do trabalho sentado por muitas horas diárias. Iniciou atividade física (pilates) com melhora parcial do quadro. Procurou ortopedista há seis meses e, após radiografia de coluna lombar normal, recebeu algumas injeções de corticoide IM. Há cerca de três meses, refere dor lombar mais intensa, em especial no período da manhã, com alívio parcial no decorrer do dia. Há cerca de um mês, a dor concentrou-se nos glúteos e se associou à limitação de movimento, em especial subir escadas, levantar da cama ou do sofá e entrar e sair do carro. Preocupado com a limitação de movimento nas suas atividades diárias, procurou um clínico da família para iniciar a investigação. Nega outros sintomas, história pessoal prévia e possui mãe com história de cirurgia intestinal por doença de Crohn. Com base no caso clínico acima e nas espondiloartropatias, assinale a alternativa CORRETA.

- A presença do antígeno HLA-B27 é encontrada em menos de 50% dos pacientes com diagnóstico de espondiloartropatias e não tem relevância diagnóstica.
- Artrite reumatoide, espondilite anquilosante, síndrome de Reiter e artrite psoriásica fazem parte do grupo de artropatias soronegativas e entram no diagnóstico diferencial do caso.
- A principal suspeita diagnóstica do caso clínico é espondilite anquilosante, cursando com sacroileíte, com rigidez e dor matinal, podendo simular até ciática quando irradia para a face posterior das coxas.
- O tratamento do paciente deve ser feito com sintomáticos (ex.: indometacina), pois não há drogas seguras até o momento que possam alterar o curso natural da doença.
- Manifestações extra-articulares, como diarreia e uveíte, não são associadas às espondiloartropatias.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE – SE

78 – Paciente com artrite reumatoide, em tratamento com anti-inflamatório não hormonal e corticosteroide há três meses, continua com atividade inflamatória articular. Qual conduta mais atual?

- Associar um modificador do curso da doença (DARMD).
- Associar azatioprina.
- Entrar com hidroxiquina (400 miligramas/dia).
- Aumentar a dose do corticosteroide.
- Entrar com 500 mg de sulfasalazina de 6 em 6 horas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP

79 – Homem, 45 anos de idade, há 2 meses, apresenta dor, edema, calor e rigidez pós-reposo maior que uma hora em punhos, metacarpofalangianas bilateralmente, interfalangianas proximais bilateralmente e tornozelos. É tabagista e não etilista. Nega outras doenças. Nega sintomas em outros aparelhos. Sem outros achados ao exame físico. Traz os seguintes exames: hemograma normal, VHS = 52 mm/1ª hora, proteína C-reativa = 4,3 mg/dl e radiografia simples das mãos e punhos mostrando osteopenia periarticular em punhos e metacarpofalangianas. A melhor conduta para esse paciente é:

- Solicitar o exame fator reumatoide e iniciar corticosteroide.
- Iniciar corticosteroide, metotrexato, ácido fólico e suspender o tabagismo.

- Iniciar metotrexato, bloqueador do fator de necrose tumoral e suspender o tabagismo.
- Solicitar ressonância nuclear magnética de mãos e iniciar corticosteroide.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ

80 – Além dos desagradáveis óbices de natureza estética que costumam produzir, certas doenças são responsáveis por graves limitações funcionais nos dedos das mãos, tornando difícil até mesmo o desempenho de afazeres comezinhos, como segurar objetos ou manusear o controle remoto da televisão. Quando há comprometimento marcante das articulações interfalangianas distais, dentre as enfermidades abaixo, é prioritário pensar em:

- Pseudogota, artrite reumatoide e artrite psoriásica.
- Hemocromatose, pseudogota e artrite reumatoide.
- Artrite psoriásica, osteoartrose e artrite reativa.
- Artrite reativa, hemocromatose e osteoartrose.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 2)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ

81 – A artrite reumatoide acomete 1% da população adulta e predomina em mulheres. Novas abordagens terapêuticas têm possibilitado a redução de sequelas nos portadores. Para tal, é necessário o diagnóstico e tratamento da doença. Identifique a afirmativa CORRETA sobre o manejo da AR:

- Há uma forte associação da artrite reumatoide e *diabetes mellitus*.
- O risco de infarto do miocárdio em portadores de artrite reumatoide é maior que o da população em geral.
- Dosagem de anti-CCP não reagente e VHS elevado são critérios diagnósticos de artrite reumatoide.
- Poliartrite de pequenas articulações, de evolução de 2 semanas, é critério diagnóstico de artrite reumatoide.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(R3 CLÍNICA MÉDICA)



ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO PARANÁ – PR

82 – Cuidados a serem tomados com uso de drogas anti-TNF-alfa incluem:

- Risco aumentado de tuberculose.
- Aumento de ácido úrico com possibilidade de formação de cálculos renais.
- Diminuição de imunoglobulinas séricas.
- Aumento de risco de osteoporose.
- Depleção de linfócitos B.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(R3 CLÍNICA MÉDICA)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO

83 – As espondiloartrites compreendem um grupo de doenças que acometem o eixo vertebral, as articulações sacroilíacas e as articulações periféricas. Dentro deste grupo, destacam-se a espondilite anquilosante, a artrite psoriásica e as artrites reativas. Na artrite psoriásica, o sinal radiológico característico é a presença de:

- Erosão tipo ponta de lápis.
- Erosão tipo mordedura de rato.
- Sindesmófitos não marginais.
- Cistos subcondrais.

*RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(R3 CLÍNICA MÉDICA)*



*H.U. BETTINA FERRO DE
SOUZA/JOÃO BARROS BARRETO – PA*

84 – O padrão de acometimento articular e a presença de manifestações extra-articulares ajudam muito a esclarecer o diagnóstico de pacientes com queixas reumáticas. Um paciente de 28 anos com oligoartrite, acometendo a 3ª interfalangiana distal direita e joelho esquerdo, além de placas eritemato-descamativas em cotovelos, provavelmente apresenta:

- a) Espondilite anquilosante.
 - b) Doença de Crohn.
 - c) Artrite psoriásica.
 - d) Artrite reumatoide.
 - e) Lúpus eritematoso sistêmico.
-



1 COMENTÁRIO Alterações ungueais características da psoríase (ex.: *pitting*) corroboram o diagnóstico de artrite psoriásica mesmo quando lesões cutâneas típicas (ex.: placas eritemato-descamativas) não se fazem presentes! No paciente com psoríase manifesta, a presença de lesões ungueais se relaciona com risco aumentado de manifestações osteoarticulares como

a artrite psoriásica. Vale lembrar que a artrite psoriásica é uma forma de espondiloartropatia soronegativa (A errada), sendo geralmente uma poliartrite (C errada) com achados absolutamente inespecíficos e comuns a outras artrites no líquido sinovial (B errada). Não se esperam nódulos subcutâneos nessa doença (D errada). Resposta certa: E.



2 COMENTÁRIO Os efeitos adversos dos glicocorticoides são múltiplos e apresentam características tanto dose quanto tempo-dependentes. Vamos resumir esses principais efeitos de acordo com os sistemas acometidos:

- Ósseo: osteoporose, necrose asséptica.
- Músculos: miopatia.
- Gastrointestinal: gastrite, úlcera péptica (potencializam o risco somente se associados aos AINEs), pancreatite, esteato-hepatite, candidíase (principalmente se idade avançada, DM e uso de outros imunossupressores).
- Sistema imune: aumenta o risco de infecções bacterianas, oportunistas e herpes-zóster por efeito imunossupressor.
- Sistema cardiovascular: aterosclerose acelerada, dislipidemia (aumento do LDL, VLDL, colesterol total e triglicéridos).
- Sistema endócrino: intolerância à glicose e diabetes,

acúmulo de gorduras centrípeto (aparência cushingoide), inibição do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. - Sistema renal: efeito mineralocorticoide com retenção de sódio (edema), caliurese (risco de arritmias) e calciúria (risco de nefrolitíase e tetania). - Ocular: catarata subcapsular posterior bilateral, glaucoma. - Cutâneo: pele fina, acne e púrpura (tendência à formação de equimoses), hirsutismo, alopecia, estrias. - Neurológico: psicose/mania, depressão, insônia e outros distúrbios do humor. Após essa revisão, percebemos que as letras A, B e C estão corretas. Os corticoides não possuem como efeito colateral a ativação da crise asmática, sendo, inclusive, utilizado no tratamento dessa condição clínica. Também não são causa de hipoparatiroidismo. Portanto, a única alternativa incorreta é a letra D.



3 COMENTÁRIO Mulher entre 25-55 anos de idade, com poliartrite simétrica envolvendo mãos e punhos (além de outras articulações), apresentando ainda os característicos *nódulos reumatoides subcutâneos* (nódulos de consistência borrachosa em face extensora dos antebraços). Qual é o provável diagnóstico? É claro que só pode ser **artrite reumatoide**, uma artropatia inflamatória de alto poder destrutivo para as articulações! Que alterações radiográficas essa doença tipicamente promove? A sinovite proliferativa pode levar à formação do *pannus* intra-articular, erodindo a superfície articular (inicialmente em suas

porções periféricas, causando as chamadas “erosões marginais”). É claro que outras alterações acontecem, como osteopenia periarticular, subluxação e anquilose, porém, nenhuma destas está contemplada nas opções de resposta. Sindesmófitos indicam *entesite* grave e avançada nos corpos vertebrais, sendo característicos das artrites soronegativas. Lesões em saca-bocado são clássicas da gota e proliferação periosteal é característica da osteoartrite hipertrófica (condição que geralmente aparece como síndrome paraneoplásica do adenocarcinoma de pulmão). Resposta certa: C.



4 COMENTÁRIO Bem, fica mais do que claro pelo enunciado que este paciente possui AR refratária ao tratamento padrão! Veja bem: (1) ele está tomando AINE e corticoide, sem melhora dos sintomas — o corticoide, inclusive, está na dose habitualmente recomendada na AR, que não deve ultrapassar 10 miligramas/dia de prednisona; (2) ele está com uma combinação de DARMDs convencionais em doses

otimizadas (a DARMD convencional de escolha é o MTX, cuja dose máxima na AR deve ser de 25 miligramas/semana — as doses de leflunomida e hidroxicloroquina também já estão no máximo indicado). Ora, é preciso então partir para uma estratégia de intensificação do tratamento, sendo o passo subsequente o início de uma DARMD biológica, como um agente anti-TNF! Resposta certa: D.



5 COMENTÁRIO Quadro clínico compatível com Espondilite Anquilosante (EA), uma espondiloartropatia soro-negativa caracterizada por entesite com acometimento principalmente da coluna vertebral, com caráter ascendente a partir de uma sacroileíte. O paciente se queixa de rigidez matinal e dor lombar persistente há mais de 3 meses; a dor é aliviada com exercício físico, sendo agravada pela inatividade e pelo frio. O exame de imagem inicial é a radiografia simples de bacia, que pode revelar

sacroileíte com erosões ósseas, esclerose subcondral, fusão da articulação sacroilíaca bilateralmente. A radiografia de coluna pode demonstrar entesite com perda da concavidade anterior das vértebras (aspecto “quadrado”), esclerose subcondral que realça a parte superior das vértebras (“*shiny corners*”) e os SINDESMÓFITOS, protuberâncias ósseas ocasionadas por neoformação óssea. Os sindesmófitos das vértebras vizinhas podem se unir causando anquilose (fusão vertebral). Resposta certa: C.



6 COMENTÁRIO Dor lombar que piora com o repouso e melhora com o movimento, principalmente quando a melhora da dor se dá após 30min de atividades, sempre deve nos fazer pensar em “lombalgia inflamatória”. A presença de lombalgia inflamatória crônica (> 3 meses) num homem jovem (< 40 anos) é o achado central para o diagnóstico de *espondilite anquilosante*, o principal represen-

tante do grupo das artropatias soronegativas. As demais possíveis causas de lombalgia citadas pela questão, como hérnia de disco, estenose de canal medular e osteoartrite (além de doenças musculoesqueléticas, englobadas no conceito de “lombalgia mecânica”), tipicamente PIORAM com a movimentação e MELHORAM com repouso. Resposta certa: C.



