

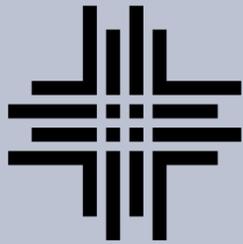
MEDGRUPO - CICLO 1:
MEDCURSO
2019

RESUMÁRIO



VOLUME 2

AS COLAGENOSAS



MEDGRUPO CICLO 1:

MEDCURSO



VÍDEO DE INTRODUÇÃO

Volume 2

REUMATOLOGIA

2019

Cap.1: Lúpus Eritematoso Sistêmico

EPIDEMIOLOGIA E PATOGÊNESE
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS
INESPECÍFICAS
DIAGNÓSTICO DE LÚPUS
MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS
ESPECÍFICAS
TRATAMENTO DO LÚPUS
LÚPUS FARMACOINDUZIDO

Cap.2: Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido

FISIOPATOLOGIA
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS
TRATAMENTO

Cap.3: Esclerodermia

I - ESCLEROSE SISTÊMICA
Etiologia e Patogênese
Manifestações Clínicas
Diagnóstico
Tratamento

II - ESCLERODERMIA LOCALIZADA
ADENDO

Cap.4: Polimiosite e Dermatomiosite ...

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
GRUPOS ESPECÍFICOS DE DOENÇA
LABORATÓRIO
DIAGNÓSTICO
TRATAMENTO

Cap.5: Síndrome de SJÖGREN

PATOGÊNESE
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
LABORATÓRIO
DIAGNÓSTICO
TRATAMENTO

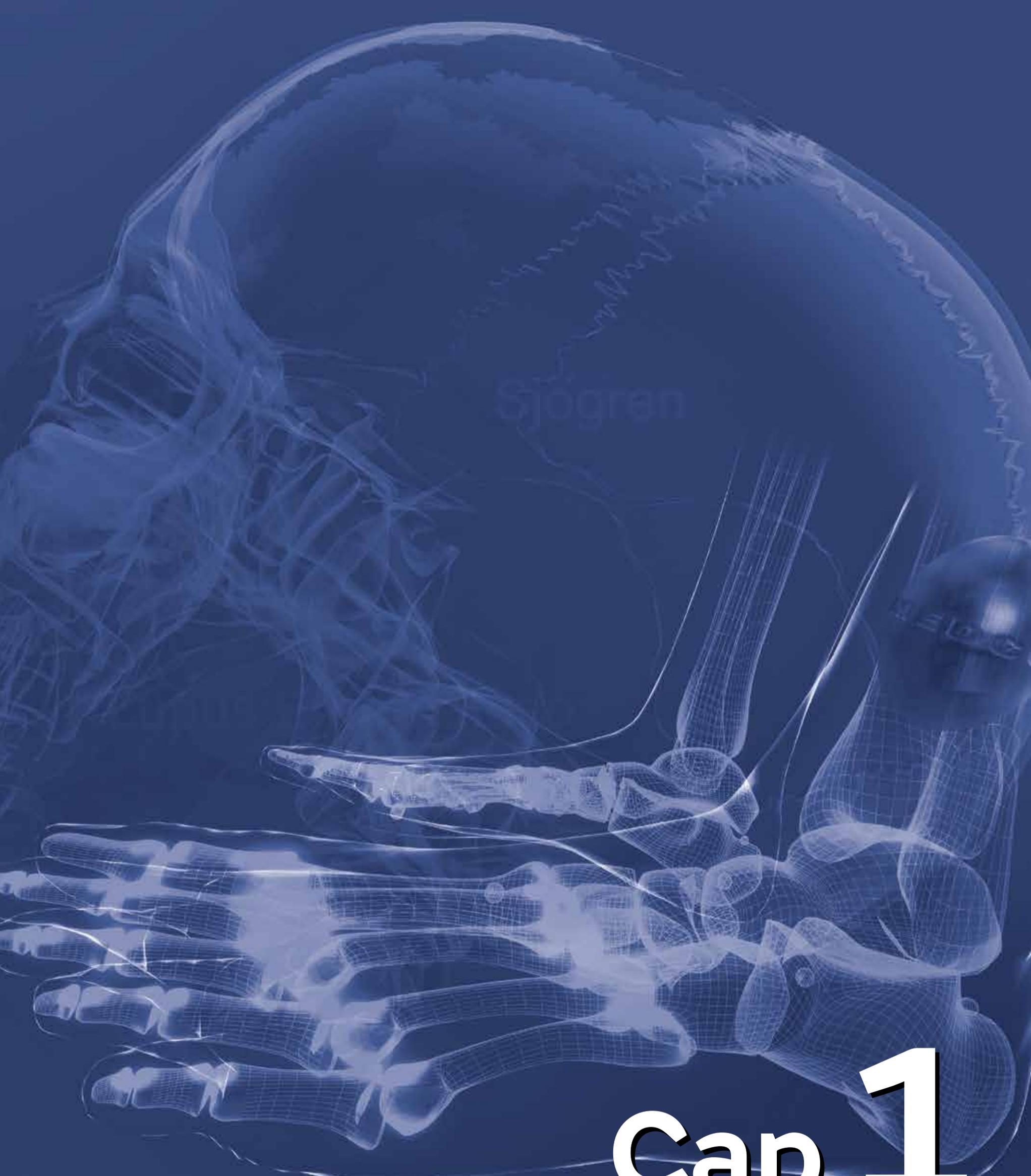
Cap.6: Doença Mista do Tecido Conjuntivo

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
LABORATÓRIO
DIAGNÓSTICO
TRATAMENTO

Área de Treinamento Medcurso

Questões de Concursos
Comentários

Valores de Exames Laboratoriais
em Clínica Médica



Cap. 1

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO



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

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

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

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

SAIBA MAIS...

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

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

EPIDEMIOLOGIA

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

PATOGÊNESE

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

Mas por que os pacientes lúpicos são “formadores de autoanticorpos”??? Ainda não temos

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

Fatores Genéticos

Atualmente são considerados essenciais para o desenvolvimento da doença, e sua importância é corroborada tanto pelo elevado grau de concordância entre gêmeos univitelinos (14-57%), quanto pela incidência aumentada da doença em parentes de primeiro grau (5-12%). As principais alterações genéticas, e seus mecanismos patogênicos propostos, estão expostos a seguir. Muitas alterações vêm sendo investigadas, entretanto, citaremos apenas as mais contundentes...

Fatores Ambientais

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

drogas, tabagismo e, possivelmente, agentes microbiológicos. Vejamos cada um deles...

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

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

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

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

-alfa) e da artrite reumatoide (anti-TNF). Portadores de lúpus e alguma dessas doenças não devem fazer uso das referidas drogas... Este assunto será revisto adiante.

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

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

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

SAIBA MAIS...

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

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

Os TLR fazem parte do genoma da espécie humana, e todas as pessoas os possuem. Hoje sabemos que não apenas estímulos exógenos

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

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

QUADRO DE CONCEITOS I O LES

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

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

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

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

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

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

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

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

1- MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS GERAIS

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

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

2- PELE E MUCOSAS

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

As lesões de pele do LES podem ser classificadas como **específicas** e **não específicas**, em função da presença ou não de *dermatite de interface* na biópsia de pele (infiltrado inflamatório distribuído ao longo da junção dermoepidérmica). As lesões específicas ainda podem ser subdivididas em agudas, subagudas e crônicas. Vale frisar, todavia, que a biópsia **NÃO É** obrigatória em todos os portadores de lúpus! Somente em casos atípicos, onde há dúvida diagnóstica, é que devemos lançar mão desse procedimento...

2.1- Específicas de LES

a) Agudas

A lesão mais característica é a **erupção malar**, ou em “asa de borboleta” (**FIGURA 1**), que se apresenta de forma aguda como uma erupção sobre as bochechas e o nariz, elevada, por vezes dolorosa ou pruriginosa, frequentemente precipitada pela exposição solar. Pode persistir por horas a dias e é habitualmente recorrente. O

diagnóstico diferencial deve ser feito com causas mais comuns de eritema na face, como a *acne rosácea*. Os dados que sugerem lesão lúpica são a ausência de pápulas e pústulas (típicas da rosácea) e o *não acometimento dos sulcos nasolabiais*.

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



Fig. 2: Fotossensibilidade.

b) Subagudas

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

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



O lúpus subagudo pode se apresentar como erupção papuloescamosa (lenticular) que simula psoríase (**FIGURA 3**), ou lesões eritematoanulares, policíclicas, que simulam o eritema anular centrífugo (**FIGURA 4**). Existe uma forma de erupção lúpica que se desenvolve nas mãos, tida por muitos como bastante sugestiva dessa condição. Há envolvimento do dorso das falanges de forma a poupar os nós articulares das interfalângias (**FIGURA 5**), numa espé-

cie de “espelho” do sinal de Gottron da polimiosite (**FIGURA 6**).

c) Crônicas

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

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

A **paniculite de Kaposi** é uma forma rara de lúpus cutâneo crônico, caracterizada pela pre-

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

2.2- Não específicas de LES

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

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

O **livedo reticular** e as **telangiectasias** são achados relativamente comuns em pacientes lúpicos. O livedo reticular é caracterizado pela presença de vasoespasmo das arteríolas ascendentes da derme intercalado com regiões onde



Fig. 3: Lúpus subagudo (forma psoriásica).



Fig. 4: Lúpus subagudo (forma anelar).



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



Fig. 7: Lúpus discoide.

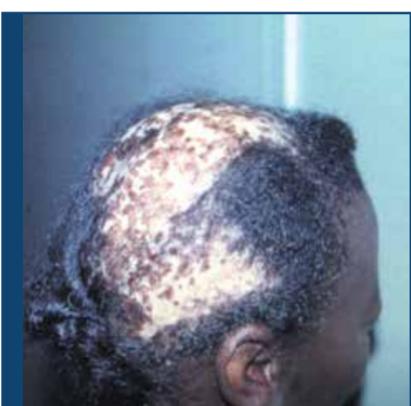


Fig. 8: Alopecia no lúpus discoide (irreversível).



Fig. 9: Vasculite.



Fig. 10: Vasculite.

essas arteríolas encontram-se dilatadas. O resultado final é o clássico aspecto *escamoteado* ou *marmóreo* da pele (**FIGURA 11**).

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

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

As **úlceras mucosas** ocorrem no palato, lábios (**FIGURA 14**), septo nasal, vagina etc., lembrando úlceras aftosas em seu aspecto. São diferenciadas das *úlceras herpéticas* pelo fato destas últimas serem geralmente muito dolorosas! As úlceras orais do LES tipicamente não doem...



Fig. 11: Livedo reticularis.



Fig. 12: Fenômeno de Raynaud.



Fig. 13: Lúpus bolhoso.



Fig. 14: Úlceras mucosas no LES.

3- ARTICULARES/ MUSCULARES

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

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

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

Diferente da AR, o LES tipicamente não determina erosões articulares. Em alguns casos, entretanto, como resultado de doença nos tecidos periarticulares (tendões e ligamentos), podem surgir deformidades semelhantes às da AR!!! Esse padrão deformante, porém não erosivo, é conhecido como **artropatia de Jaccoud** (**FIGURA 15**). Diferencia-se clinicamente do padrão encontrado na AR porque, em vez de fixo, é redutível, ou seja, retorna ao normal transitoriamente se manipulado...

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



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

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

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

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

4- RENAIIS

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

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

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

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

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

Relembre na **Tabela** abaixo a atual classificação histopatológica da glomerulopatia lúpica, de acordo com a *Sociedade Internacional de Nefrologia* (ISN) e a *Sociedade de Patologia Renal* (RPS). Maiores detalhes sobre esta classificação foram discutidos no volume III de Nefrologia...

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

5- PULMONARES

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

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

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

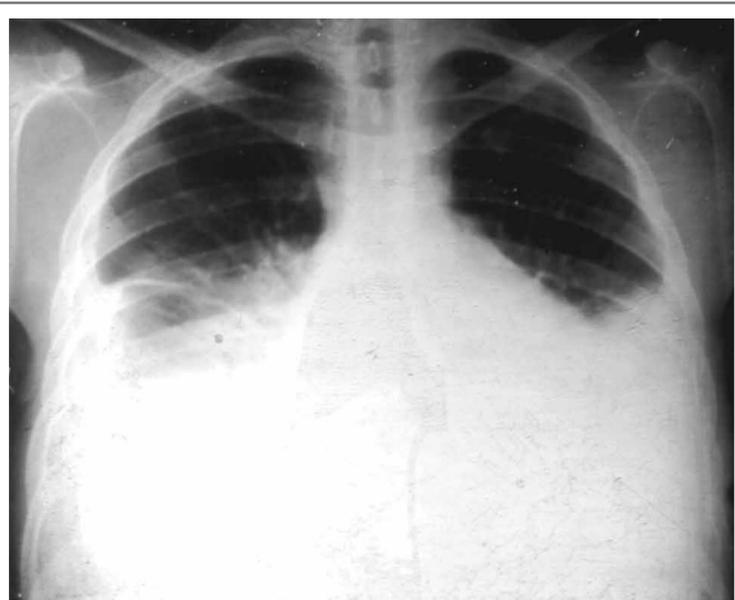


Fig. 16: Polisserosite lúpica (derrame pericárdico + pleural bilateral) – colaboração do prof. José Ângelo de Souza Papi.

A **pneumonite** lúpica pode cursar com febre, tosse, dispneia, hemoptise e radiografia de tórax com infiltrado alveolar difuso, principalmente em bases – esta síndrome responde bem aos corticoides, mas é importante não esquecer que a causa mais comum de infiltrado pulmonar em paciente com LES é a infecção (pneumonia). Assim, quando um paciente com LES desenvolve quadro pneumônico, até prova em contrário, ele se deve a uma infecção.

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

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

6- CARDÍACAS

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

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

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

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



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

A **coronariopatia**, frequentemente aterosclerótica (porém às vezes *vasculítica*), pode provocar infarto do miocárdio até mesmo em mulheres jovens! O risco de eventos cardiovas-

culares aumenta em mais de dez vezes, em comparação a controles do mesmo sexo e idade. Tem sido uma complicação cada vez mais relatada, tornando-se uma importante causa de morte na atualidade... De fato, *o LES é considerado fator de risco cardiovascular INDEPENDENTE, tendo, inclusive, o mesmo “peso” que o diabetes mellitus, ou seja, por si só já coloca o paciente na categoria “alto risco”!!!*

SAIBA MAIS... *Lúpus e o risco cardiovascular*

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

7- PSIQUIÁTRICAS

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

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

A **psicose lúpica** (critério diagnóstico da doença) manifesta-se geralmente no 1º ano de doença como um quadro de *delirium*, com estado confusional, ilusões persecutórias, alucinações auditivas ou visuais e flutuação do nível de consciência. Com frequência, constitui um desafio diferenciar as alterações psiquiátricas desenvolvidas por um paciente com

LES como sendo originadas pela própria doença ou como resultado da terapia com corticoides... A psicose induzida por corticoides costuma surgir durante as primeiras semanas de uso, em geral com doses acima de 40 mg/dia de prednisona ou equivalente. O melhor teste diagnóstico é a retirada ou redução dos corticoides (se possível), e observação evolutiva do quadro... Foi descoberto, entretanto, um autoanticorpo claramente relacionado às alterações psiquiátricas do LES, em especial à psicose e à depressão: o **anti-P** (regra mnemônica: “P” de Psicose).

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

8- NEUROLÓGICAS

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

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

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

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

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

9- HEMATOLÓGICAS

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

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

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

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

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

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

As exacerbações inflamatórias do LES podem cursar com **linfadenopatia** cervical ou generalizada e **esplenomegalia**, achados indicativos de hiperatividade imune. Quando ocorrem, podem ser tão acentuadas a ponto de simularem um distúrbio linfoproliferativo. Ressalta-se, porém, que o risco de malignidades hematológicas (especialmente o linfoma não Hodgkin) está aumentado em 4-5 vezes nos pacientes

lúpicos, devendo-se avaliar os casos de linfonomegalia com cuidado... O baço pode desenvolver uma forma de fibrose perivascular, apresentando-se com uma lesão histológica nas artérias e arteríolas esplênicas conhecidas como “casca de cebola”, que é considerada como patognomônica do LES.

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

10- GASTRO-INTESTINAIS

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

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

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

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



Fig. 18: Vasculite mesentérica com infarto intestinal extenso.

11- OCULARES

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

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

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

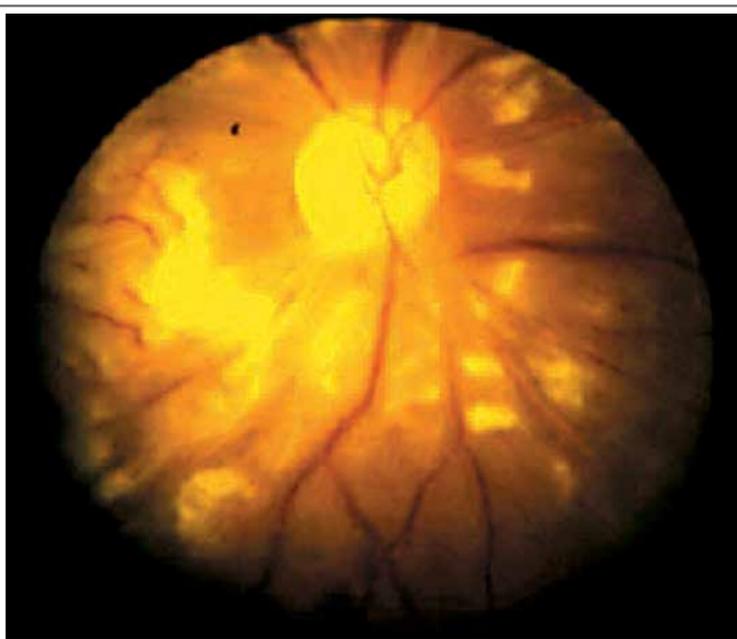


Fig. 19: Vasculite retiniana no LES.

MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS INESPECÍFICAS

Os pacientes com LES podem desenvolver uma série de alterações laboratoriais, a maioria delas relacionada à atividade de doença. A **anemia** de doença crônica, um tipo de anemia dependente de citocinas, é uma das clássicas manifestações

da atividade lúpica, e pode ser usada como verdadeiro “termômetro” da doença: por exemplo, a melhora da anemia é um importante marco de que a doença está entrando em remissão. Essa anemia geralmente é normocítica normocrômica e acompanha o aumento do **VHS** (Velocidade de Hemossedimentação), que por sua vez acompanha a elevação plasmática do fibrinogênio. Surpreendentemente, a **proteína C reativa** pode estar normal ou pouco elevada na atividade lúpica (mesmo quando o VHS está muito alto!), não sendo um bom marcador para acompanhar a atividade da doença... *Atenção: quando encontrada em níveis significativamente aumentados (PCR > 10 mg/dl), deve sugerir infecção bacteriana!!!*

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

DIAGNÓSTICO DE LÚPUS

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

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

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

1 - ERUPÇÃO MALAR	Erupção em asa de borboleta (poupa o sulco nasolabial).
2 - ERUPÇÃO DISCOIDE	Manchas eritematosas elevadas com escamas ceratóticas aderentes e entupimento folicular. Pode ocorrer fibrose atrófica nas lesões mais antigas.
3 - FOTOSSENSIBILIDADE	Erupção cutânea como resultado de reação incomum à luz solar (pela história do paciente ou pela observação do médico).
4 - ÚLCERAS ORAIS	Ulceração oral ou nasofaríngea, habitualmente indolor, observada pelo médico.
5 - ARTRITE	Artrite não erosiva, com acometimento de pelo menos duas articulações periféricas, e caracterizada por dor, tumefação ou derrame.
6 - SEROSITE	a) PLEURITE: relato convincente de dor pleurítica, ou atrito auscultado por médico, ou evidência de derrame pleural. – ou – b) PERICARDITE: documentada por ECG, ou atrito auscultado por médico, ou evidência de derrame pericárdico.

7 - DISTÚRBO RENAL	a) PROTEINÚRIA persistente superior a 500 mg/dia (ou superior a 3+). – ou – b) CILINDROS CELULARES no sedimento urinário.
8 - DISTÚRBO NEUROLÓGICO	a) CONVULSÕES: na ausência de medicamentos responsáveis ou de distúrbios metabólicos conhecidos, como uremia, cetoacidose e alteração eletrolítica. – ou – b) PSICOSE: na ausência de medicamentos responsáveis ou de distúrbios metabólicos conhecidos, como uremia, cetoacidose e alteração eletrolítica.
9 - DISTÚRBO HEMATOLÓGICO	a) ANEMIA HEMOLÍTICA com reticulocitose – ou – b) LEUCOPENIA inferior a 4.000/mm ³ em duas ou mais ocasiões – ou – c) LINFOPENIA menos de 1.500/mm ³ em duas ou mais ocasiões – ou – d) TROMBOCITOPENIA (menos de 100.000/mm ³ , na ausência de fármacos agressores).
10 - DISTÚRBO IMUNOLÓGICO	a) Anticorpos Antifosfolipídios: (1) nível sérico anormal de anticardiolipina; (2) teste positivo para anticoagulante lúpico; (3) VDRL falso-positivo por pelo menos seis meses, corroborado por testes treponêmicos específicos negativos (ex.: FTA-Abs) – ou – b) Anti-DNA positivo (anticorpo para DNA nativo). – ou – c) Anti-Sm presente.
11 - ANTICORPO ANTINUCLEAR	ANTICORPO ANTINUCLEAR positivo por imunofluorescência ou outro método, na ausência de medicamentos responsáveis (“Lúpus Farmacoinduzido”).