7 COMENTÁRIO Temos aqui um caso clássico de artrite reumatoide, a despeito do sexo do paciente. Indivíduo adulto, com poliartrite simétrica de pequenas articulações de mãos, pés e punhos (poupando interfalanges distais), de duração superior a 6 semanas (o que descarta outras etiologias como artrite viral), associada à rigidez matinal > 1h (indicativo de processo articular inflamatório), aumento de marcadores de fase aguda (VHS e proteína C-reativa) e evidências radiográficas típicas dessa doença (osteopenia justarticular). O tabagismo, sabidamente, é um dos mais importantes fatores de risco

para a artrite reumatoide. Aplicando critérios diagnósticos — tanto novos (ACR-EULAR 2010) quanto antigos (ACR 1987) — podemos firmar o diagnóstico de AR neste caso. Logo, uma vez feito o diagnóstico, estamos autorizados a iniciar o tratamento, que na vigência de atividade de doença deve incluir: (1) uma droga para o controle do processo inflamatório — AINE ou mesmo glicocorticoide. Este último, preferencialmente, em processos extensos; (2) uma Droga Antirreumática Modificadora de Doença — DARMD. A DARMD de primeira escolha é o metotrexato. Resposta certa: B.



8 COMENTÁRIO Questão interessante. A *pulsoterapia* (altas doses de metilprednisolona IV por curto período, como 1 grama/dia por 3-5 dias) é uma estratégia empregada para se obter o rápido controle da doença de base, indicada, geralmente, em condições com ameaça imediata à vida ou à função orgânica (ex.: lesão aguda crítica de algum órgão nobre, como na nefrite lúpica classe IV acompanhada de GNRP). É claro que durante a pulsoterapia alguns efeitos colaterais podem ser observados (ex.: hiperglicemia, hipertensão, insônia), porém, de modo geral, os benefícios superam os riscos, e tais paraeifeitos são relativamente fáceis de controlar. O fato é que – no LONGO PRAZO – a dose de glicocorticoide a que o paciente é exposto pode acabar sendo *menor* do que a dose total cumulativa de um tratamento mais prolongado com prednisona diária pela via oral. Veja: se a pulsoterapia for bem-sucedida, uma droga “poupadora de corticoide”, como as DARMDs ou os imunossuppressores e biológicos, pode ser logo introduzida, permitindo o rápido desmame do corticoide. Assim, no longo prazo, o sucesso dessa abordagem pode resultar em menos efeitos colaterais crônicos da corticoterapia (A correta). Uma das principais toxicidades dos glicocorticoides exógenos é a doença óssea (osteopenia, osteoporose). Por este motivo, usuários

crônicos de doses elevadas da medicação devem adotar medidas para a prevenção deste agravo, como suplementação de cálcio, vit. D e uso de bisfosfonatos (B correta). O *deflazacort* é uma formulação galênica de glicocorticoide com menor potencial de provocar perda de massa óssea e muscular, sendo indicado para pacientes com risco elevado dessas complicações (ex.: pacientes já portadores de osteoporose/sarcopenia), bem como pacientes em fase de crescimento (ex.: crianças e adolescentes) - C correta. A tomada em dose única diária (preferencialmente pela manhã, que é o momento do ciclo circadiano em que ocorre um pico fisiológico de cortisol - ou seja, a medicação “reproduz” esse pico), de modo geral produz o mesmo benefício em relação ao controle crônico da doença de base, com a vantagem de gerar menos inibição do eixo hipotálamo-hipofisário e menos paraeifeitos como disglucemia - E correta. Enfim, embora a “dexta” seja o corticoide de escolha para as urgências neurológicas, a exemplo das síndromes de compressão medular e de edema cerebral por metástases (boa penetração na barreira hematoencefálica), sua potência anti-inflamatória é cerca de 6x maior que a da prednisona, o que pode gerar paraeifeitos mais precocemente, mesmo que se faça a correção de equivalência das doses entre os fármacos. Resposta certa: D.



9 COMENTÁRIO Vamos fazer uma revisão! A artrite psoriásica é uma inflamação autoimune, mediada por linfócitos CD8, que afeta ligamentos, tendões, fâscias, articulações espinais e periféricas, em pacientes portadores de psoríase cutânea ou não. Em geral, o comprometimento articular se revela após o aparecimento da psoríase cutânea em 70% dos pacientes e pode preceder o aparecimento das lesões cutâneas, em 14 a 21% das vezes, podendo ser concomitante em 11% a 15% dos pacientes. A psoríase vulgar e ungueal são as mais comumente associadas ao comprometimento articular. A artrite psoriásica se classifica dentro das espondiloartropatias soronegativas, sendo subdividida em 5 categorias: 1 - Artrite com predomínio das articulações interfalangianas distais; 2 - Artrite mutilante; 3 - Artrite simétrica – artrite reumatoide-*like* – soronegativa; 4 - Oligoartrite ou monoartrite assimétrica das interfalangianas distais, proximais e metacarpofalangianas e 5 - Espondiloartropatia axial. A incidência de comprometimento articular na psoríase varia de 10% a 42%. Deve ser um sinal exaustivamente pesquisado, pela alta incidência e morbidade, visto que levam a comprometimentos articulares irreversíveis. O diagnóstico e o início do tratamento precoce previnem danos articulares. As queixas mais comuns são: dores articulares, edema, rigidez matinal e fadiga. O comprometimento, em geral, é poliarticular e assimétrico, principalmente nas articulações interfalangianas distais e proximais. As dores nas articulações sacroilíacas são menos habituais. Quando acontecem, geralmente, fazem-no de modo unilateral, assim como o comprometimento axial. Ao exame físico, os sinais mais característicos são: edema, entesites, artrite e dactilite (dedo em salsicha). Em geral, o comprometimento cutâneo é extenso, tanto que é frequente o comprometimento ungueal associado. Comprometimentos extra-articulares podem incluir: uveíte,

ulcerações orais e uretrites. Os exames sorológicos para comprometimento articular, como o fator reumatoide, são negativos em mais de 95% dos pacientes, assim como a pesquisa dos antígenos citrulinados. A VHS está aumentada, em até 40% das vezes, e a pesquisa da proteína C pode ser positiva. Os achados radiológicos mais costumeiros são: assimetria das articulações interfalangianas, com diminuição dos espaços; osteólises, reabsorção óssea interfalangiária **com aspecto de lápis** e espículas ósseas. A entesopatia se evidencia em 20% dos pacientes e, usualmente, acomete os membros inferiores. As erosões e proliferações ósseas, próximas das inserções dos tendões e ligamentos, são bastante peculiares. O diagnóstico do comprometimento articular pode seguir os critérios do grupo CASPAR4: 1 - Presença atual de psoríase ou história familiar de psoríase; 2 - Distrofia ungueal psoriásica; 3 - Provas sorológicas para artrite reumatoide negativa; 4 - História atual de dactilite – ou história recente de edema e eritema de um dos dedos; 5 - Evidência radiográfica de neoformação óssea – exceto osteófitos nas margens das articulações. Para um paciente que apresenta queixa articular ou inflamação articular, com 3 ou mais pontos de algumas das características acima, pode-se estabelecer o diagnóstico de comprometimento articular psoriásico. Apenas a presença atual de psoríase corresponde a 2 pontos. Esses critérios revelam sensibilidade de 91,4% e especificidade de 98,7%. O tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível, a fim de evitar danos articulares definitivos, a ser instituído conjuntamente com o reumatologista. Além dos anti-inflamatórios não hormonais (sedativos da dor), são necessários um ou mais medicamentos efetivos para a prevenção dos danos articulares – metotrexato ou ciclosporina, além dos imunobiológicos, como etanercepte, infliximabe ou adalimumabe. Portanto, melhor resposta, item A.



10 COMENTÁRIO Segundo os atuais critérios diagnósticos de artrite reumatoide (ACR/EULAR 2010 - VER IMAGEM), nossa paciente soma 6 ou mais pontos, tendo, por conseguinte, o diagnóstico CONFIRMADO dessa doença! Apesar de poder ser útil para avaliação prognóstica, a dosagem do anti-CCP não seria *obrigatória* neste caso para confirmar o diagnóstico (lembre-se: quanto maior o título de FR e/ou anti-CCP, pior o prognóstico, pois maior é a chance de erosões articulares e manifestações extra-articulares). A paciente em questão apresenta artrite em > 10 articulações (5 pontos), fator reumatoide fortemente positivo (3 pontos), PCR e VHS alterados (1 ponto) e duração dos sintomas > 6 semanas (1 ponto), somando um total de 10 pontos! Feito o diag-

nóstico de AR em atividade, o tratamento deve ser iniciado sem demora: a base da terapêutica atual da AR consiste no uso de **Metotrexato** (MTX), a principal Droga Antirreumática Modificadora de Doença (DARMD) desta condição. A dose inicial é de 7,5 miligramas/semana, podendo-se titular para cima paulatinamente (acréscimo de 2,5 mg a cada semana), até chegar na dose máxima de 25 miligramas/semana. Dentre os principais efeitos colaterais destacam-se: intolerância gastrointestinal, hepatotoxicidade, pneumonite e mielotoxicidade (anemia megaloblástica), esta última justificando a prescrição de ácido fólico ou folínico em conjunto (doses 5 miligramas/semana ou 2 miligramas/semana, respectivamente). Portanto, resposta: A.

CRITÉRIOS 'DE CLASSIFICAÇÃO' ACR-EULAR PARA ARTRITE REUMATOIDE (2010)

<i>Envolvimento Articular</i>	Pontos
1 grande articulação (quadril, ombro, joelho, cotovelo, tornozelo)	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações (com ou sem grandes articulações)	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem grandes articulações)	3
> 10 articulações (pelo menos 1 pequena articulação)	5
<i>Sorologia (pelo menos um dos testes abaixo)</i>	Pontos
Fator reumatoide negativo e ACPA* negativo	0
Fator reumatoide ou ACPA positivo em baixos títulos ($\leq 3x$ LSN**)	2
Fator reumatoide ou ACPA positivo em altos títulos ($> 3x$ LSN)	3
<i>Reagentes de fase aguda (pelo menos 1 teste)</i>	Pontos
VHS e proteína C reativa normais	0
VHS ou proteína C reativa acima do normal	1
<i>Duração dos sintomas</i>	Pontos
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1



11 COMENTÁRIO A manifestação oftalmológica mais comum da artrite reumatoide é ceratoconjuntivite seca (sicca), isto é, uma *síndrome de Sjögren* “secundária”, que ocorre em até **15 a 25%** dos pacientes. Os sintomas mais

associados são ressecamento ocular, sensação de corpo estranho, queimação e fotofobia. Outras manifestações menos comuns são a episclerite e a esclerite, essa última podendo evoluir para escleromalácia perforante. Resposta: D



12 COMENTÁRIO A AR, por definição, não acomete a região lombossacra, logo, não é causa de dor lombar inflamatória (A errada). A sensibilidade do FR para o diagnóstico de AR é de 70-80%, ou seja, entre 20-30% dos pacientes são soronegativos, sendo ainda possível, de qualquer forma, o diagnóstico (C errada). Corticosteroides e AINES não são drogas modificadoras de doença, logo, não

reduzem a progressão radiológica (D errada). Leflunomida não é segura na gestação (E errada). Enfim, a presença de nódulos reumatoides se correlaciona com forte soropositividade (altos títulos de fator reumatoide e anti-CCP). Por isso é que esses nódulos indicam pior prognóstico: um dos principais parâmetros de mau prognóstico nessa doença é a soropositividade acentuada. Resposta certa: B.



13 COMENTÁRIO Estamos frente a um paciente jovem do sexo masculino que refere queixas compatíveis com uma artropatia inflamatória. Ele diz ter dor, rigidez matinal > 1h, edema e calor nos joelhos e tornozelos, de curso insidioso e intermitente. Ao exame físico pode-se constatar que, neste momento, há indícios de artrite apenas no joelho direito, e nos exames de laboratório chama a atenção uma discreta anemia (Hb < 13) e aumento expressivo da VHS (que está próxima de 100 mm/h). Ora, trata-se então de uma *oligoartrite assimétrica* e recidivante de membros inferiores num paciente jovem do sexo masculino! Qual é o provável diagnóstico? A doença que tipicamente se manifesta dessa forma é a **artrite reativa** (antigamente chamada de síndrome de Reiter), uma condição que, como todas as demais espondiloartropatias soronegativas, tende a ser mais prevalente em homens jovens portadores do

HLA-B27, surgindo na maior parte das vezes 1-4 semanas após um episódio de doença venérea por Clamídia ou doença intestinal por patógenos como *Yersinia*, *Campylobacter*, *Shigella* e *Salmonella*. Alguns portadores de artrite reativa apresentam quadro recidivante, como o nosso amigo aqui, enquanto outros apresentam uma doença monofásica. O fato é que não se recomenda repouso ABSOLUTO nesses casos! É claro que quando a dor for muito intensa o paciente vai naturalmente usar menos a articulação, porém, nem por isso devemos dizer a ele para deixar a articulação parada! Idealmente, inclusive, fisioterapia e atividades físicas de baixa carga, como a natação, costumam ser recomendadas para os portadores de espondiloartropatias soronegativas: isso melhora o desfecho clínico relativo à capacidade física, diminuindo a chance de formação de anquiloses e incapacidade articular terminal. Afirmativa ERRADA.