Presença de três critérios*: probabilidade de LES.

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

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

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

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

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

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

constituintes da célula, e não apenas aqueles presentes no núcleo...

O teste é feito em cultura de células HEP-2 (células de tumor epitelial humano), dispostas em lâmina, sobre a qual é derramado o soro do paciente. Neste momento, os autoanticorpos, quando presentes, se fixam nas estruturas celulares. A lâmina então é lavada e, em seguida, tratada com anticorpos anti-imunoglobulina humana ligados à fluoresceína. Após esse processo, apenas os locais em que os anticorpos se ligaram ficarão fluorescentes. Com um microscópio especial, o examinador observa facilmente o padrão de fluorescência. São descritos 28 padrões diferentes de imunofluorescência, entre citoplasmáticos, nucleares, nucleolares, contra o aparelho mitótico e mistos. Serão comentados aqui apenas os mais importantes.

MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS ESPECÍFICAS

1- O FATOR ANTINUCLEAR (FAN)

O FAN, medido por imunofluorescência, por ser muito sensível para LES (mais de 98% dos pacientes tem FAN +), pode ser usado como teste de triagem, considerando-se significativo um título $\geq 1:80$. Entretanto, ele não tem especificidade – *muitos pacientes com outras doenças também podem ter FAN positivo... É o caso da esclerose sistêmica (90%), da síndrome de Sjögren (70%) e da artrite reumatoide (35%). Além do mais, cerca de 10% da população normal também pode ter baixos títulos de FAN! Mas o que vem a ser exatamente o FAN (Fator Antinuclear)?* Ao contrário do que muitos pensam, o FAN não é um anticorpo específico, e sim um teste que avalia a presença de um ou mais autoanticorpos... Segundo alguns autores, o termo “FAN” deveria ser substituído por um termo mais abrangente, como “PAAC” ou “*Pesquisa de Anticorpos contra Antígenos Celulares*”, pois neste teste detectam-se autoanticorpos contra diversos

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

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

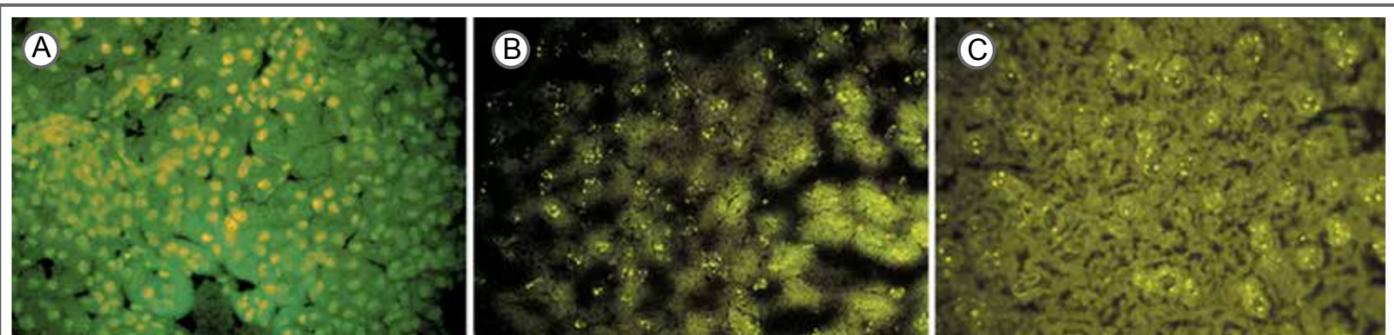


Fig. 20: Alguns padrões do FAN: A) Padrão nuclear homogêneo (ou difuso); B) Padrão nuclear pontilhado (ou salpicado), e C) Padrão nucleolar.

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

FAN+ em 95-100% dos casos
VDRL falso-positivo

ANTICORPO	FREQ.	ESPECIF.	COMENTÁRIOS
Anti-DNA nativo (dupla-hélice)	75%	▲▲▲▲	Forte associação com Nefrite Lúpica
Anti-DNA desnaturado (hélice simples)	90%	-	Pouco específico, ocorrendo em outras desordens
Anti-Histonas	70%	▲	Característico do LES induzido por drogas
Anti SSA (RO)*	30%	▲	Característico da Síndrome de Sjögren (*)
Anti-SSB (LA)	10%	▲	Característico da Síndrome de Sjögren
Anti-SM	30%	▲▲▲▲	Considerado o mais específico para LES
Anti-RNP	40%	▲	Característico da Doença Mista do Tecido Conjuntivo
Anti-P	20%	▲▲▲▲	Associado à Psicose Lúpica (lembrar: “P”sicose)
Anticardiolipina	20%	-	Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido

☛ **MEMORIZAR PARA PROVA:**

Qual o autoanticorpo mais característico? **Anti-DNA-nativo**

Qual o autoanticorpo relacionando à Lesão Renal?

Qual o autoanticorpo mais específico? **anti-SM**

Qual o autoanticorpo relacionado ao lúpus farmacoinduzido? **Anti-Histonas**

☛ (*) **CUIDADO!**

Qual o autoanticorpo relacionado ao Lúpus Neonatal?

Qual o autoanticorpo relacionado ao Bloqueio Cardíaco Congênito?

Qual o autoanticorpo relacionado ao Rash por Fotossensibilidade? **anti-RO**

Qual o autoanticorpo relacionado ao Lúpus Cutâneo Subagudo?

Qual o autoanticorpo relacionado ao Lúpus FAN Negativo?

PADRÕES	AUTOANTICORPO	ASSOCIAÇÃO CLÍNICA
Nuclear Pontilhado (Salpicado) Grosso	Anti-ENA* (Ro/SSA, La/SSB, Sm, RNP, outros)	LES; Sjögren; DMTC; Esclerodermia
Fino	Anti-Sm e Anti-RNP	
Nucleolar	Anti-Ro/SSA e Anti-La/SSB	
Nuclear Homogêneo	Enzimas Nucleolares	Esclerose Sistêmica
	Anti-Histonas, Anti-DNA Nativo	LES (Nefrite) / LE induzido por droga / HAI**

(*) anti-ENA: Antígenos Nucleares Extraíveis
(**) HAI: Hepatite Autoimune

Fig. 21: Cartaz de autoanticorpos – MEDCURSO.

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

2- Os AUTOANTICORPOS ESPECÍFICOS

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

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

Anti-Sm: O antígeno Sm (*Smith*) é uma proteína que se encontra complexada a pequenas partículas de RNA nuclear, formando o snRNP (Ribonucleoproteína Nuclear Pequena – sn = *small nuclear*). É altamente específico para o LES, sendo considerado por alguns autores o autoanticorpo mais específico da doença (E = 99%). Contudo só está presente em **30%** dos casos. Ao contrário do anti-DNA, seus níveis não se alteram com mudanças na atividade de doença.

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

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

SAIBA MAIS...

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

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

Anti-Histonas: São autoanticorpos voltados contra os diversos tipos de histona – proteínas estruturais do núcleo que se ligam às cadeias de DNA dupla hélice. Existem os tipos H1, H2, H3 e H4. Estes anticorpos estão bastante relacionados ao lúpus induzido por drogas (procainamida e quinidina – anti-H2; hidralazina e clorpromazina – anti-H1, H3, H4), presentes em **95-100%** desses pacientes. No LES idiopático, sua prevalência é de **70%**.

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

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

Antifosfolípido: O grupo de anticorpos antifosfolípidios é composto por três elementos: (1) anticoagulante lúpico; (2) anticardiolipina; (3) Anti-β2 Glicoproteína 1. A presença desses anticorpos é o marco laboratorial da síndrome antifosfolípido, que será abordada com detalhes no capítulo a seguir. Pelo menos um dos três é encontrado em cerca de **50%** dos pacientes com LES.

T RATAMENTO DO LÚPUS

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

O tratamento visa (1) o controle dos sintomas; (2) a prevenção e/ou redução das complicações; e (3) o aumento da sobrevida do paciente. Vale dizer que na década de 50 a sobrevida média em dois anos do LES era de apenas 40%, enquanto, nos dias de hoje, cerca de 90% dos pacientes vivem por mais de dez anos. Esse grande avanço na abordagem ao doente lúpico deve-se ao diagnóstico mais precoce e ao advento dos corticosteroides e imunossupressores, elementos fundamentais no tratamento das formas graves da doença.

1- MEDIDAS GERAIS

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

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

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

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

SAIBA MAIS...

Existem recomendações dietéticas específicas para os pacientes lúpicos?

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

2- O ARSENAL TERAPÊUTICO

2.1- Os Antimaláricos

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

2.2- Os AINEs

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

2.3- Os Corticosteroides

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

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

(1-2 mg/kg/dia) devem ser utilizadas objetivando um estado de imunossupressão.

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

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

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

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

EFEITOS COLATERAIS DA CORTICOTERAPIA CRÔNICA

Fácies Cushingoide
Ganho de Peso
Hipertensão
Acne
Estrias violáceas
Fragilidade Capilar
Osteonecrose asséptica
Osteoporose
Catarata subcapsular posterior
Glaucoma
Hirsutismo
Diabetes Secundário
Hipocalcemia
Irritabilidade/Psicose
Miopatia
Maior predisposição à infecção

2.4- Os Citotóxicos

Drogas como ciclofosfamida, micofenolato e azatioprina são empregadas em associação aos

glicocorticoides no tratamento das manifestações mais graves da doença, citando as **glomerulonefrites proliferativas** como principais exemplos. Excetuando-se a ciclofosfamida, também podem ser usadas na terapia de manutenção, de modo a permitir uma redução na dose de corticoide (drogas “poupadoras de corticoide”)... A **ciclofosfamida** tem como principais paraefeitos: (1) cistite hemorrágica; (2) fibrose e transformação neoplásica das células epiteliais da bexiga; (3) toxicidade à medula óssea; (4) azospermia e (5) toxicidade ovariana. A prevenção da esterilidade pode ser feita com análogos de GnRH antes de cada dose de ciclofosfamida... O **micofenolato** é relativamente mais seguro, e tem como principais efeitos adversos intolerância gastrointestinal (particularmente diarreia), supressão medular (anemia, leucopenia e trombocitopenia) e infecções oportunistas. A **azatioprina** pode ser associada aos glicocorticoides nos esquemas de indução da remissão, porém, por ser menos eficaz que a ciclofosfamida e o micofenolato, seu emprego é reservado aos casos de intolerância àquelas drogas ou indisponibilidade das mesmas. Seus paraefeitos são semelhantes aos do micofenolato. O **metotrexate** pode ser usado em manifestações cutâneo-articulares, mas não na terapia de indução da remissão de formas mais graves da doença (pois comprovadamente não é eficaz com este intuito)...