14 COMENTÁRIO A artrite reumatoide “clássica” é uma doença de curso insidioso que apresenta como manifestações mais frequentes uma combinação de dor, edema e rigidez nas articulações das “mãos, pés e punhos” (regiões mais acometidas inicialmente, em geral de forma SIMÉTRICA). Vale lembrar que as interfalângianas distais - estranhamente - são poupadas do processo inflamatório. A rigidez articular é uma manifestação virtualmente invariável nas artropatias inflamatórias, sendo um comemorativo pre-

coce e significativo da AR! Sua grande peculiaridade clínica é o fato de piorar com o repouso (ex.: sono), melhorando com a realização de atividades físicas (mas não antes de 1h). Perceba que, se a combinação de “dor, edema e rigidez” é a grande marca clínica da AR “clássica”, pode-se deduzir que, após a realização de atividades, apenas a rigidez melhora ou desaparece, permanecendo o paciente com dor e edema articular, na ausência de tratamento específico (A errada). Resposta certa: B.



15 COMENTÁRIO A *síndrome de Reiter* (termo que hoje em dia está sendo abandonado em prol de “artrite reativa”) é uma espondiloartropatia soronegativa que, como tal, predomina em homens jovens portadores do HLA-B27, sendo clinicamente caracterizada pela presença de *entesite* (ex.: tendinite de Aquiles, dactilite, espondiloartrite) e *oligoartrite assimétrica de grandes articulações periféricas dos membros inferiores* (joelhos e tornozelos). Diversas manifestações extra-articulares costumam estar presentes, como conjuntivite, uretrite, balanite circinada, ceratoderma blenorrágico e úlceras orais (indolores). O quadro geralmente aparece entre 1-4 semanas após uma

infecção venérea causada exclusivamente por clamídia (e não gonococo) ou uma infecção intestinal causada por *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia* e *Salmonella*. O tratamento antimicrobiano é indicado para portadores da forma crônica associada à infecção venérea por clamídia, e quando indicado no tratamento agudo das infecções que desencadeiam artrite reativa, pode diminuir a chance de ocorrência desta complicação. No mais, o tratamento específico da ARe deve ser feito com anti-inflamatórios não esteroidais. Enfim, existem duas assertivas incorretas aqui: a letra B (gabarito oficial) e a letra C (gonococo não causa ARe). Questão malfeita, que merecia ter sido anulada!



16 COMENTÁRIO Uma das complicações articulares mais terríveis da artrite reumatoide é subluxação atlantoaxial (isto é, subluxação entre as vértebras C1 e C2). Suspeita-se deste problema em pacientes que se queixam de dor cervical com irradiação occipital, devendo-se pesquisá-lo por meio da radiografia lateral do pescoço: a presença de um afastamento > 3 mm entre o arco anterior do atlas (C1) e a apófise odontoide do axis (C2) confirma a existência de subluxação! O grande risco associado a esta forma de instabilidade vertebral é a

possibilidade de evolução para um quadro de compressão da medula espinhal, que no caso evoluirá para a tetraplegia irreversível. Quando isso acontece, a sobrevida do portador de AR torna-se extremamente encurtada (mais de 50% dos pacientes vão a óbito dentro de 1 ano). Casos iniciais podem ser tratados com artrodese (fixação cirúrgica) das vértebras envolvidas, e antes de operar o paciente devemos colocar um colar cervical para reduzir a chance de agravamento agudo da subluxação. Resposta certa: letra C.



17 COMENTÁRIO Drogas “poupadoras de corticoide” são substâncias com efeito imunodepressor que permitem diminuir a dose ou mesmo desmamar completamente o glicocorticoide, sendo geralmente utilizadas em portadores de doenças autoimunes crônicas que necessitam de tratamento em longo prazo. Por definição, são medicações cujos efeitos colaterais de um modo geral, são

menos intensos que os dos glicocorticoides. Excetuando-se a letra D, todos aqui citados são imunossuppressores. A hidralazina, na realidade, é um agente anti-hipertensivo que exhibe propriedades vasodilatadoras diretas. Em alguns pacientes a hidralazina pode desencadear o lúpus farmacoinduzido, sendo, inclusive, uma das principais medicações associadas a esta síndrome. Resposta certa: D.



18 COMENTÁRIO Em 80% das vezes as lesões cutâneas da psoríase *precedem* o surgimento de manifestações articulares associadas à doença (artrite psoriásica), porém, é importante ter em mente que em 20% das vezes a artrite vem antes ou ao mesmo tempo que as lesões cutâneas. A artrite psoriásica tem como característica distintiva o fato de acometer com grande frequência as interfalângianas distais, além de comumente cursar com sinais de entesite, como a dactilite (“dedo em salsicha”) e a espondiloartrite axial. Um

clássico achado do exame físico que fala a favor de artrite psoriásica é a presença de sinais ungueais de psoríase, como o *pitting* (“sinal da unha em dedal”), entre outros. O que POR DEFINIÇÃO **não pode ser encontrado em um quadro de artrite psoriásica** (uma entidade pertencente ao grupo das *espondiloartropatias soronegativas*) é a presença de fator reumatoide ou anti-CCP positivos no sangue do paciente. Estes pacientes são *soronegativos*, e podem ser positivo para o HLA-B27. Resposta certa: C.



19 COMENTÁRIO A artrite séptica é uma doença fulminante que, se não reconhecida e tratada a tempo, evolui com destruição articular irreversível e/ou sepse grave em questão de alguns dias (A errada). O envolvimento articular na FR se dá na forma de uma oligoartrite assimétrica e transitória de grandes articulações periféricas, durando poucos dias em cada articulação (B errada). A artrite do LES geralmente é NÃO EROSIVA (D errada). Enfim, o quadro aqui descrito é absolutamente sugestivo da forma de início sistêmico da artri-

te idiopática juvenil, a famosa “doença de Still”. Nesta condição existe artrite (critério obrigatório), e desde o início do quadro aparecem manifestações inflamatórias generalizadas como febre persistente, tipicamente acompanhada por um *rash* evanescente de cor salmão que aparece no tronco e nas raízes dos membros. Parâmetros laboratoriais de inflamação estão aumentados, como VHS, PCR, contagem de leucócitos e, muito importante, contagem de plaquetas (esta última geralmente muito alta). Resposta certa: C.

**38 QUESTÃO**

GABARITO OFICIAL: *Uveíte anterior crônica (iridociclite anterior crônica, uveíte anterior).*

.....

20 COMENTÁRIO Toda artrite (sinovite) que persiste por mais de **6 semanas** deve ter como suspeita diagnóstica principal um quadro de artrite autoimune. Este critério de persistência ao longo do tempo é útil para descartar a possibilidade de outras causas mais frequentes, como infecções virais e traumas (situações em que se espera resolução espontânea da artrite em período inferior a 6 semanas). A doença mais comumente associada à sinovite persistente em adultos é a artrite reumatoide, e em crianças

é a *artrite idiopática juvenil* (também chamada por alguns de artrite reumatoide juvenil). Sabemos que existem certas peculiaridades na artrite juvenil que não são comumente compartilhadas pela forma adulta da doença. Uma delas é a elevada incidência de acometimento ocular na forma de uma UVEÍTE ANTERIOR CRÔNICA (uveíte anterior = iridociclite), que na AR juvenil apresenta correlação com a positividade do FAN (Fator Antinuclear). Logo, vamos dosar o FAN e encaminhar esta paciente ao oftalmologista.



21 COMENTÁRIO A entesopatia ou **entesite** é o termo utilizado para descrever a inflamação do local de inserção tendínea ou ligamentosa do osso (êntese = local de inserção tendínea no osso). Esse tipo de inflamação é observado com mais frequência em pacientes com espondiloartropatias soronegativas e várias infecções, particularmente infecções virais. Quanto às descrições das demais alternativas: a **subluxação** é uma alteração do alinhamento articular, de modo que as superfícies ar-

ticulares não se aproximam completamente uma da outra (A incorreta). A **sinovite** refere-se à inflamação da membrana sinovial que reveste a cápsula articular (C incorreta). A inflamação de uma cavidade com formato de bolsa (em latim, *bursa*) perto de uma articulação que diminui a fricção é denominada **bursite** (D incorreta). Por fim, a **crepitação** é uma sensação vibratória ou crepitante palpável produzida com a movimentação de uma articulação (E incorreta). Portanto, resposta correta: letra B.



22 COMENTÁRIO Dor no calcanhar é uma queixa compatível com a hipótese de entesite calcânea, isto é, inflamação da êntese do tendão calcâneo. Lembre-se de que “êntese” é a inserção óssea de um tendão, e que existe um grupo de doenças reumatológicas caracterizado pelo surgimento de entesite: estamos falando das espondiloartropatias soronegativas! O grande representante das espondiloartropatias soronegativas é a espondilite anquilosante, uma doença reumatológica que predomina em homens jovens.

Sabe-se que em 25-35% dos casos existe também artrite numa grande articulação “central” (ex.: quadril e ombro) e em até 30% existe artrite numa grande articulação periférica (ex.: joelho). A uveíte anterior (iridociclite) é a manifestação extra-articular mais frequente na EA, ocorrendo em 40% dos indivíduos em algum momento na evolução da doença. Queixas sistêmicas inespecíficas, como fadiga, febre baixa e VHS elevada são comemorativos comuns nas doenças reumatológicas. Resposta certa: B.



23 COMENTÁRIO A artrite psoriásica é uma artrite soronegativa associada à psoríase. O “dedo em salsicha” é visualizado macroscopicamente, e se apresenta como um dedo edemaciado e eritematoso. Significa que existe entesite, o grande marco genérico das espondiloartropatias soronegativas (podendo aparecer em virtualmente todas elas, mas sendo típico da artrite psoriásica). Letra A incorreta. Em cerca de 80% das vezes a artrite se inicia após o surgimento das lesões cutâneas de psoríase. Em 20% apenas as lesões cutâneas aparecem antes ou ao mesmo tempo que a artrite. Letra B correta. São 5 as formas principais de artrite psoriásica: oligoartrite assimétrica

(semelhante à artrite de Reiter); espondilite e sacroileíte (como na espondilite anquilosante); poliartrite simétrica (como na artrite reumatoide); artrite de interfalângianas distais e por último, artrite mutilante de mãos e pés (“deformidade em telescópio”). Letra D incorreta. A forma mais comum é a poliarticular. Letra C incorreta. O tratamento é realizado com AINEs e DARMs (por exemplo: metotrexato). Caso não haja resposta ou nos casos moderados a graves, podemos recorrer aos agentes biológicos, como os inibidores do TNF. Lembrando que essas drogas também atuam positivamente nas lesões de pele da psoríase. Letra E incorreta.



24 COMENTÁRIO O derrame pleural da artrite reumatoide é classicamente um *exsudato*, o que pelos critérios de Light se caracteriza pela presença de uma relação proteína pleural/séica $> 0,5$ e uma relação LDH pleural/séica $> 0,6$, além de um valor absoluto de LDH $> 2/3$ do limite superior da normalidade no plasma (> 200 U/l) – A e D CORRETAS. No entanto, dentre as características mais marcantes do derrame pleural na artrite reumatoide, podemos citar: glicose < 60 mg/dl (mesmo na ausência de infecção bacteriana secundária); pH $< 7,3-7,2$ e citologia com macrófagos ovalados multinucleados. Dessa forma, podemos ver que tanto a letra E quanto a letra C seriam respostas possíveis, o que motivou a banca organizadora do concurso a ANULAR a questão. Só por curiosidade, um conceito muito interessante: *Por que o derrame pleural da AR tem características bioquímicas*

“parecidas” como o derrame pleural de uma infecção (glicose e pH baixos)? A resposta é: porque obviamente deve existir algum fenômeno fisiopatológico comum a essas duas entidades! E que evento é este? Trata-se da intensa atividade metabólica das células inflamatórias. Num DP infeccioso, os leucócitos do paciente estão “lutando” contra microrganismos invasores do espaço pleural, e neste processo consomem grandes quantidades de glicose, justificando a queda da glicose no líquido. Boa parte da “queima” dessa glicose é feita por reações anaeróbias, o que resulta na produção de ácido láctico - justificando a queda do pH do líquido. Na AR, por conta da resposta autoimune peculiar dessa doença contra antígenos pleurais, os leucócitos encontram-se igualmente hiperativados, mesmo na ausência de infecção, culminando em alterações semelhantes.



25 COMENTÁRIO A maioria dos portadores de espondiloartropatias soronegativas é positiva para o HLA-B27, sendo este marcador genético, por conseguinte, fortemente associado a tais doenças (A incorreta). O acometimento ocular (particularmente na forma de uveíte anterior) é comum nas espondiloartropatias soronegativas, como é o caso da espondilite anquilosante, onde 25 a 40% dos indivíduos desenvolvem essas lesões (B incorreta). O carro-chefe das queixas clínicas nas espondiloartropatias

soronegativas é a lombalgia tipo “inflamatória” (maior que 3 meses de duração, acompanhada de rigidez matinal e melhora após atividades físicas) - C incorreta. O acometimento articular periférico geralmente se faz por envolvimento das ênteses, já que a entesite é a lesão articular básica das espondiloartropatias soronegativas (E incorreta). Enfim, as drogas de primeira linha para o controle de sintomas como dor e rigidez são os AINEs, com boa resposta clínica na maioria dos indivíduos. Resposta certa: D.



26 COMENTÁRIO Glicocorticoides inibem a secreção de citocinas pró-inflamatórias por monócitos (incluindo IL-1 e IL-6). Eles também induzem linfopenia (efeito linfotóxico), neutrofilia (diminuição da aderência dos neutró-

filos ao endotélio vascular, promovendo “recirculação”) e eosinopenia (efeito EOSINOTÓXICO, isto é, não se trata de “sequestro” por aderência ao endotélio vascular, e sim queda na contagem absoluta mesmo). Resposta certa: D.



27 COMENTÁRIO Não se assuste com o enunciado dessa questão: os escores que quantificam a “atividade de doença” na AR (bem como em outras patologias autoimunes) não costumam ser diretamente cobrados nas provas de residência. O **DAS 28**, por exemplo, avalia a presença de inflamação em 28 articulações do paciente, fornecendo uma pontuação que será ponderada com o valor de outros parâmetros, como a VHS. Trata-se de uma ferramenta muito útil para o reumatologista especialista em AR, auxiliando-o na tomada de decisões, como o próprio enunciado exemplifica, isto é, paciente que não melhora o escore após terapia com DMARDs convencionais está autorizado a partir para a terapia biológica. Pois bem, a questão quer saber os exames que devem ser solicita-

dos antes de iniciar um biológico. Existe um exame que todos temos que lembrar: a **prova tuberculínica** (o famoso “PPD”). O motivo é que os biológicos acarretam elevado risco de reativar uma tuberculose latente, desencadeando formas graves de “tuberculose-doença” em pacientes que têm PPD “positivo” ($PT \geq 5$ mm). Antes de iniciar biológicos nesses pacientes, temos que tratar a TB latente (prescrevendo isoniazida por 6 meses). O RX de tórax é útil para servir como parâmetro de base, caso o paciente desenvolva tuberculose. Hemograma e hepatograma são exames que também devem ser solicitados para acompanhamento em qualquer forma de tratamento da AR (com DMARDs convencionais ou biológicas). Repare que nenhuma outra opção coloca o imprescindível PPD. Resposta certa: C.



28 COMENTÁRIO As ênteses nada mais são do que os locais de inserção óssea de grandes tendões musculares. Considerando o contexto clínico do nosso paciente (provável diagnóstico de espondiloartrite soronegativa, uma condição essencialmente caracterizada pela presença de entesite), a principal explicação para as queixas de dor à palpação das ênteses patelar e calcânea é ENTE-SITE, é claro! Não há como pensar em vasculite porque nas vasculites a inflamação se localiza na parede dos vasos sanguíneos, e o quadro resultante é de disfunção

orgânica isquêmica. Não vamos marcar artrite porque nas artrites existe inflamação da sinóvia e derrame articular. Nas bursites (que comumente acompanham os quadros de espondiloartrite soronegativa) existe inflamação das membranas sinoviais que compõem as bursas, isto é, clinicamente ocorre aumento de volume articular, com dor, à custa de edema de tecidos moles periarticulares, sem que necessariamente haja derrame articular. O termo *paniculite* se refere à inflamação do tecido celular subcutâneo (panículo adiposo). Resposta certa: A.



29 COMENTÁRIO Diz-se que uma lombalgia tem características “inflamatórias” quando: (1) ela se inicia antes dos 40 anos de idade; (2) seu início é insidioso; (3) há melhora com atividade física; (4) não há melhora com o repouso; (5) pelo contrário, a dor pode ser mais intensa durante a noite - afirmativa I incorreta. A artrite psoriásica faz parte do grande grupo das espondiloartropatias soronegativas, condições caracterizadas pelo surgimento espontâneo de entesite e associação com HLA-B27, sendo o fator reumatoide tipicamente negativo. Na artrite

psoriática pode ocorrer inflamação de tecidos moles em toda a extensão de um dedo, configurando a dactilite ou “dedo em salsicha” - afirmativa II correta. São fatores de pior prognóstico na AR: (1) início em idade precoce; (2) altos títulos de FR e anti-CCP; (3) altos níveis de VHS e proteína C-reativa; (4) envolvimento de 20 ou mais articulações; (5) presença de manifestações extra-articulares; (6) surgimento de erosões ósseas nos primeiros 2 anos após início da doença - afirmativa III correta. Resposta certa: B.



30 COMENTÁRIO Devemos entender que os atuais critérios de classificação da AR (os critérios ACR/EULAR de 2010) foram criados justamente para permitir um diagnóstico *mais precoce* de artrite reumatoide, isto é, ANTES QUE O PACIENTE DESENVOLVA EROSÕES ÓSSEAS CARACTERÍSTICAS! Isso permite uma maior “janela de

oportunidades” para o tratamento modificador de doença, que comprovadamente consegue impedir o surgimento de tais manifestações irreversíveis. Logo, nos novos critérios não se valorizam alterações radiográficas compatíveis, até porque, de acordo com esta lógica, o paciente precisa ser diagnosticado antes que elas apareçam. Resposta certa: C.



31 COMENTÁRIO A artrite reumatoide, assim como outras doenças autoimunes crônicas, atualmente tem como importante causa de óbito a ocorrência de **complicações cardiovasculares decorrentes de aterosclerose** (ex.: IAM, AVC). Hoje já está claro que isso é explicado pelo fenômeno de “aterosclerose acelerada”, característico de qualquer condição inflamatória crônica. As demais

opções citadas representam complicações graves da AR potencialmente letais, porém, estatisticamente (e a literatura moderna é enfática neste ponto), a maioria dos doentes agora morre de causas cardiovasculares (até porque os novos tratamentos da AR diminuíram a incidência das demais complicações citadas). Resposta certa: B.



32 COMENTÁRIO A forma sistêmica da Artrite Idiopática Juvenil (AIJ), a chamada doença de Still, caracteriza-se pelo marcante comprometimento visceral (além do quadro articular) caracterizado por hepatomegalia, linfadenomegalia e derrame pericárdico. Febre é quase sempre diária e pode vir acompanhada de um *rash* eritematoso, com lesões cor salmão, tipicamente não pruriginoso,

o qual desaparece nos períodos afebris. Laboratorialmente, observa-se anemia (normocítica/normocrômica), leucocitose acentuada com desvio à esquerda (às vezes atingindo níveis em torno de 20.000-30.000), trombocitose (achado importante), elevação dos reagentes de fase aguda, ferritina aumentada e aumento de transaminases. Alternativa C correta.



33 COMENTÁRIO O curto relato nos remete ao diagnóstico de Artrite Idiopática Juvenil (AIJ). Sob este termo encontramos um grupo de doenças caracterizadas pela presença de artrite crônica de causa desconhecida e que se inicia antes dos 16 anos. A categoria, ou forma da doença, é definida a partir do padrão de acometimento articular nos primeiros seis meses, e também pelas manifestações extra-articulares e laboratoriais. A forma mais comum é a *oligoartrite*, quando se observa o acometimento de até quatro articulações. No caso descrito, temos uma *poliartrite*. Os quadros de poliartrite se subdividem em quadros com fator reumatoide positivo e fator reumatoide negativo. Os quadros com fator reumatoide positivo - objeto da questão - correspondem a menos de 10% do total de casos de AIJ; são mais comuns no sexo feminino e o pico

de incidência do início das manifestações vai dos 9 aos 12 anos. Uma das principais características dessa forma é um pior prognóstico articular. Chama atenção, nestes casos, a rapidez de instalação e a gravidade da artrite, surgindo alterações erosivas precoces, às vezes já nos 6 primeiros meses de doença. A UVEÍTE, que aparecia em outras opções, está mais relacionada com a oligoartrite (em 30% dos casos) e com a poliartrite com fator reumatoide negativo (em 10% dos casos). A febre diária é uma característica da forma de início sistêmico (quando, além da artrite e febre, há pelo menos uma das seguintes alterações: exantema eritematoso, linfadenopatia generalizada, hepato e/ou esplenomegalia, serosite - condição classicamente conhecida como *doença de Still*). Resposta: letra C.



34 COMENTÁRIO Para chegarmos à resposta nessa questão, deveríamos lembrar da equivalência entre os diferentes corticosteroides exógenos existentes. Sabemos que 5 mg de prednisona correspondem a 0,75 mg de de-

xametasona; Logo, para acharmos a dose de prednisona equivalente a 8 mg de dexametasona basta aplicarmos uma simples regra de 3: $0,75/5 = 8/x \rightarrow 0,75x = 40 \rightarrow x = 50$ mg. Alternativa E correta.



35 COMENTÁRIO Lembre-se: a artrite reumatoide estranhamente “poupa” as interfalângias distais! Quando um portador de AR apresenta acometimento dessas articulações, devemos pensar em associação com osteoartrose ou artrite psoriásica. A hemocromatose acomete tipicamente a segunda e a terceira metacarpofalângias,

não sendo esperado o envolvimento das interfalângias distais. Já a artrite reativa, conquanto predomina de forma assimétrica sobre as grandes articulações dos membros inferiores, também pode acometer as pequenas articulações das mãos e punhos, podendo as interfalângias distais serem afetadas. Resposta certa: C.



36 COMENTÁRIO Mão, pé e punho: essas são as articulações mais comumente afetadas na artrite reumatoide. Os cotovelos são acometidos em quadros mais graves, geralmente quando as demais articulações citadas também já apresentam artrite. Os ombros podem ser comprometidos, de forma rara (e também quando a AR é muito extensa

e grave). Agora, em relação à coluna vertebral, sabemos que as lesões da AR em atividade se limitam à coluna CERVICAL, com envolvimento principalmente da atlantoaxial (que pode subluxar e levar à tetraplegia). A coluna lombar é poupada na AR, sendo acometida, por outro lado, nas espondiloartropatias soronegativas. Resposta certa: B.



37 COMENTÁRIO A artrite psoriásica pode se manifestar por meio de 5 padrões clínicos distintos. Um desses padrões é a “oligoartrite periférica assimétrica”, que responde por até 30% dos casos. Vale lembrar que a dactilite (“dedo em salsicha”) é um comemorativo frequente desses pacientes - afirmativa I verdadeira. A “artropatia de Jaccoud” é típica do LES. Trata-se de uma condição marcada por frouxidão dos tecidos periarticulares (ex.: ligamentos), que permite a ocorrência de subluxação articular. Quando isso acontece nas mãos, o paciente apresenta deformidades articulares semelhantes às da artrite reumatoide (“mão reumatoide”), porém, diferentemente da AR, o portador de artropatia de Jaccoud consegue fechar as mãos, isto é, as deformidades são redutíveis. Na artrite psoriásica não se espera um padrão de Jaccoud, ocorrendo, eventualmente, deformidades irreversíveis (ex.: artrite mutilante, uma forma pouco frequente, porém característica de artrite psoriásica) - afirmativa II falsa. Cerca de 15% dos

casos de artrite psoriásica se apresentam com envolvimento das interfalangianas distais das mãos e dos pés, o que geralmente vem associado a lesões de psoríase nas unhas adjacentes (ex.: *pitting*). Logo, é possível que esse padrão se manifeste em um paciente jovem sem osteoartrose (que seria o principal diagnóstico diferencial, já que a artrite reumatoide NÃO ACOMETE as IFD) - afirmativa III verdadeira. Como a artrite psoriásica faz parte do seletivo grupo de “espondiloartropatias soronegativas”, o fator reumatoide é tipicamente NEGATIVO nesta condição - afirmativa IV verdadeira. Enfim, a principal manifestação extra-articular da artrite psoriásica é A PSORÍASE (uma dermatose inflamatória). Em cerca de 60-70% dos casos a psoríase precede a doença articular, e em 15-20% o contrário é verdadeiro! Além da pele, outro sítio extra-articular que costuma ser acometido é o olho (conjuntivite, uveíte). Lesões renais (como síndrome nefrótica) não são esperadas no contexto dessa doença - afirmativa V falsa. Resposta certa: E.