2.5- Belimumab

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

3- O TRATAMENTO DO LES EM CADA SITUAÇÃO ESPECÍFICA

3.1- Lúpus Cutâneo

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

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

3.2- Lúpus Articular e Muscular

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

3.3- Serosite Lúpica

A pleurite, a pericardite e os derrames serosos devem ser tratados com *AINES* ou *corticoste-*

roides orais em doses anti-inflamatórias (até 0,5 mg/kg/dia de prednisona). A maioria dos pacientes obtém pronta melhora do quadro. A partir de então, a droga deve ser retirada de forma paulatina.

3.4- Formas Graves ou Potencialmente Graves

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

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

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

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

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

de 2-3 g/dia, no tratamento de indução, e 1,5-2 g/dia, no tratamento de manutenção. A azatioprina é feita na dose de 2-3 mg/kg/dia.

Lúpus Renal

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

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

A nefropatia membranosa (classe V), na ausência de um componente de nefrite proliferativa, é tratada com corticoides somente nos casos de pior prognóstico (síndrome nefrótica franca, disfunção renal). O prognóstico desta classe de nefrite de um modo geral é bom e muitos pacientes melhoram espontaneamente sem qualquer tratamento... A classe VI, por outro lado, NÃO se beneficia do tratamento imunossupressor agressivo, pois os glomérulos já se encontram esclerosados... A biópsia renal estará indicada sempre que houver dúvida quanto à classe de nefrite. Os principais exemplos estão na **Tabela 3**.

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

Lúpus do SNC

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

3.5- Lúpus e Gravidez

O LES é uma doença que acomete preferencialmente mulheres em idade fértil, sem alterar a chance de engravidar. Portanto, torna-se um fato relativamente comum o encontro de lúpicas grávidas. A princípio, devemos considerar a gestação de uma lúpica como gravidez de alto risco, devido ao aumento da incidência de complicações tanto para a mãe como para o feto ou recém-nato.

A gestação exacerba a doença? A resposta é provavelmente sim... Dois ensaios recentes mostraram que os episódios de atividade lúpica foram mais frequentes durante a gestação

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

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

Durante a gravidez, o tratamento dos sinais e sintomas do LES deve ser feito principalmente com AINEs, corticosteroides e hidroxicroquina. A ciclofosfamida, o metotrexate e o warfarin (antes da 14ª semana, principalmente) são contraindicados pelo risco de teratogênese. A azatioprina e o micofenolato podem ser usados com cautela em casos selecionados. O sofrimento fetal relacionado à SAAF deve ser tratado com heparina + AAS (ver capítulo 2).

Tab. 3: Indicação de biópsia renal no LES.

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

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

3.6- Lúpus e Contracepção

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

LÚPUS FARMACOINDUZIDO

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

A exata fisiopatogênese permanece desconhecida, porém, existem evidências de que certos padrões de metabolização de fármacos (ex.: indivíduos *acetiladores lentos*) acarretam maior risco. É possível que esses fármacos e seus metabólitos, se não forem logo eliminados do organismo, consigam estimular de forma generalizada as células do sistema imune, promovendo hiperativação. Outra hipótese plausível implica um mecanismo de “demetilação” do DNA induzido por determinadas substâncias. A metilação é uma forma de “silenciar” genes que não devem ser expressos de forma constitutiva – pelo fato de poderem ser deletérios – como os genes de citocinas e fatores pró-inflamatórios... Quando o DNA dos linfócitos T se torna hipo ou desmetilado, um processo de estimulação imunológica espontânea pode ocorrer! Perceba que os dois mecanismos que citamos não são mutuamente exclusivos, pelo contrário... Seja como for, o resultado final é sempre o mesmo: ativação exagerada do sistema imune em resposta a alguma droga!!!

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

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

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

O diagnóstico deve ser suspeitado no paciente que faz uso de uma das drogas listadas (geralmente por > 1 mês), e que evolui com um quadro variável combinando mal-estar geral, fadiga, mialgia, artralgia, febre, *rash* e/ou serosite. Não raro o quadro se parece com um LES idiopático que está apenas começando, mas o paciente não satisfaz os critérios formais de classificação... A confirmação do diagnóstico é difícil, e geralmente requer a suspensão ou troca do medicamento incriminado, observando-se melhora completa após um curto intervalo de tempo... A ausência de autoanticorpos específicos de LES (ex.: ausência de anti-Sm e anti-DNAs) nos ajuda a fortalecer a hipótese diagnóstica, a qual, por sua vez, é reforçada pela presença do **anti-histona** (mas não defi-

nitivamente confirmada, como vimos)!!! **O tratamento é a simples suspensão da droga, podendo ser necessário um breve curso de AINE ou antimalárico, eventualmente corticoide em dose baixa (estes últimos nos doentes com serosite refratária).**

MEMORIZAR – Lúpus induzido por drogas:

Forma clínica branda

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

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



Cap. 2

SÍNDROME DO ANTICORPO
ANTIFOSFOLIPÍDIO

SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLIPÍDIO

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

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



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

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

Por causa da forte associação com lúpus, a SAF secundária é mais frequente no sexo feminino, enquanto a primária tem igual distribuição entre os sexos. É importante ressaltar que muitos pacientes podem desenvolver os anticorpos da SAF

sem que ocorra qualquer manifestação clínica, o que, como será visto adiante, **NÃO** permite o diagnóstico formal de SAF!

FISIOPATOLOGIA

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

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

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

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

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

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

O **abortamento espontâneo recorrente** é uma das manifestações mais importantes e se deve à oclusão de vasos uteroplacentários. O sofrimento fetal (com retardo no crescimento intrauterino), as perdas fetais, os partos prematuros, a pré-eclâmpsia e a síndrome HELLP podem ser observados. A morte fetal inexplicada com mais de 10 semanas em feto morfologicamente normal é o critério obstétrico mais específico para SAF, enquanto o critério mais sensível é a história de abortamentos recorrentes.

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

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

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

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

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

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

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

CRITÉRIOS CLÍNICOS	
1- Trombose Vascular	Um ou mais episódios de trombose arterial, venosa profunda ou de pequenos vasos em qualquer órgão ou tecido confirmada por Doppler ou exame histopatológico. A histopatologia deve excluir vasculite.
2- Morbidade Gestacional	(a) Uma ou mais mortes inexplicadas de feto morfologicamente normal com mais de 10 semanas de idade gestacional. (b) Um ou mais nascimentos prematuros de feto morfologicamente normal com 34 semanas ou menos em virtude de pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou insuficiência placentária. (c) Três ou mais abortamentos espontâneos antes de 10 semanas de idade gestacional com causas cromossômicas ou maternas excluídas.
CRITÉRIOS IMUNOLÓGICOS	
1- Anticoagulante lúpico presente no plasma detectado de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia*.	
2- Anticorpo anticardiolipina IgG ou IgM em títulos moderados a altos (> 40 unidades). O teste deve ser ELISA padronizado.*	
3- Anticorpo anti-β2 Glicoproteína 1 IgG ou IgM em altos títulos.*	
<i>A síndrome é definida na presença de pelo menos um critério clínico somado a pelo menos um laboratorial.</i>	
<i>*Os exames devem ser positivos em duas ou mais ocasiões com intervalo mínimo de 12 semanas.</i>	

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

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

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

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

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

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

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

T RATAMENTO

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

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

As heparinas de escolha para a maioria dos casos são as *Heparinas de Baixo Peso Molecular* (HBPM), como a enoxiparina. Com elas pode-se iniciar o cumarínico já no primeiro dia

de tratamento, e não é preciso monitorar o PTTa. Com a Heparina Não Fracionada (HNF), por outro lado, é mandatório um ajuste da dose em função do PTTa (que deve ser medido de 6/6h) e, neste caso, o cumarínico só pode ser iniciado após obtermos pelo menos 2 PTTa consecutivamente dentro da faixa terapêutica...

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

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

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

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

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

O Harrison também recomenda uma conduta diferente nos casos de tromboembolismo recorrente em pacientes adequadamente anticoagulados... Segundo esta fonte de referência, se tal fato ocorrer num paciente com INR entre 2,5-3,5, em vez de aumentar a faixa de anticoagulação pode-se ministrar um curso de **imunoglobulina humana intravenosa** (400 mg/kg/dia por cinco dias) ou **rituximab** (anticorpo monoclonal anti-CD20 na dose de 375 mg/m² uma vez por semana, por quatro semanas).

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

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

Profilaxia da morbidade gestacional

Pacientes com anticorpos antifosfolipídios que engravidam pela primeira vez e nunca apresentaram um evento tromboembólico (“assintomáticas”), não requerem tratamento específico, ainda que alguns autores recomendem AAS em baixas doses nesses casos... Se houver história de apenas um episódio de perda gestacional com < 10 semanas, o tratamento também não é necessário, mas, novamente, muitos autores

recomendam AAS em baixas doses... Agora, se houver história isolada de uma ou mais *perdas fetais* (> 10 semanas), ou três ou mais *perdas embriônicas* (< 10 semanas), o seguinte esquema profilático deverá ser empregado:

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

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

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

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

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

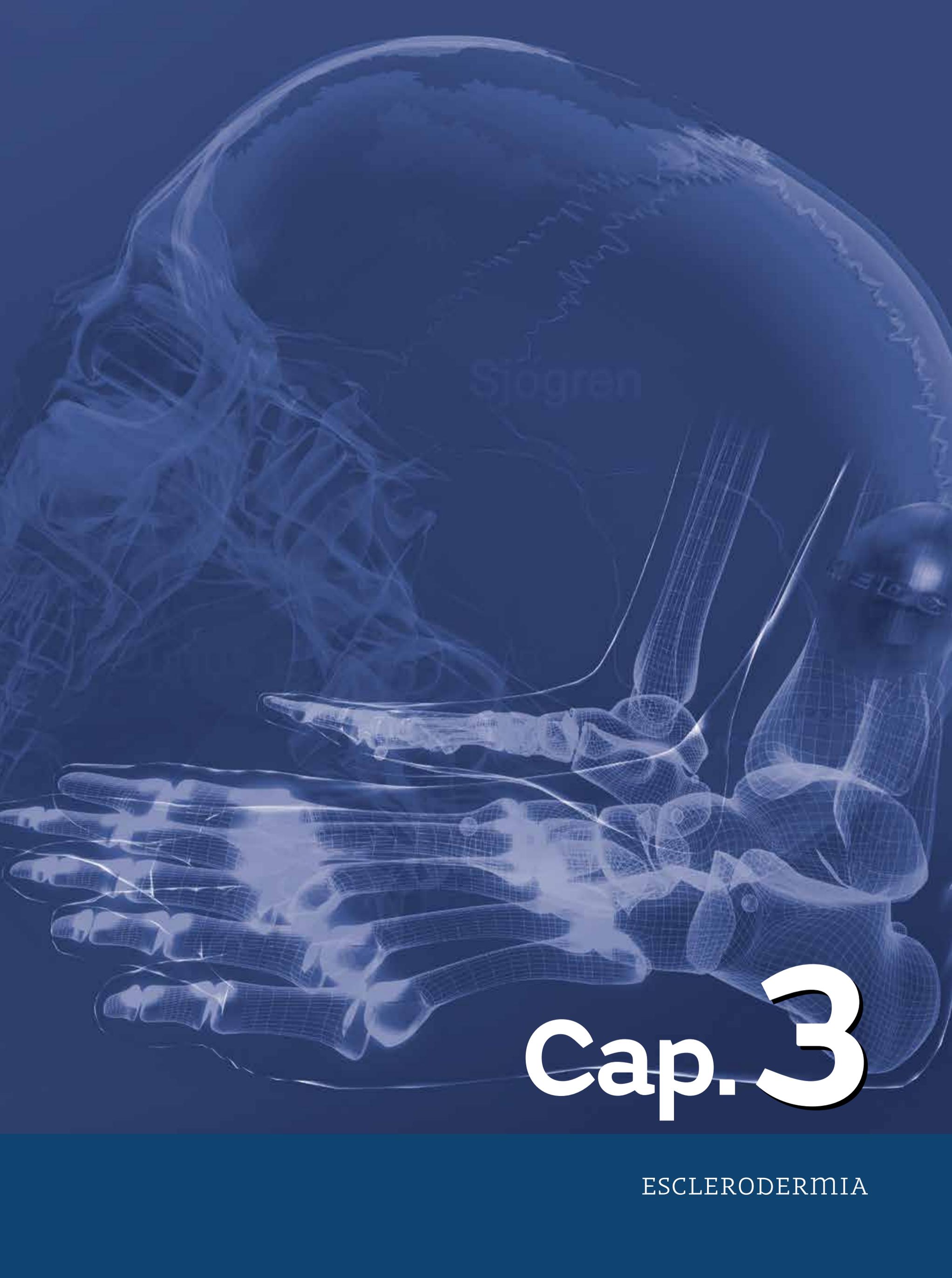
Veja agora um quadro-resumo com as principais recomendações terapêuticas encontradas na literatura para diferentes situações relacionadas à SAF:

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

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

- Harrison's Principles of Internal Medicine. Kasper et al., 19ª ed. McGraw-Hill, 2015.
- Cecil Medicine, Goldman, Ausiello; 25ª edição, Saunders, Elsevier, 2016.
- Antônio Carlos Lopes, Tratado de Clínica Médica, 3ª edição, Roca, 2016.
- Jump, RL, Robinson, ME, Armstrong, AE, et al. Fatigue in systemic lupus erythematosus: Contributions of disease activity, pain, depression, and perceived social support. *J Rheumatol* 2005; 32:1699.
- Keyser, RE, Rus, V, Cade, WT, et al. Evidence for aerobic insufficiency in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003; 49:16.
- Greco, CM, Rudy, TE, Manzi, S. Adaptation to chronic pain in systemic lupus erythematosus: applicability of the multidimensional pain inventory. *Pain Med* 2003; 4:39.
- Laboni, A, Ibanez, D, Gladman, DD, et al. Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disordered sleep, sleepiness, and depression. *J Rheumatol* 2006; 33:2453.
- Hidalgo-Tenorio, C, Jimenez-Alonso, J, de Dios, Luna J, et al. Urinary tract infections and lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:431.
- Zandman-Goddard, G, Shoenfeld, Y. SLE and infections. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 25:29.
- Chen, HS, Tsai, WP, Leu, HS, et al. Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: an analysis of 15 cases and a literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:539.
- Rovin, BH, Tang, Y, Sun, J, et al. Clinical significance of fever in the systemic lupus erythematosus patient receiving steroid therapy. *Kidney Int* 2005; 68:747.
- Sekigawa, I, Yoshiike, T, Iida, N, et al. Allergic diseases in systemic lupus erythematosus: prevalence and immunological considerations. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21:117.
- Pawlak, CR, Witte, T, Heiken, H, et al. Flares in patients with systemic lupus erythematosus are associated with daily psychological stress. *Psychother Psychosom* 2003; 72:159.
- Ginzler, EM, Moldovan, I. Systemic lupus erythematosus trials: successes and issues. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:499.
- Goldblatt, F, Isenberg, DA. New therapies for systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 2005; 140:205.
- Liu, CC, Manzi, S, Ahearn, JM. Biomarkers for systemic lupus erythematosus: a review and perspective. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:543.
- Linnik, MD, Hu, JZ, Heilbrunn, KR, et al. Relationship between anti-double-stranded DNA antibodies and exacerbation of renal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1129.
- Liu, CC, Manzi, S, Danchenko, N, Ahearn, JM. New advances in measurement of complement activation: lessons of systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6:375.
- Barnes, EV, Narain, S, Naranjo, A, et al. High sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus: relation to disease activity, clinical presentation and implication for cardiovascular risk. *Lupus* 2005; 14:576.
- Tseng, CE, Buyon, JP, Kim, M, et al. The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled

- trial. Arthritis Rheum 2006; 54:3623.*
21. Ronnblom, L, Eloranta, ML, Alm, GV. *The type I interferon system in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2006; 54:408.*
22. Li, QZ, Xie, C, Wu, T, et al. *Identification of autoantibody clusters that best predict lupus disease activity using glomerular proteome arrays. J Clin Invest 2005; 115:3428.*
23. Mosley, K, Tam, FW, Edwards, RJ, et al. *Urinary proteomic profiles distinguish between active and inactive lupus nephritis. Rheumatology (Oxford) 2006; 45:1497.*
24. Illei, GG, Tackey, E, Lapteva, L, Lipsky, PE. *Biomarkers in systemic lupus erythematosus: II. Markers of disease activity. Arthritis Rheum 2004; 50:2048.*
25. Duffy, EM, Meenagh, GK, McMillan, SA, et al. *The clinical effect of dietary supplementation with omega-3 fish oils and/or copper in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2004; 31:1551.*
26. Tench, CM, McCarthy, J, McCurdie, I, et al. *Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise. Rheumatology (Oxford) 2003; 42:1050.*
27. Formica, MK, Palmer, JR, Rosenberg, L, McAlindon, TE. *Smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus in the Black Women's Health Study. J Rheumatol 2003; 30:1222.*
-



Sjogren

Cap. 3

ESCLERODERMIA

ESCLERODERMIA



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

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

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

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

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

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

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

O problema é que esta nomenclatura com frequência gera confusão na cabeça dos alunos...

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

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

I – ESCLEROSE SISTÊMICA

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

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

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

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

ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

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

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

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

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

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

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

Na verdade, as duas teorias (imunológica e vascular) não são mutuamente exclusivas... Muito pelo contrário, elas podem ser complementares! Postula-se que a injúria celular decorrente do dano vascular (isquemia-reperfusão), exporia autoantígenos desencadeando a

resposta autoimune. As citocinas pró-inflamatórias, os fatores de crescimento e a própria Endotelina-1 seriam os responsáveis finais pela atração e ativação dos fibroblastos.

QUADRO DE CONCEITOS I

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

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

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

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

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

MANIFESTAÇÕES VASCULARES (O FENÔMENO DE RAYNAUD)

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

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

O FENÔMENO DE RAYNAUD

Palidez
Cianose
Rubor

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

Na verdade, este fenômeno pode ser definido como um episódio de vasoconstrição temporária de pequenas artérias e arteríolas digitais,

precipitado frequentemente pelo *frio* ou por *estresse emocional*. Após cerca de 10 a 15 minutos costuma sobrevir uma vasodilatação de rebote, e os pacientes acabam manifestando as características alterações trifásicas de coloração, geralmente nesta ordem: **palidez, cianose, rubor**. A apresentação trifásica clássica ocorre em 65% dos casos, e não em 100%... Desse modo, uma história de episódios repetidos de palidez transitória de extremidades já suscita a possibilidade de fenômeno de Raynaud.

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

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

O FENÔMENO DE RAYNAUD NAS DOENÇAS REUMATOLÓGICAS

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

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS (“EXTERNAS”)

LESÃO DE PELE E MUCOSAS

Esclerodactilia
Facies da Esclerodermia
Lesão em Sal e Pimenta
Necrose de Polpas Digitais
Telangectasias
Calcinose

Como já foi dito, as manifestações cutâneas são um marco da esclerose sistêmica. O termo “esclerodermia” significa, ao pé da letra, “pele dura”,