38 COMENTÁRIO As drogas “biológicas”, que vêm sendo empregadas com enorme sucesso no tratamento de diversas condições autoimunes, como a AR, têm como grande efeito colateral a indução de uma maior predisposição a infecções e neoplasias oportunistas. No caso dos agentes anti-TNF-alfa (ex.: infliximabe), a principal preocupação deve ser com o risco de reati-

vação de tuberculose latente, processo que, em geral, evolui para quadros gravíssimos de TB disseminada. Tanto é assim que, antes de prescrever tais fármacos, é condição *sine qua non* que se descarte a possibilidade de ILTB (Infecção Latente por Tuberculose) através de anamnese, exame físico e realização de PPD. Resposta certa: A.



39 QUESTÃO

Obs.: a banca não liberou gabarito oficial. Este comentário representa o gabarito MEDGRUPO.

39 COMENTÁRIO De acordo com os critérios de classificação da artrite reumatoide (principal hipótese diagnóstica para uma paciente de meia-idade com poliartrite simétrica acometendo mãos e punhos) tanto o *fator reumatoide* quanto o *anti-CCP* (antipeptídeos citrulinados cíclicos) podem ser utilizados para o reconhecimento da

doença. Destes, o **anti-CCP** é mais específico, permitindo um diagnóstico precoce em certos contextos (por exemplo: pacientes com quadro de artrite indiferenciada, quando portadores de anti-CCP positivo, têm chance elevada de possuir AR, com grande probabilidade de abrir quadros mais floridos no futuro).



40 COMENTÁRIO Manifestações clínicas compatíveis com a presença de um processo inflamatório sistêmico costumam aparecer um pouco antes do surgimento de artrite nos quadros de artrite reumatoide (A correta). O elemento básico essencial para a caracterização clínica do diagnóstico de artrite é a presença de derrame ou edema articular (sinovite), porém, casos exuberantes também podem cursar com francos sinais flogísticos locais como dor, calor e rubor. A limitação funcional é uma consequência

óbvia deste processo (B correta). A AR é uma artropatia inflamatória potencialmente erosiva, que tende a apresentar um acometimento simétrico e aditivo (C correta). As formas graves da doença se caracterizam pela presença de elevação dos marcadores sorológicos - como fator reumatoide: a anti-CCP - e pelo acometimento extra-articular, como nódulos subcutâneos e vasculite (E correta). Enfim, sabemos que as interfalângianas DISTAIS são estranhamente poupadas na AR (D incorreta)! Resposta certa: D.

**40 QUESTÃO**

Obs.: a banca não liberou gabarito oficial. Este comentário representa o gabarito MEDGRUPO.

.....

41 COMENTÁRIO O principal marcador de mau prognóstico na artrite reumatoide é a presença de elevados títulos de autoanticorpos da doença, como o fator reumatoide e o anti-CCP. Além disso, o acometimento de 20 ou mais articulações ao mesmo tempo, a presença de erosões ósseas nos exames radiográficos,

nódulos reumatoides subcutâneos e/ou sinais de inflamação persistente (tanto clínicos quanto laboratoriais, como por exemplo, uma VHS persistentemente elevada), também refletem pior prognóstico. Idade avançada no início da doença e presença de HLA-DRB1 seriam outros fatores associados a pior prognóstico.



42 COMENTÁRIO A *manobra de Schober* é utilizada para se avaliar a mobilidade da coluna lombar; a de *Stibo* é útil para avaliar a flexibilidade da coluna toracolombar; a de *Fabere* pesquisa o comprometimento das sacroilíacas; e a medida da expansibilidade torácica avalia a presença de algum fator que gera restrição

ventilatória (doença pulmonar ou da parede torácica). Já o sinal da flecha - evidenciado pela prova “occipito-parede” - significa que o paciente, em posição ortostática e com os pés juntos, não consegue encostar o occipito na parede, isto é, sua coluna cervical encontra-se comprometida. Resposta certa: E.



43 COMENTÁRIO O metotrexato é um inibidor da *di-hidrofolato redutase*, uma enzima importante para a maturação do núcleo celular (o MTX “compete” com o folato). As células mais afetadas pelo seu uso são as células com alta taxa proliferativa, principalmente as células

hematopoiéticas presentes na medula óssea. Logo, uma das principais toxicidades dessa medicação é justamente a *mielotoxicidade*, que pode se manifestar como anemia macrocítica isolada ou mesmo como pancitopenia. Resposta certa: D.



44 COMENTÁRIO Lembre-se de que a epidemiologia das espondiloartropatias soronegativas acompanha a distribuição do HLA-B27 na população. No caso da espondilite anquilosante (principal representante do grupo da espondiloartropatias soronegativas e provável diagnóstico da questão), temos uma positividade de cerca de 90% para este marcador! Logo, alternativa A incorreta. A artrite reumatoide não faz parte do grupo das espondiloartropatias “soronegativas” (isto é, com fator reumatoide negativo) - pelo contrário: ela é justamente o protótipo de uma artropatia soropositiva! Assim, alternativa B incorreta. Como o provável diagnóstico do paciente é *espondilite anquilosante* (homem jovem com dor lombar crônica de padrão “inflamatório”, isto é, com

rigidez e dor matinal que melhoram após atividade física - alternativa C correta), não podemos considerar a letra D, pois hoje em dia os pacientes com manifestações importantes e progressivas, principalmente quando refratárias aos AINEs, se beneficiam do início precoce de drogas imunossupressoras da classe dos “biológicos” (agentes anti-TNF-alfa). Tais drogas comprovadamente podem mudar o curso da história natural dessa doença, impedindo ou atrasando a evolução para anquilose completa da coluna (D incorreta). As espondiloartropatias soronegativas, principalmente a EA, comumente se associam a diversas manifestações extra-articulares, como uveíte, lesão da valva aórtica e diarreia (E incorreta). Resposta certa: C.



45 COMENTÁRIO A psoríase é esperada somente em um subtipo de espondiloartrite: a artrite psoriásica (A errada). Nas “espondiloartropatias soronegativas”, o fator reumatoide, por definição, não está presente (B errada). A lombalgia de “ritmo” ou caráter inflamatório é definida como aquela que acomete pacientes com menos de 40 anos de idade, dura mais do que 3 meses e tipicamente PIORA com o repouso, podendo se agravar durante a noite, inclusive, despertando o paciente do sono

(D errada). Nódulos reumatoides constituem alteração clínica esperada na artrite reumatoide extremamente “soropositiva” (altos títulos de fator reumatoide no sangue) - (E errada). Enfim: as espondiloartrites podem cursar com manifestações extra-articulares, principalmente oculares (ex.: uveíte anterior), cutâneo-mucosas (ex.: ceratoderma blenorrágico), intestinais (ex.: diarreia) e geniturinárias (ex.: uretrite), entre outros acometimentos orgânicos específicos (ex.: coração). Resposta certa: C.



46 COMENTÁRIO Num paciente jovem do sexo masculino que apresenta dor lombar persistente, de início insidioso, acompanhada por rigidez matinal e piora com repouso (sinais de que se trata de processo inflamatório osteoarticular) simplesmente não temos como não pensar em ESPONDILITE ANQUILOSANTE, uma vez que este é nada menos que o protótipo clínico clássico dessa condição! A história de olho vermelho unilateral (possivelmente uveíte anterior, uma manifestação extra-articular característica presente em até 30% dos pacientes) ajuda a corroborar nossa principal hipótese diagnóstica. Pois bem, um teste de Schober negativo (que avalia a capacidade funcional da coluna lombosacra) descarta por completo a possibilidade de espondilite anquilosante? Claro que não! Lembre-se de que o comprometimento exacerbado da coluna (ex.: “coluna em bambu”, levando à restrição da mobilidade lombosacra) é uma característica esperada somente em uma

pequena fração dos casos e, em geral, após muitos anos ou décadas de doença ativa. Logo, o teste de Schober normal é um achado típico das fases mais iniciais da espondilite anquilosante. O HLA-B27 é um marcador genético encontrado na maioria dos portadores de espondilite anquilosante de descendência caucasiana, e sua positividade é muito menor em negros. Logo, no caso em questão, um HLA-B27 negativo não é suficiente para descartar a possibilidade de EA. O melhor parâmetro, dentre os citados, que nos auxiliaria - e muito - na confirmação do diagnóstico seria a demonstração radiológica de comprometimento inflamatório das articulações sacroilíacas! Lembre-se, todavia, que o RX simples de bacia é um método pouco sensível para detectar a sacroileíte, alterando-se somente em fases mais avançadas da doença. Nas fases precoces, é melhor solicitar uma RM ou mesmo a TC, que detectam a sacroileíte de forma muito mais precoce. Resposta certa: C.



47 COMENTÁRIO Em um paciente que refere queixas osteoarticulares crônicas, como lombalgia/dorsalgia, negando história de trauma, a principal categoria diagnóstica que nos vem à mente é a das doenças reumatológicas. O grande problema aqui, evidentemente, é que estamos falando de um paciente JOVEM do sexo MASCULINO. Ora, mas será que isso é um problema mesmo? Lembre-se de que existe uma condição que “foge à regra” das doenças reumatológicas, isto é, existe uma doença dentro deste grupo que predomina em homens jovens! E tal doença, não podemos esquecer, se manifesta JUSTAMENTE com lombalgia crônica e acometimento ascendente da coluna vertebral, podendo cursar com restrição à expansibilidade da caixa torácica. *Que doença é essa?* Trata-se

da famosa ESPONDILITE ANQUILOSANTE (EA), a grande representante das espondiloartropatias soronegativas. Segundo os critérios atuais, podemos fechar o diagnóstico de EA em um paciente que apresenta o quadro clínico típico (com vários comemorativos de espondiloartrite) demonstrando a presença de sacroileíte em exames de imagem e/ou presença do HLA-B27. O exame de imagem pode ser o RX de bacia, mas o ideal é realizar uma RNM de coluna lombossacra, que é muito mais sensível (permitindo um diagnóstico mais precoce). Vale lembrar que a positividade para o HLA-B27 é compartilhada entre todas as espondiloartropatias soronegativas, constituindo uma importante característica diagnóstica deste grupo de doenças. Resposta certa: B.



48 COMENTÁRIO O conceito mais importante aqui é o seguinte: independente do fenótipo clínico de *apresentação* de um quadro de AR (oligo ou poliartrite; altos ou baixos títulos de fator reumatoide, anti-CCP e/ou proteínas

de fase aguda, como a proteína C-reativa), o surgimento de EROSÕES ARTICULARES é manifestação *tardia* e *irreversível*, que teoricamente pode ser evitada com um tratamento precoce e adequado. Resposta certa: E.



49 COMENTÁRIO Não há associação entre a gravidade da psoríase cutânea e o risco de artrite psoriásica, no entanto, existe nítida associação entre a presença de lesão ungueal (*pitting* ou “unha em dedal”) e o surgimento de artrite e outras manifestações musculoesqueléticas da psoríase, como a dactilite ou “dedo em salsicha”. Um dos padrões de artrite psoriásica mais associados ao *pitting* ungueal é justamente a artrite distal, que afeta as interfalângianas distais. Logo, a paciente em tela deve ser rastreada para lesão articular por meio de radiografia das mãos, em busca de

sinais característicos de artrite psoriásica (ex.: redução da cavidade articular, erosões proximais e exostose distal - e, ao contrário de outras artropatias inflamatórias, ausência de osteopenia periarticular). A lesão ungueal é consequência do envolvimento inflamatório da matriz ungueal! O uso sistêmico de corticosteroides melhora a psoríase cutânea, mas sua retirada desencadeia recidivas na forma de “efeito rebote”, produzindo recrudescimento do quadro cutâneo ou transformação para a forma pustulosa generalizada (doença de von Zumbusch). Resposta certa: E.



50 COMENTÁRIO Chama a nossa atenção neste enunciado o desmame extremamente rápido e inadequado do glicocorticoide! Pacientes que utilizam doses “suprafisiológicas” de prednisona (> 7,5 mg/dia), por mais de 2-3 semanas, idealmente devem retirar a droga de forma lenta e gradual, devido ao risco de **insuficiência adrenal secundária**. Os sintomas clínicos decorrentes desta complicação

podem ser bastante inespecíficos no início do quadro, particularmente em casos brandos: a fadiga, de toda forma, é sempre a principal manifestação clínica (artralgia e labilidade emocional não são alterações clássicas, mas podem compor o quadro)! Não devemos pensar em reativação da doença de base pelo fato de os marcadores laboratoriais terem se mantido inalterados. Resposta certa: E.