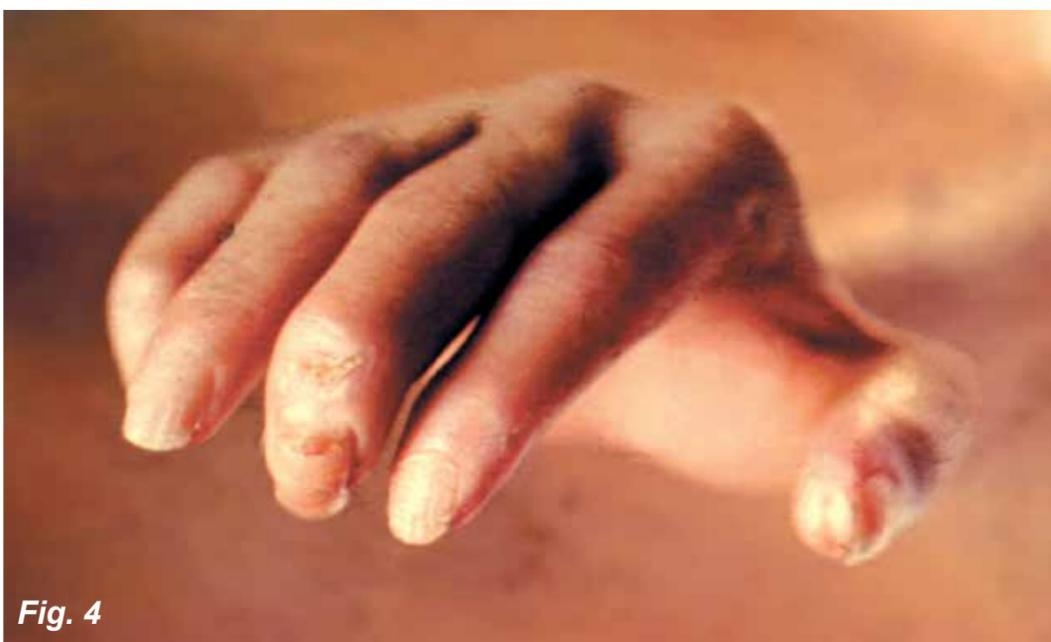
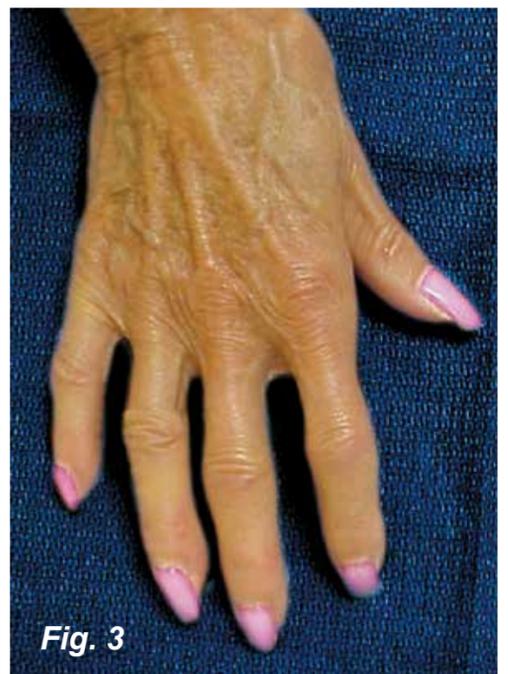
referindo-se à **fibrose cutânea**, ou seja, depósito de colágeno na derme. A lesão esclerodérmica segue um curso típico em três fases: **edema**, **endurecimento** e **atrofia**. Obviamente, nem sempre se pode distinguir com precisão o ponto exato em que uma começa e a outra termina.

Nas fases iniciais, os pacientes experimentam um edema duro inflamatório nas áreas comprometidas, com uma sensação de que a pele está menos flexível e “inchada”, especialmente nas mãos e no antebraço. Surge um **intenso prurido** nessa fase, geralmente o sintoma que mais incomoda o paciente. Após um período de semanas a poucos meses, o endurecimento e espessamento da pele se tornam objetivos. A progressão do acometimento cutâneo é mais rápida na doença

difusa do que na limitada, com grau máximo em 3-5 anos de doença. Na fase mais tardia da doença (atrófica), a pele torna-se fina e aderida aos tecidos subjacentes.

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

ESCLERODACTILIA



FACIES DA ESCLERODERMIA



Essas alterações fibróticas clássicas nos dedos são conhecidas como **esclerodactilia**. Embora isoladamente a esclerodactilia não seja patognomônica de esclerodermia, quando as alterações fibróticas tornam-se proximais às articulações metacarpofalangeanas (ou seja, atingem

o dorso das mãos), o diagnóstico de esclerodermia já pode ser definido...

Quando plenamente tensa, a pele parece transformar-se num papel fino sobre os pontos de proeminência óssea, como as articulações in-

terfalangeanas proximais. Podem surgir **úlceras nas pontas dos dedos** ou em proeminências ósseas, que frequentemente se infectam (**FIGURA 9**). Existe perda de tecido mole das poupas digitais e, em certas circunstâncias, ocorre **reabsorção óssea das falanges distais**, que ficam bastante comprometidas.

Em alguns pacientes, especialmente nos que desenvolvem a síndrome CREST, surgem depósitos de cálcio no tecido subcutâneo num processo conhecido como **Calcinose**. Em determinado momento, a pele sobrejacente pode se romper, drenando material calcificado (**FIGURA 11**). Os depósitos de cálcio podem ser visualizados na radiografia de mão (**FIGURA 12**).

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

A pele pode ficar seca e áspera e tornar-se hiperpigmentada em certas áreas (mesmo sem exposição ao sol). Alguns pacientes desenvolvem áreas de despigmentação que se assemelham ao vitiligo... Às vezes, essa despigmentação poupa as áreas perifoliculares, originando um aspecto salpicado conhecido como “*salt and pepper*” (**sal e pimenta**) ou leucomelanodermia.

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

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

MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS (“INTERNAS”)

CONSTITUCIONAIS

Fadiga
Perda de Peso
Febre (rara)

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

MUSCULOESQUELÉTICAS

Poliartralgia / Mialgias
Atrofia / Fraqueza Muscular
Síndrome do Túnel do Carpo

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

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

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

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

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

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

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

GASTROINTESTINAIS

Refluxo Gastroesofágico
Esôfago de Barret
Dismotilidade dos 2/3 do Esôfago Distal
“Estômago em Melancia”
Hipotonia e Estase Intestinais
Divertículos Intestinais de “Boca Larga”

Esôfago

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

A **redução da pressão de repouso do EEI** (Esfíncter Esofágico Inferior) é a primeira anormalidade identificável, que pode ser um achado isolado ou estar associado à diminuição da con-

tração da musculatura lisa dos 2/3 distais do esôfago. A incompetência do esfíncter transforma o **refluxo gastroesofagágico** num problema comum dos pacientes com esclerose sistêmica. Embora possa provocar sintomas como pirose,

regurgitação e dor retroesternal, o refluxo pode ser assintomático e geralmente é mais grave do que aparenta pela história clínica. A redução da peristalse dos 2/3 inferiores pode se manifestar como disfagia, especialmente para sólidos.

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



Fig. 10: As telangiectasias.



Fig. 11: Calcinose.



Fig. 9: Ulcerações rasas das pontas dos dedos.



Fig. 12: Calcinose na radiografia de mão.



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

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

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

Estômago

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

Intestinos

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

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

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



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

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

PULMONARES

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

Embora a doença renal tenha sido inicialmente a maior ameaça à vida na esclerose sistêmica,

o impacto combinado das várias anormalidades pulmonares constitui atualmente a principal causa de morte desta condição.

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

QUADRO DE CONCEITOS II

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

Alveolite com fibrose pulmonar

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

A **prova de função pulmonar** é o melhor exame (mais sensível) para avaliar precocemente a disfunção pulmonar na esclerodermia, utilizando tanto a espirometria como o teste da difusão do Monóxido de Carbono (CO). A baixa difusão do CO e queda da Capacidade Vital (CV) são as alterações mais iniciais. O padrão característico é o restritivo puro, representado pela queda da CV; a relação VEF1,0/CVF pode estar normal ou aumentada, visto que a queda da CVF é maior ou igual à diminuição de VEF1,0 (sendo VEF1,0 = Volume Expirado Forçado no primeiro segundo e CVF = Capacidade Vital Forçada). Lembrem-se: uma patologia obstrutiva (por exemplo, DPOC) teria caracteristicamente uma relação VEF1,0/CVF menor que 0,7! Uma significativa redução da difusão de CO, na ausência de uma síndrome restritiva, indica a vasculopatia grave com hipertensão arterial pulmonar. Uma diminuição da saturação de O₂ também pode ser registrada durante o exercício.

A **radiografia de tórax** não é um bom exame de triagem, pois só apresenta alterações nas fases tardias do comprometimento intersticial pulmonar, mostrando um infiltrado reticulonodular com predomínio nos 2/3 inferiores, com aspecto em favo de mel e elevação diafragmática (redução volumétrica). A **TC de Alta Resolução (TCAR)** é um exame muito mais sensível do que a radiografia simples para detectar a pneumopatia intersticial. Além disso, a TCAR é capaz de diferenciar a fase inflamatória (alveolite) da fase fibrótica. A

fase inflamatória revela o aspecto de “vidro fosco” enquanto a fibrótica mostra mais precocemente os achados vistos apenas tardiamente na radiografia de tórax. O Lavado Broncoalveolar (LBA) costuma revelar uma celularidade aumentada, com predomínio de neutrófilos e eosinófilos, sendo um sinal de alveolite em atividade.

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

Vasculopatia – Hipertensão Arterial Pulmonar

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

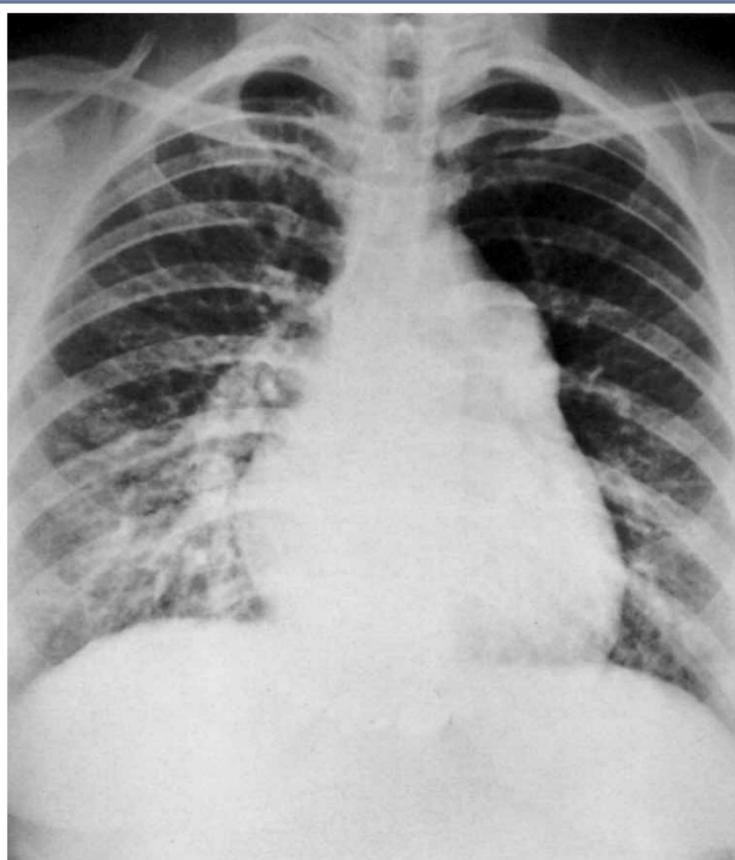


Fig. 14: Hipertensão Pulmonar – Há aumento seletivo de câmaras direitas e proeminência da artéria pulmonar.

O ecocardiograma e o eletrocardiograma trazem os sinais característicos da sobrecarga de VD (que você aprenderá no bloco de Cardio...), sendo que o ecocardiograma pode ainda inferir, com relativa precisão, a pressão da artéria pulmonar através de medidas indiretas... O padrão-ouro é a medida da pressão diretamente através da cateterização da artéria pulmonar.

Outras manifestações

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

CARDÍACAS

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

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

RENAIS

Crise Renal da Esclerose Sistêmica

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

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

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

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

- 1- Insuficiência renal aguda oligúrica;**
- 2- Hipertensão arterial acelerada maligna;**

3- Anemia hemolítica microangiopática; 4- Trombocitopenia.

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

A **anemia microangiopática** pode ser o primeiro sinal da lesão renal, precedendo algumas vezes os demais comemorativos da síndrome. É decorrente da lesão mecânica das hemácias ao passar pelos microvasos renais obstruídos. O achado clássico no esfregaço do sangue pe-

riférico é a presença dos *esquizócitos* (fragmentos de hemácia).

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

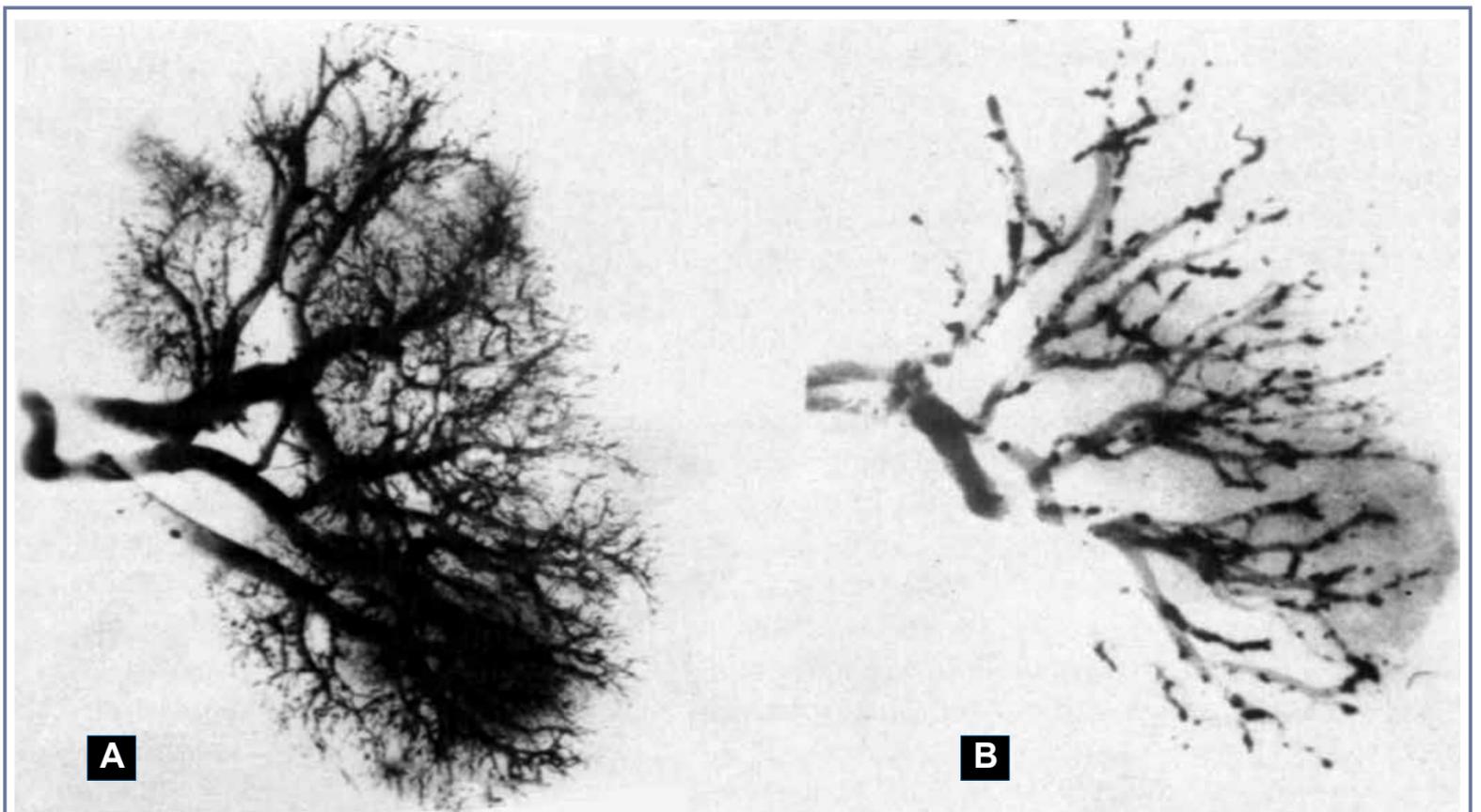


Fig. 15: “Crise Renal de Esclerodermia” – Observar o enchimento normal da árvore vascular (A) e a obstrução das interlobulares (B).

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

Hipertensão Arterial Acelerada (Renovascular).

Insuficiência Renal Rapidamente Progressiva (a creatinina aumenta diariamente).

Aumento da Atividade de Renina Plasmática (90% dos casos maior que duas vezes o normal).

Anemia Hemolítica Microangiopática e Trombocitopenia em quase metade dos pacientes.

Insuficiência Cardíaca Congestiva e Derrame Pericárdico são comuns.

Do ponto de vista histopatológico, as alterações renais são as mesmas da nefrosclerose hipertensiva maligna. Os rins estão ligeiramente reduzidos e os infartos corticais cuneiformes com hemorragias petequiais são comuns. As artérias interlobulares e arteríolas aferentes encontram-se estreitadas por uma **endarterite**

proliferativa em “bulbo de cebola” (hiperplásica), com áreas de necrose fibrinoide.

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

QUADRO DE CONCEITOS III

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

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

OUTROS

Síndrome Sicca
 Fibrose da Tireoide
 Impotência
 Neuralgia do Trigêmeo
 Lesão Fibrótica de outros órgãos

A “síndrome seca” (“olhos secos” ou xerofthalmia e “boca seca” ou xerostomia) se manifesta em **20-30%** dos pacientes com esclerose sistêmica, representando, na verdade, um overlap com a síndrome de Sjögren. Metade desses pacientes é positiva para os autoanticorpos anti-Ro (SS-A) e anti-La (SS-B). A secura da boca (pouca saliva) predispõe à cárie dentária e à doença periodontal.

Cerca de 20% dos pacientes apresentam anormalidades na função da tireoide, decorrentes de fibrose tecidual, manifestando-se principalmente com hipotireoidismo; níveis elevados de anticorpos contra tireoide também podem ser detectados. Outras manifestações clínicas da esclerose sistêmica incluem amenorreia e in-

fertilidade. A gestação não exacerba as manifestações da doença, mas há relatos de prejuízo ao feto (baixo peso ao nascer, crescimento intrauterino restrito). Alguns pacientes com a forma limitada de doença experimentam neuralgia do trigêmeo (uni ou bilateral), que pode se tornar incapacitante. Um número cada vez maior de homens, principalmente aqueles com doença difusa, vem apresentando impotência, um a dois anos após o início dos sintomas.

PADRÕES CLÍNICOS DE APRESENTAÇÃO

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

Tab. 3 COMPARAÇÃO ENTRE AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: ESCLEROSE SISTÊMICA LIMITADA X ESCLEROSE SISTÊMICA DIFUSA		
	DIFUSA	LIMITADA
Fenômeno de Raynaud	90%	99%
Edema dos dedos	95%	90%
Artralgias	98%	90%
Fraqueza proximal	80%	60%
Calcinose	20%	40%
Telangiectasias	60%	90%
Esofagopatia	80%	90%
Envolvimento do intestino grosso	40%	60%
Doença pulmonar intersticial	70%	35%
Hipertensão pulmonar	5%	25%
Miocardiopatia	15%	10%
Crise renal de esclerodermia	20%	1%
Síndrome seca (sem critério de biópsia para Sjögren)	15%	35%
Sobrevida em 5 anos / 10 anos	70% / 50%	90% / 70%
COMPARAÇÃO ENTRE AS CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS: ESCLEROSE SISTÊMICA LIMITADA X ESCLEROSE SISTÊMICA DIFUSA		
	DIFUSA	LIMITADA
FAN	90%	90%
Anticentrômero	5%	80%
Anti-Scl-70 (antitopoisomerase)	40%	10%

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

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

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

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

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

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

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

2- FORMA DIFUSA (“CUTÂNEA DIFUSA”)

Em contraste com a forma limitada, os pacientes com esclerose sistêmica difusa desenvolvem as lesões cutâneas típicas em qualquer

região do corpo, sem predileção por áreas específicas. São encontradas, na doença avançada, lesões fibróticas disseminadas em tronco, abdome, etc. (**FIGURA 8**).

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

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

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

3- FORMA VISCERAL

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

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

DIAGNÓSTICO

Não existem critérios inquestionáveis ou exames laboratoriais definitivos que possam selar com 100% de certeza o diagnóstico de esclerose sistêmica. Na realidade, devemos sempre suspeitar desta colagenose na presença de seus sinais e sintomas típicos, como é o caso do fenômeno de Raynaud e da esclerodactilia; entretanto, é preciso individualizar o raciocínio diagnóstico, sempre eliminando outras condições que eventualmente também possam ser responsabilizadas – as chamadas “doenças esclerodermia-like”, ou pseudoesclerodermia (**Tabela 4**).

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

Tab. 4 PSEUDOESCLERODERMIA	
Fibrose Sistêmica Nefrogênica	Eritromialgia
Morfeia Generalizada	Porfíria
Fascite Eosinofílica	Liquen Esclerosante
<i>Scleredema Diabeticorum</i>	Doença enxerto-versus-hospedeiro
Escleromixedema	Quiroartropatia Diabética

O ENVOLVIMENTO DA PELE...

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

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

O ENVOLVIMENTO DE ÓRGÃOS INTERNOS...

O comprometimento de determinados órgãos internos também pode sugerir fortemente o diagnóstico de esclerose sistêmica, especialmente quando associado à lesão de pele fibrótica característica. **Relacionem (e memorizem) as seguintes manifestações à lesão de pele:**

(1) início agudo e inexplicado de insuficiência renal e hipertensão arterial grave, principalmente quando associado à anemia hemolítica microangiopática; (2) aparecimento de dispneia e infiltrados pulmonares denunciando inflamação/fibrose do parênquima pulmonar; (3) desenvolvimento de edema de membros inferiores, hepatomegalia e turgência jugular, configurando um quadro de hipertensão arterial pulmonar com *cor pulmonale*; (4) existência de dismotilidade esofageana e refluxo gastroesofágico significativo.

Os MARCADORES SOROLÓGICOS...