51 COMENTÁRIO Todas as drogas aqui citadas, exceto o belimumabe (*Benlysta*), pertencem ao grupo das DARMDs (Drogas Antirreumáticas Modificadoras de Doen-

ça). O belimumabe (anticorpo monoclonal anti-BAFF, ou anti-fator estimulador de linfócitos B), não é utilizado no tratamento da AR, e sim no tratamento do LES. Resposta certa: E.



52 COMENTÁRIO Em paciente do sexo feminino, poliartrite simétrica nas pequenas articulações das mãos e pés (e outras articulações com menos frequência), por si só, já é um achado altamente sugestivo de **artrite reumatoide!** A presença de rigidez pós-reposo (que costuma estar presente pela manhã, ao acordar), com duração > 1h, é uma característica que sugere a natureza *inflamatória* da artropatia (nas artropatias “degenerativas” a rigidez aumenta com o uso da articulação, melhorando com o repouso). Ora, o encontro de manifestações extra-articulares (como nódulos pulmonares, por exemplo) não nos deve causar

estranheza: sabemos que existem múltiplas manifestações extra-articulares possíveis na AR. Inclusive, sabemos também que estas manifestações tendem a aparecer em quadros onde a “carga” de acometimento articular é mais intensa (ex.: com envolvimento de um grande número de “pequenas” e “grandes” articulações). Uma alteração tipicamente associada a todas essas particularidades é a *soropositividade*, ou seja: a presença de altos títulos de fator reumatoide e anti-CCP denota a maior agressividade da AR, refletindo um pior prognóstico tanto articular quanto extra-articular da doença. Resposta certa: C.



53 COMENTÁRIO Nos dias de hoje preconiza-se que uma DARMD (Droga Antirreumática Modificadora de Doença) *sempre* seja utilizada no tratamento da Artrite Reumatoide (AR). Somente as drogas dessa classe são capazes de atrasar, ou mesmo evitar, o surgimento de danos permanentes e irreversíveis às articulações sinoviais do portador de AR. E quanto antes o tratamento for iniciado, maior a sua eficácia neste quesito. Perceba, então, que, além da letra A, duas outras alternativas da questão citam drogas pertencentes à classe das DARMD:

hidroxicloroquina e sulfassalazina. *Por que não marcar qualquer uma dessas últimas alternativas?* Porque tanto a hidroxicloroquina quanto a sulfassalazina, além de não serem as DARMD de primeira escolha (que na verdade é o metotrexato), **NÃO DEVEM SER FEITAS EM MONOTERAPIA** para portadores de AR que apresentam inflamação sinovial ativa e refratária. A opção A fala em DARMD de forma genérica, o que permite inferir o uso de metotrexato (este sim pode ser feito em monoterapia na dose adequada). Resposta certa: A.



54 COMENTÁRIO Questão interessante. Vamos analisar cada item, pois assim fica mais fácil de acertar. A) Incorreta. A espondilite anquilosante, uma das principais artrites soronegativas, possui um acometimento axial, ou seja, não costuma cursar com artrite interfalângiana e joelhos. B) Incorreta. A doença de Crohn pode ter algumas manifestações extraintestinais e a artrite é uma das principais. Entretanto, costuma ter acometimento axial ou de sacroilíaca. Além disso, cursa com destruição sinovial. Como essa paciente não possui nenhum sintoma gastroin-

testinal, fica difícil fazer esse diagnóstico. C) Correta. A artrite psoriásica possui 5 tipos de acometimento articular diferentes. As articulações interfalângianas distais, classicamente, podem estar acometidas. Além disso, essa paciente possui uma manifestação cutânea característica: placas eritemato-descamativas nos cotovelos, facilitando o diagnóstico. D) Incorreta. A artrite reumatoide não acomete articulação interfalângiana distal; somente a proximal. E) Incorreta. O LES costuma apresentar uma artrite simétrica e migratória, muito dolorosa. Portanto, melhor resposta, item C.

**08 QUESTÃO**

Obs.: a banca não liberou gabarito oficial. Este comentário representa o gabarito MEDGRUPO.

.....

55 COMENTÁRIO A *síndrome de Felty* é classicamente definida pelo surgimento, em portadores de Artrite Reumatoide (AR), de **esplenomegalia + neutropenia**, esta última definida pela contagem absoluta de neutrófilos < 2.000/microl. Alguns casos *também* cursam com anemia, trombocitopenia, febre, hepatomegalia e adenomegalia. Essa síndrome costuma ocorrer em fases mais tardias

da AR, no contexto de uma doença erosiva associada a altos títulos de fator reumatoide/anti-CCP, além de outras manifestações extra-articulares (ou seja, doença mais agressiva). Infecções bacterianas representam o principal problema clínico, com predomínio das infecções respiratórias e cutâneas causadas por patógenos habituais. Resposta certa: C.



56 COMENTÁRIO Não há associação estatística entre AR e DM. As doenças autoimunes cuja incidência está aumentada no portador de DM tipo 1 são, principalmente, a tireoidite de Hashimoto, o vitiligo e a gastrite atrófica, sendo outras condições (ex.: *Stiff Person Syndrome*, doença celíaca) associadas em menor intensidade (A errada). É o anti-CCP *REAGENTE* que constitui critério a favor do diagnóstico de AR (C errada). O critério temporal relativo à presença da artrite para o diagnóstico de AR é *6 semanas* (guarde desse modo: abaixo de 6 semanas

a gama de diagnósticos diferenciais é maior, como as múltiplas formas de artrite associadas às viroses comuns, por exemplo) - D errada. Enfim, por ser uma doença inflamatória crônica, isto é, um processo associado à secreção contínua e aumentada de fatores pró-inflamatórios e pró-trombogênicos, a AR, assim como outras condições semelhantes (ex.: lúpus eritematoso sistêmico), AUMENTA o risco cardiovascular de seus portadores! Tais indivíduos apresentam, por exemplo, maior taxa de infartos do miocárdio do que pessoas normais. Resposta certa: B.



57 COMENTÁRIO Denomina-se “doença de Still” a artrite reumatoide que já abre o quadro clínico com múltiplas manifestações sistêmicas. Esta condição é clássica de crianças e adolescentes (onde representa 10-15% dos casos de artrite reumatoide juvenil), e quando acomete um paciente adulto recebe a nomenclatura específica de “doença de Still do adulto”. Seu curso é marcado pela ocorrência de artrite associada à febre crônica, além de *rash* cutâneo, anemia/leucocitose/trombocitose e linfadenopatia/hepatoesplenomegalia. O *rash* tipicamente tem “cor salmão” e caráter evanescente, acompanhando os picos febris e predominando nas axilas e cintura. Ele pode aparecer em qualquer lugar do corpo, e até pode ser pruriginoso em alguns casos, apesar de geralmente não ser. Vale destacar que a TROMBOCITOSE (aumento da plaquetometria) é um achado tão importante para o diagnóstico que diante de uma contagem plaquetária inferior a 200.000 inicialmente temos que DUVIDAR do diagnóstico de doença de Still! A plaquetopenia PODE ocorrer na doença de Still que complica com a “síndrome de hiperativação macrofágica” (SAME), mas nesta condição temos PANCITOPENIA (anemia, leucopenia e plaquetopenia). Na SAME também ocorre um aumento

absurdo da ferritina sérica, pois as hemácias do paciente estão sendo fagocitadas pelos seus próprios macrófagos, aumentando os estoques corporais de ferro (dos quais a ferritina é o principal marcador). Se o paciente apresenta bicitopenia (anemia + plaquetopenia) acompanhada de leucocitose, além dos demais comemorativos que aparecem na doença de Still (febre, *rash*, linfadenopatia/hepatoesplenomegalia) temos que pensar no diagnóstico de leucemia aguda, sendo obrigatório realizar um aspirado/biópsia de medula óssea. A etiologia da doença de Still é desconhecida, mas existem teorias que a relacionam com múltiplas infecções virais. O c-ANCA (anticorpo anticitoplasma de neutrófilo padrão “citoplasmático” na pesquisa por imunofluorescência, o que corresponde à presença do autoanticorpo antiproteinase 3 é um marcador sensível e específico de GRANULOMATOSE DE WEGENER, uma vasculite sistêmica necrotizante que pode causar a clássica “síndrome pulmão-rim”. Logo, existem duas respostas possíveis para essa questão: a letra E (gabarito oficial da banca) e a letra C (para pensarmos em SAME é preciso que haja pancitopenia; pensando apenas em doença de Still o mais provável é que haja TROMBOCITOSE).



58 COMENTÁRIO Vamos recordar o nosso bordão de aula. As principais articulações acometidas pela AR são: **MÃO, PÉ E PUNHO!** Não se esqueça também da

grande curiosidade a respeito da artrite de mão nessa doença: *na AR, as interfalangeanas distais são estranhamente poupadas*. Resposta certa: E



59 COMENTÁRIO O anti-CCP é atualmente o marcador mais ESPECÍFICO para o diagnóstico de AR! Sabemos que ele possui sensibilidade semelhante a do fator reumatoide (em torno de 70-75%, o que não é considerado exatamente “baixo”) - E e B erradas. Se as sensibilidades

do anti-CCP e do FR são semelhantes e, evidentemente, inferiores a 100% para o diagnóstico de AR, é claro que vão existir portadores de AR que terão pelo menos um ou ambos os marcadores negativos (D e C erradas, A correta). Resposta certa: A.



60 COMENTÁRIO Anticorpos Antipeptídeos Citrulinados Cíclicos (anti-CCP) positivos, fator reumatoide positivo e presença de nódulos subcutâneos, TODOS, na prática, possuem um significado semelhante, pelo menos do ponto de vista do prognóstico da AR: os três são indícios fidedignos de risco aumentado de doença articular

e extra-articular mais agressiva! O aumento da citometria no líquido sinovial é um achado inespecífico presente em qualquer artropatia inflamatória, logo, da forma genérica como foi colocado na alternativa C, por si só, este fator, com certeza, não se reveste de um pior prognóstico. Resposta certa: C.



61 COMENTÁRIO Vamos de baixo pra cima. O anti-CCP (Antipeptídeos Citrulinados Cítricos) é um autoanticorpo presente nos portadores de artrite reumatoide com basicamente a mesma frequência que o fator reumatoide, ou seja, suas sensibilidades são semelhantes. Todavia, o anti-CCP é muito mais ESPECÍFICO para AR do que o FR, pois não aparece em outras condições, ao contrário deste último (E errada). Os agentes imunobiológicos anti-TNF-alfa são atualmente as drogas de escolha para portadores de artrite reativa refratária ou recidivante que não responde aos AINEs e corticosteroides. O rituximabe, como se sabe, não pertence a esta classe de drogas, pois se trata de um agente anti-CD20 (que promove depleção de linfócitos B, sem interferir nas vias do TNF-alfa) - D errada. A síndrome de Sjögren é mais comum em mulheres e pode aparecer de forma isolada (primária) ou associada a outras doenças, como a AR e o LES (Sjögren secundário). A lesão histopatológica básica dessa doença é a infiltração linfocítica de alguns tecidos, infiltração essa em que até 75% das células são linfócitos T CD4+

(T helper). A letra C é inadequada, todavia, por dar a entender que o processo acomete apenas as glândulas salivares, quando, na realidade, a síndrome de Sjögren é uma condição que afeta todas as glândulas exócrinas do corpo (principalmente as salivares e lacrimais, podendo afetar também certos órgãos internos, como rins, pâncreas, pulmão) - C errada. Das miopatias autoinflamatórias, aquela que mais se associa à existência de uma neoplasia subjacente (e que por isso seu diagnóstico indica a realização de *screening* para os cânceres mais comuns) é a DERMATOMIOSITE, e não a polimiosite (B errada). Enfim, a espondilite anquilosante é o grande representante do grupo das espondiloartropatias soronegativas (FAN e FR negativos), condições essencialmente marcadas pela ocorrência de lombalgia crônica de caráter inflamatório (idade < 40 anos, pior com repouso, melhor com atividade, pior à noite). Lembre-se de que neste grupo todas as doenças têm um denominador comum: alta prevalência de HLA-B27 positivo (na espondilite anquilosante, cerca de 90% dos pacientes são positivos para este marcador genético). Resposta certa: A.



62 COMENTÁRIO Homem jovem, com queixa de lombalgia crônica (> 3 meses) de padrão “inflamatório” (idade < 40 anos, início insidioso, melhora com exercício, piora com repouso, dor no meio da noite), apresentando evidentes sinais de *entesite* no exame físico (ex.: dactilite ou “dedo em salsicha”, tendinite de Aquiles), cujos exames radiológicos revelam a presença de sacroileíte BILATERAL e que evolui com *uveíte anterior* (principal complicação extra-articular dessa doença, presente em até 30% dos casos), representa nada mais nada menos que o protótipo clínico clássico da condição reumatológica conhecida como ESPONDILITE ANQUILOSANTE (*doença de Marie-Strümpell*). Sabemos que a espondilite anquilosante é o principal representante do grupo das “espondiloartropatias soronegativas”, logo, se tem uma coisa que é absolutamente INESPERADA nos

achados laboratoriais desses pacientes é a presença de fator reumatoide positivo e outro autoanticorpo correlato – o **anti-CCP** (anti-peptídeos citrulinados cíclicos). Ambos os marcadores, por sua vez, encontram-se caracteristicamente positivos na *Artrite Reumatoide*, possuindo, inclusive, significado prognóstico nesta última: quanto maiores os títulos de FR e anti-CCP na AR, maior a chance de destruição articular e mais graves as manifestações extra-articulares! Os demais marcadores estarão variavelmente alterados na EA: (1) a IgA pode aumentar no contexto de uma hipergamaglobulinemia policlonal, que “funciona” como um marcador de fase aguda refletindo a existência de inflamação sistêmica, assim como a proteína C-reativa, (2) a fosfatase alcalina pode estar aumentada na vigência de lesões hepáticas e/ou ósseas. Resposta certa: B.



63 COMENTÁRIO Esta paciente de 15 anos de idade apresenta artrite bilateral e simétrica em mãos, pés, punhos e joelhos, além de nódulos subcutâneos com a típica localização em regiões extensoras dos membros superiores (cotovelos), *rash* cutâneo na cintura escapular (com a clássica coloração “rosa-salmão”), febre persistente, linfadenopatia generalizada (> 2 cadeias) e sinais laboratoriais de inflamação sistêmica (anemia, leucocitose, trombocitose e aumento de VHS/PCR). Ora, alguém tem dúvida quanto ao diagnóstico? Trata-se de um quadro clássico da forma de início sistêmico da artrite reumatoide, a famosa *doença de Still*, que pela faixa etária da paciente (< 16 anos) deve ser classificada dentro do espectro da *Artrite Idiopática Juvenil* (AIJ). Vale ressaltar que esta paciente já abriu o quadro clínico com uma grande “carga” de doença, uma vez que múltiplos grupamentos articulares

encontram-se desde o início inflamados, além de já haver também nódulos subcutâneos, um achado clínico que se correlaciona com a presença de altos títulos de fator reumatoide e pior prognóstico articular. Não vamos pensar em Kawasaki porque não há critérios para isso. Em primeiro lugar, esta forma de vasculite é típica em crianças de até 5 anos de idade, e se caracteriza pela combinação de febre, congestão ocular, alterações na cavidade oral, exantema polimorfo, alterações nas extremidades e linfadenopatia exclusivamente cervical. Não vamos pensar em artrite reativa porque existem outros comemorativos não esperados nesta doença, assim como não vamos pensar em LES porque não há evidências sorológicas dessa doença, além do que, como vimos, o quadro é melhor explicado (por ser mais condizente) com a hipótese de AIJ. Resposta certa: B.



64 COMENTÁRIO Ao inibirem a *ciclo-oxigenase tipo 1* os AINEs promovem uma redução na síntese de prostaglandinas ao nível da mucosa gástrica (levando a queda na secreção de bicarbonato e muco) e das arteríolas pré-glomerulares dos rins (perda da vasodilatação aferente), o que pode resultar no surgimento de gastrite ou mesmo úlceras

pépticas e insuficiência renal pré-renal, respectivamente. O *rash* cutâneo (farmacodermia) é outra complicação possível dos AINEs. O que não se espera como efeito colateral desta classe é o surgimento de *depressão respiratória*. O tipo de analgésico que pode provocar esse desfecho são os narcóticos opioides! Resposta certa: D.



65 COMENTÁRIO Homem jovem com lombalgia crônica de padrão “inflamatório” (melhora com exercício, rigidez matinal) é uma descrição que nos suscita, como principal hipótese, um diagnóstico de *espondilite anquilosante*. Sabemos que cerca de 90% dos portadores desta condição são HLA-B27 positivos (A correta). O tratamento de primeira escolha para sintomas como dor e rigidez são os AINEs, devendo-se partir para outras drogas mais potentes (como os biológicos) em casos refratários (D correta). A radiografia simples da bacia é pouco sensível para o

reconhecimento de artrite nas sacroilíacas, na medida em que somente alterações tardias (como esclerose e anquilose) podem ser observadas por este método. Logo, nas fases iniciais da doença, o RX simples pode ser normal, devendo-se solicitar uma ressonância nuclear magnética a fim de confirmar objetivamente a existência de sacroileíte (C correta). Como a espondilite anquilosante é o grande representante do grupo das artrites SORONEGATIVAS (isto é, FR negativo), não se espera a positividade deste marcador na maioria dos pacientes. Resposta certa: B.



66 COMENTÁRIO O anti-CCP é o marcador mais ESPECÍFICO para o diagnóstico de AR na atualidade (especificidade em torno de 95%). Sabemos que sua sensibilidade é semelhante à do fator reumatoide (entre 70-75%) - A errada. Os achados radiográficos típicos da osteoartrite são a diminuição do espaço interarticular, a esclerose subcondral e a formação de osteófitos. Erosões ósseas são características das artropatias francamente inflamatórias, como a artrite reumatoide - B errada. O HLA-B27 é o grande marcador genético das espondiloartropatias soronegativas, como a espondilite anquilosante (presente em 90% dos casos) - C errada. Aumentos de VHS e PCR indicam a existência de uma doença inflamatória, o que não é o caso da osteoartrite! Esta última é uma doença essencialmente causada pelo desgaste assimétrico da cartilagem articular, que por sua vez é secundário a um desequilíbrio de forças mecânicas intra-articulares.

Existe ainda, em muitos doentes, associação com uma dificuldade provavelmente geneticamente mediada de regeneração do tecido cartilaginoso - D errada. Enfim, na prática reumatológica ambulatorial, hoje em dia é muito comum o emprego de escores validados pela literatura para quantificar e estadiar a gravidade das manifestações clínicas de diversas doenças. Tais escores permitem não apenas uma melhor estratificação padronizada quanto ao risco de dano articular permanente, orientando a agressividade do tratamento inicial, como também garantem o acompanhamento evolutivo e objetivo da resposta ao tratamento! No caso da artrite reumatoide, um dos escores comumente utilizados é o chamado DAS-28 (DAS = *Disease Activity Score*), que pontua pelo número de articulações acometidas por sinovite conjugando esta informação com parâmetros inflamatórios, como os níveis de proteína C-reativa ou a VHS. Resposta certa: E.



67 COMENTÁRIO O HLA-B27 está presente em 90% dos casos de Espondilite Anquilosante (EA). Dos pacientes com lombalgia de padrão “inflamatório” e HLA-B27 positivo, 30% fecharão o diagnóstico desta doença. Por outro lado, quando o HLA-B27 é negativo, menos de 1% terá o diagnóstico de espondilite anquilosante. VHS e PCR podem estar aumentados, assim como em várias outras patologias. Anti-DNA de

dupla hélice entra como critério diagnóstico de LES, sendo um bom indicativo de nefropatia lúpica. O teste de Waaler-Rose é usado para detectar fator reumatoide, que é negativo na maioria dos pacientes com EA, uma vez que essa representa uma espondiloartropatia *soronegativa*. Para finalizar, relembre os atuais critérios de classificação da EA, observando a importância do HLA-B27. Resposta certa: A.

Critérios de Classificação de Espondiloartrite Axial
Aplicar em pacientes com dor lombar ≥ 3 meses e idade de início < 45 anos

Sacroileíte em exame de imagem + pelo menos 1 comemorativo de espondiloartrite axial
OU
HLA-27 + pelo menos 2 comemorativos de espondiloartrite axial

O que é “sacroileíte em exame de imagem”?	O que são “comemorativos de espondiloartrite axial”?
<p>1) Inflamação da sacroilíaca vista por RNM</p> <p style="text-align: center;">e/ou</p> <p>2) Sacroileíte definitiva no RX simples (conforme os critérios modificados de Nova York)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Dor lombar crônica de padrão inflamatório 2) Artrite 3) Entesite (calcâneo) 4) Uveíte anterior 5) Dactilite 6) Psoríase 7) Doença de Crohn ou Retocolite Ulcerativa 8) Boa resposta aos AINEs 9) História familiar de espondiloartrite axial 10) HLA-B27 11) Proteína C elevada (descartadas outras causas)



68 COMENTÁRIO O enunciado descreve um quadro de oligoartrite assimétrica acometendo as mãos, de início há 3 semanas e possível relação com uma infecção a distância ocorrida 1 semana antes. Logo, um quadro compatível com a hipótese de *artrite reativa*, que não combina bem com as demais opções propostas: (1) a AR é uma artropatia inflamatória crônica (duração > 6 semanas) caracterizada por poliartrite simétrica acometendo mãos, pés e punhos; (2) a artrite psoriásica geralmente é precedida

por manifestações cutâneas de psoríase, e tipicamente acomete as interfalangianas distais; (3) a artrite séptica quase sempre é uma monoartrite aguda febril de uma grande articulação periférica, com rápida evolução (em questão de dias o quadro evolui com bloqueio articular e destruição da articulação, podendo apresentar também a síndrome séptica); (4) artrite paraneoplásica é evento raro, e geralmente aparece em pacientes idosos (maior chance de câncer). Resposta certa: C.



69 COMENTÁRIO A dactilite (“dedos em salsicha”) é característica do grupo de doenças denominado “espondiloartropatias soronegativas”. De todas as opções fornecidas, a única que se enquadra nesta categoria é a artrite psoriásica. Resposta certa: D.



70 COMENTÁRIO Homem jovem com dor lombar de caráter francamente “inflamatório”, deve ter sempre como principal hipótese diagnóstica a possibilidade de ESPONDILITE ANQUILOSANTE. Vamos recordar o que vem a ser uma lombalgia de “caráter inflamatório”? Olha só. A dor precisa ter uma duração ≥ 3 meses e apresentar pelo menos 4 das 5 características seguintes: (1) idade de início < 40 anos; (2) início insidioso; (3) melhora com exercícios físicos; (4) ausência de melhora com repouso; (5) a dor noturna melhora quando o paciente se levanta. São ainda achados que reforçam a hipótese de dor lombar

inflamatória, mas não fazem parte dos critérios formais: (a) rigidez matinal > 30min; (b) a dor desperta o paciente apenas na segunda metade da noite; (c) alternância com dor nas nádegas. Vale dizer que, quanto maior for o número de caracteres semiológicos típicos, mais seguro será o diagnóstico. Para confirmar o diagnóstico em um caso clinicamente tão sugestivo, como o que foi descrito no enunciado, bastaria demonstrar a existência de sacroileíte em exames de imagem (ex.: RNM, RX de bacia) ou então demonstrar positividade para a presença do HLA-B27. Logo, resposta certa: C.



71 COMENTÁRIO O anti-CCP é um marcador sorológico bastante específico para artrite reumatoide. O tradicional “fator reumatoide”, apesar de satisfatoriamente sensível, é bem menos específico (possibilidade de falso-positivo em diversas condições reumatológicas ou não reumatológicas) - assertiva I incorreta. Ambos esses marcadores, por outro lado, possuem valor prognóstico quando presentes em altos títulos no portador de AR

confirmada! A AR intensamente “soropositiva” cursa com maior destruição articular e maior chance de lesões extra-articulares - assertiva II correta. O lúpus discoide é uma forma peculiar de lúpus cutâneo que pode ou não se associar ao Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Nos casos de lúpus discoide isolado, não se espera FAN positivo nem consumo de complemento, ao contrário do LES - assertiva III incorreta. Resposta certa: B.



72 COMENTÁRIO Questão direta. A forma mais comum de acometimento cardíaco na AR é a *pericardite* (encontrada em cerca de 50% dos pacientes)! Vale dizer que, na grande maioria das vezes, a pericardite

reumática é ASSINTOMÁTICA e provoca derrame pericárdico de pequena monta, detectável apenas por meio do ecocardiograma ou autópsia. Resposta certa: B.



73 COMENTÁRIO De todas as formulações de glicocorticoide disponíveis, a dexametasona e a triancinolona são justamente as ÚNICAS que não possuem atividade sobre o receptor de mineralocorticoide (A errada). A hidrocortisona realmente é um GC de “curta ação”, porém, a betametasona não (B errada). Glicocorticoides “fluorados” (ex.: dexametasona e betametasona) são protegidos da inativação enzimática pela barreira placentária, logo, são

capazes de atravessá-la sem maiores dificuldades, chegando até o feto (C errada). Considera-se que o eixo HHA não está suprimido nas seguintes situações: (1) uso de GC não parenteral em qualquer dose por período inferior a 3 semanas; (2) uso de doses fisiológicas em dias alternados - (D errada). Enfim, a aplicação tópica, dependendo da dose e do tempo de uso, pode muito bem inibir o eixo HHA. Resposta certa: E.



74 COMENTÁRIO Ureia e creatinina são marcadores de função renal. TGO e TGP são marcadores de necrose hepatocelular. Troponina é um marcador de necrose da musculatura, e na prática podemos solicitar a dosagem das troponinas “cardioespecíficas”, que permitem estabelecer o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio. Amilase e lipase aumentam nas pancreatites. Os dois parâmetros laboratoriais mais utilizados para uma avaliação quanti-

tativa do grau de resposta inflamatória são justamente a proteína C-reativa e a VHS (provavelmente houve um erro de digitação aqui: não é “DHS”). Ambos são considerados “marcadores de fase aguda”, isto é, marcadores cujos níveis aumentam em pelo menos 25% acima do basal na vigência de um processo inflamatório qualquer, existindo correlação direta entre a gravidade do referido processo e a magnitude do aumento de seus níveis. Resposta certa: B.



75 COMENTÁRIO O acometimento de uma interfalangiana distal fala contra a possibilidade de artrite reumatoide. A ausência de manifestações gastrointestinais, como dor abdominal e diarreia, fala contra a possibilidade de artrite enteropática (ex.: associada à doença de Crohn). *Rash* cutâneo caracterizado por típicas placas eritemato-descamativas sobre regiões extensoras dos

membros não é um achado esperado no LES nem na espondilite anquilosante, no entanto, trata-se de alteração bastante sugestiva de psoríase, uma dermatose autoimune que pode se associar a um padrão de espondiloartropatia soronegativa chamado “artrite psoriásica”. Lembre-se de que é típico desta condição, inclusive, o envolvimento de articulações interfalangianas distais. Resposta certa: C.



76 COMENTÁRIO A presença de nódulos reumatoides no subcutâneo é esperada somente na doença soropositiva grave, de longa duração (em que já existem importantes deformidades articulares). Os novos critérios diagnósticos de AR foram desenvolvidos justamente para se evitar que o diagnóstico só seja feito nessa fase. Os antigos critérios do ACR (da década de 80), por

outro lado, valorizavam os nódulos reumatoides. Não é à toa que, com tais critérios, o diagnóstico geralmente era feito em fases mais tardias, onde o benefício das atuais drogas modificadoras de doença não poderia ser plenamente aproveitado! Todas as demais alternativas fazem parte dos novos critérios ACR-EULAR para AR. Resposta certa: B.



77 COMENTÁRIO Conceito clássico! Os glicocorticoides podem ser usados para promover um alívio sintomático rápido e eficaz nos portadores de artrite reumatoide. De um modo geral, as doses empregadas não passam de “baixas” a “intermediárias” (ex.: prednisona até 7,5 mg/dia ou entre 7,5 e 30 mg/dia, respectivamente). Os *guidelines* mais recentes de tratamento da AR preconizam que, para o controle das manifestações puramente articulares da doença, a dose de prednisona não ultrapasse

10 mg/dia. Vale lembrar que, logo após o diagnóstico de AR, independente da estratégia que será adotada para um rápido alívio sintomático, está indicado dar início à terapia de manutenção com uma DARMD, isto é, uma Droga Antirreumática Modificadora de Doença (medicações comprovadamente capazes de modificar a história natural da AR, evitando o surgimento de deformidades articulares irreversíveis — ex.: já podemos começar também o metotrexato para essa paciente). Resposta certa: A.



78 COMENTÁRIO A clássica *síndrome de Caplan* consiste na associação entre artrite reumatoide (com nódulos pulmonares reumatoides) e pneumoconiose (com lesões fibróticas típicas desta condição). Inicial-

mente foi descrita em trabalhadores da mineração de carvão, mas sabe-se que outras pneumoconioses também podem ser implicadas (ex.: silicose e asbestose). Resposta certa: C.



79 COMENTÁRIO Define-se ARTRITE REATIVA como uma forma de artrite não supurativa que se desenvolve em consequência a uma infecção a distância, originária habitualmente no trato gastrointestinal (ex.: diarreia

por *Shigella*) ou genital (ex.: cervicite/uretrite por clamídia). Quando essa artrite se associa à ocorrência conjunta de *conjuntivite* e *uretrite* o quadro é classicamente denominado “síndrome de Reiter”. Resposta certa: B.



80 COMENTÁRIO Temos aqui uma menina de 9 anos de idade que apresenta um quadro de oligoartrite crônica, associado a uma diminuição da acuidade visual à esquerda, com FAN positivo em baixo título (1:80). Ora, esta combinação de achados é clássica da ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL (AIJ). No caso em tela, a AIJ seria “pauciarticular”, pois esta é a forma que predomina em meninas (4:1) e apresenta acometimento de 4 ou menos articulações nos primeiros 6 meses de doença. Quando após 6 meses mais de 4 articulações são acometidas, o quadro passa a ser chamado de “oligoartrite estendida”. O que é relativamente “estranho” neste caso é a distribuição do processo artrítico: na AIJ pauciarticular as articulações mais afetadas costumam ser os joelhos e os tornozelos. Pequenas articulações das mãos também podem apresentar artrite, no entanto, o envolvimento de ombros ou punhos é raro (mas não descarta o diagnóstico). Enfim, a principal complicação

da AIJ pauciarticular parece estar presente nesta paciente: iridociclite (uveíte anterior), uma complicação descrita em até 20% dos casos, que tem como fator de risco a positividade do FAN. A uveíte pode levar à cegueira definitiva se não tratada a tempo e da forma correta. Não vamos pensar em LES aqui porque não há critérios suficientes para o diagnóstico dessa doença. Febre reumática nem pensar, haja vista de que a artrite, neste caso, seria aguda e migratória (3-5 dias em cada topografia, geralmente grandes articulações periféricas). Poliarterite nodosa é uma vasculite sistêmica necrosante (vasculite = inflamação na parede vascular, com isquemia/infarto dos órgãos supridos pelo vaso inflamado) típica de pacientes adultos. Osgood-Schlatter é uma condição ortopédica adquirida secundária ao esforço repetitivo: o paciente apresenta avulsão crônica e progressiva da tuberosidade anterior da tíbia, que é o local de inserção do tendão do quadríceps. Resposta certa: B.



81 COMENTÁRIO A manifestação extra-articular mais comum da Espondilite Anquilosante (EA) é a **uveíte anterior aguda**, ocorrendo em **30-40%** dos pacientes em algum momento da evolução da doença, principalmente naqueles que têm o HLA-B27 positivo. A uveíte anterior pode preceder a espondilite. Não existe qualquer relação do quadro ocular com a gravidade da doença. A uveíte é

quase sempre unilateral e origina sintomas de dor, lacrimejamento excessivo, fotofobia e turvação da visão. Outras manifestações menos comuns da EA são fibrose pulmonar dos lobos superiores; insuficiência aórtica e distúrbios de condução cardíaca; amiloidose secundária (AA); síndrome da cauda equina; nefropatia por IgA; e fibrose retroperitoneal (associação rara). Resposta correta: B.



82 COMENTÁRIO Diante de um paciente que apresenta febre associada a *rash* de COR SALMÃO que surge durante a febre, hepatoesplenomegalia, leucocitose com neutrofilia importante e ELEVÇÃO MARCANTE DA FERRITINA, não tem como não pensarmos em **doença**

de Still - a forma de início sistêmico da AIJ! Quando este quadro se inicia após os 16 anos de idade (critério obrigatório para enquadramento no conceito de AIJ), ele passa a ser chamado de “doença de Still do adulto”. Alternativa C correta.



83 COMENTÁRIO Questão simples e direta, que versa sobre um conceito basal: dizemos que existe artrite (sinovite) quando existe líquido na cavidade articular (derrame sinovial

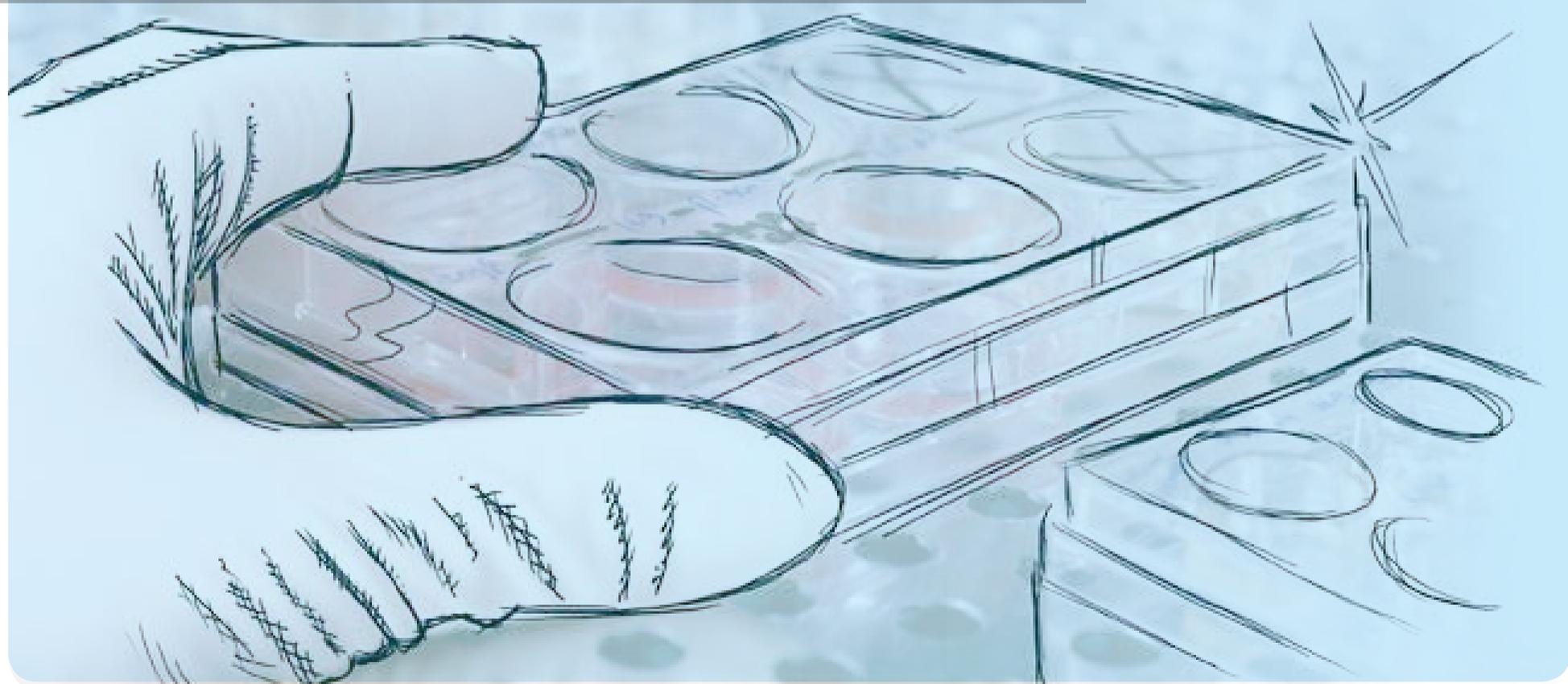
ou articular). Clinicamente, tal achado é evidente pela presença de aumento no volume da articulação. Obs.: pode haver artrite sem eritema e sem calor associado. Resposta certa: B.



84 COMENTÁRIO Os reagentes de fase aguda utilizados para avaliar o grau de atividade inflamatória da Artrite Reumatoide (AR) são a PCR e a VHS. Hoje em dia existem escores validados para monitorar a resposta ao tratamento,

escores esses que incorporam estas variáveis como principais marcadores da atividade inflamatória da doença. Cumpre lembrar que tanto a PCR quanto a VHS agora fazem parte dos critérios diagnósticos de AR. Resposta certa: B.

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 diarreias, 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/sepsse, anemia falciforme, doença mieloproliferativa. Leucopenia: sepsse; 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 hipercloretorraquia 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 esteatorria 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 estercobilina 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 hiperprotéicas... 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 rastreamento 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 ≥ 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) ≥ 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