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

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



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

QUADRO DE CONCEITOS IV

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

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

O autoanticorpo **antitopoisomerase I** (antigo anti-Scl-70) possui uma especificidade em torno de 99,5%, sendo encontrado em **40%** dos pacientes com a forma difusa e em apenas 10% dos pacientes com a forma limitada (CREST). A sua presença, além de selar o diagnóstico, é um marco do comprometimento cutâneo difuso, pulmonar e renal.

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

CAPILAROSCOPIA DO LEITO UNGUEAL...

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

CONSIDERAÇÕES SOBRE O FENÔMENO DE RAYNAUD...

O diagnóstico da esclerose sistêmica não apresenta qualquer dificuldade na presença do Fenômeno de Raynaud (FR) associado às

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

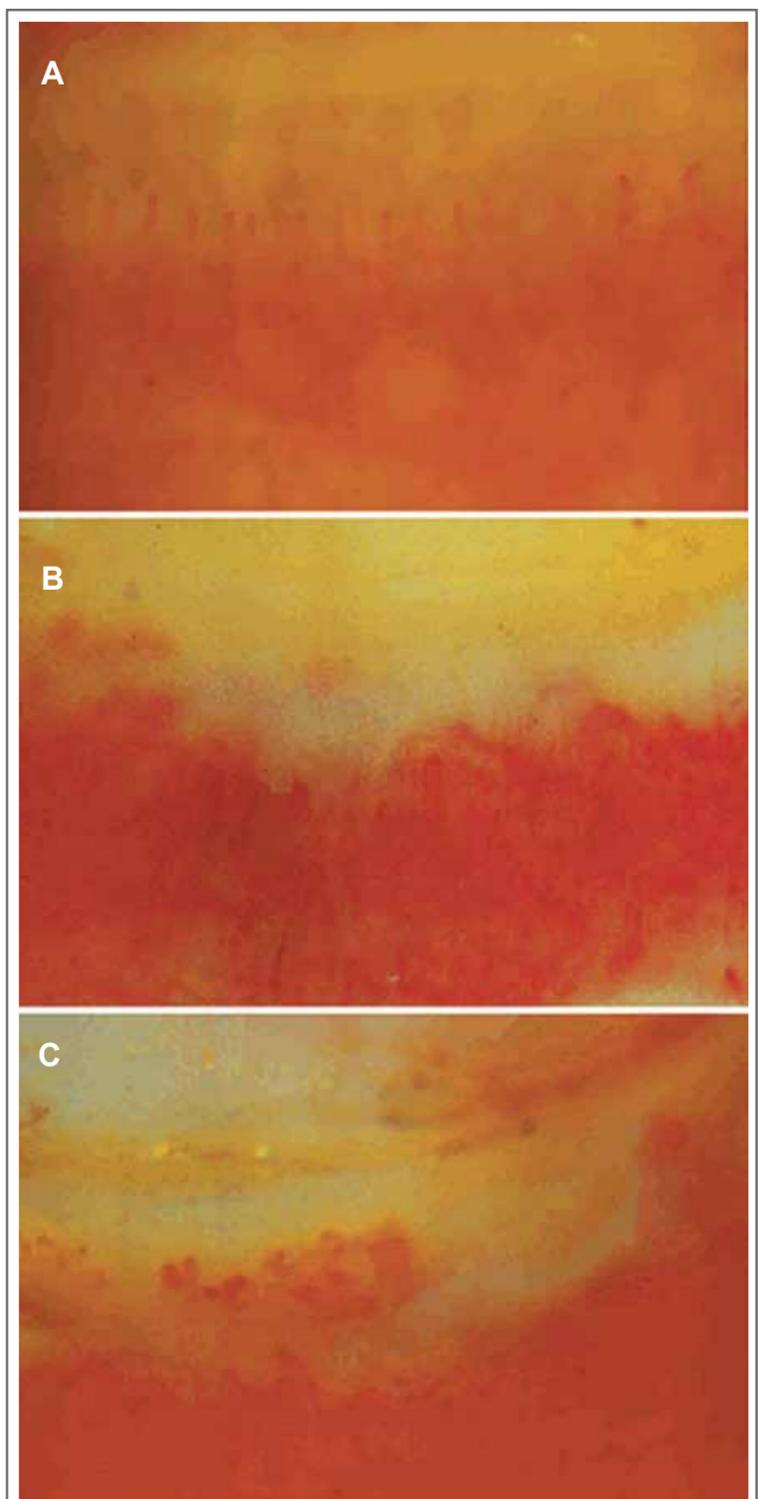


Fig.17: Capilaroscopia do leito ungueal (aumento de 25X).

A) Padrão capilar normal, com alças capilares paralelas e bem distribuídas.

B) Paciente com esclerose sistêmica: Já existe dilatação das alças capilares, que se encontram em distribuição irregular. São encontrados vários espaços brancos “avasculares”.

C) Esclerose sistêmica avançada: Os poucos capilares remanescentes.

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

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

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

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

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

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

Aqueles com fenômeno de Raynaud isolado, que têm VHS normal, alças capilares do leito ungueal preservadas, FAN, anti-Scl-70 e anti-

centrômero negativos, devem ser portadores apenas da doença de Raynaud.

Critérios de Classificação (2013)

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

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

Tab. 5 Novos Critérios de Classificação da Esclerose Sistêmica (2013)	
Espessamento cutâneo nos dedos de ambas as mãos que acomete a região proximal das MCF (<i>critério patognomônico</i>)	9 pontos
Espessamento cutâneo dos dedos	
1. Esclerodactilia (espessamento distal à MCF e proximal à primeira IF)	4 pontos
2. Dedos edemaciados (<i>puffy fingers</i>)	2 pontos
Lesões nas pontas dos dedos	
1. Cicatrizes (<i>pitting scars</i>)	3 pontos
2. Úlceras	2 pontos
Telangiectasias	2 pontos
Capilaroscopia ungueal alterada	2 pontos
Hipertensão pulmonar e/ou pneumopatia intersticial	2 pontos
Fenômeno de Raynaud	3 pontos
Autoanticorpos	
1. Anticentrômero	
2. Anti-topoisomerase I	
3. Anti-RNA polimerase III	3 pontos

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

TRATAMENTO

A esclerose sistêmica não tem cura. O dano vascular e a fibrose subsequente de etiologia autoimune são os principais mecanismos patológicos conhecidos. O tratamento visa, portanto, o controle desse processo patogênico, devendo ser iniciado o mais precocemente possível, de forma a evitar a progressão para os estágios avançados de doença, caracterizados por fibrose irreversível dos órgãos e tecidos acometidos. O arsenal terapêutico inclui: (1) agentes antifibróticos e anti-inflamatórios; (2) terapia imunossupressora; e (3) drogas de ação vascular. Como a esclerose sistêmica tem um curso clínico extremamente variável, é muito difícil avaliar a real eficácia da terapia farmacológica...

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

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

1- TRATAMENTO DO FENÔMENO DE RAYNAUD

Os indivíduos com fenômeno de Raynaud primário (doença de Raynaud) têm curso clínico brando. Eles não apresentam as anormalidades

vasculares estruturais encontradas em condições como a esclerodermia ou mesmo o lúpus e, assim, não costumam desenvolver as consequências da isquemia tecidual grave, como necrose e perda das falanges distais. Pelo contrário, nesses indivíduos, embora a terapia farmacológica possa eventualmente ser necessária, na maioria das vezes conseguimos uma excelente resposta apenas com o tratamento não farmacológico.

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

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

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

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

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

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

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

2- TRATAMENTO DA DOENÇA PULMONAR

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

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

Os métodos mais utilizados para identificar a existência de lesão pulmonar ativa são a **TCAR** (TC de Alta Resolução) e o **Lavado**

Broncoalveolar (LBA). A cintigrafia pulmonar com DTPA também pode ser usada.

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

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

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

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

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

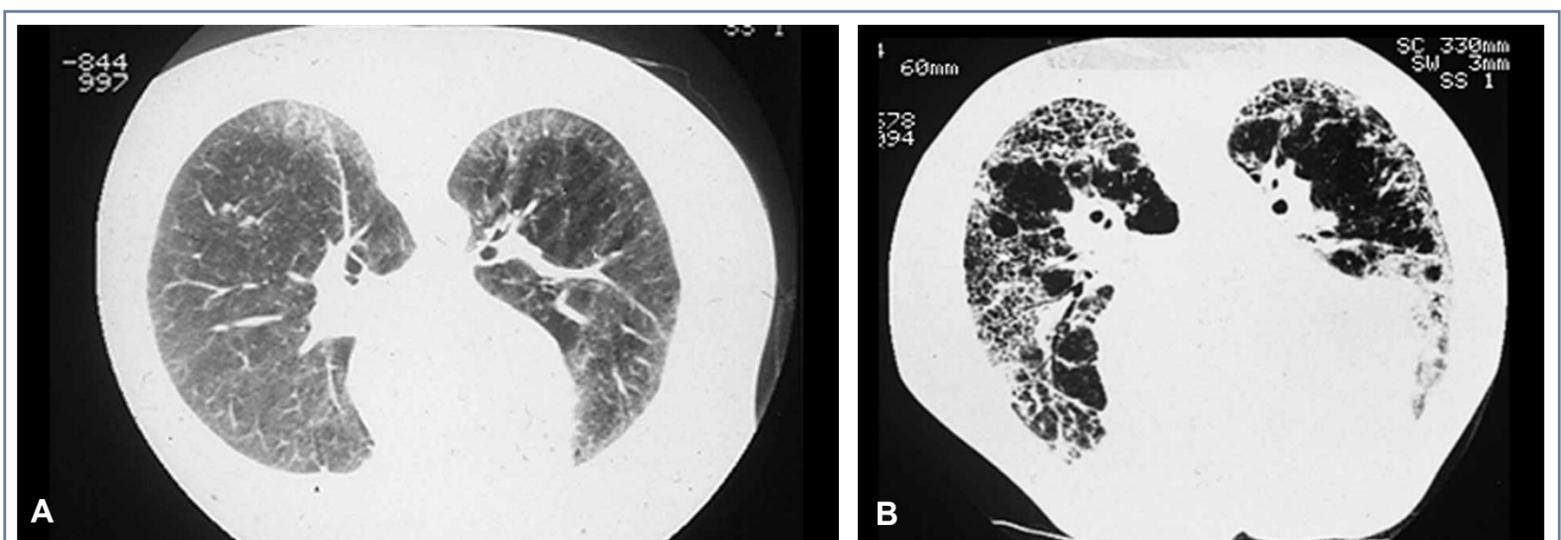


Fig. 18: TC de alta resolução: **A)** Padrão em “vidro moído” traduzindo existência de lesão ativa (alveolite) e **B)** Padrão reticulonodular traduzindo fibrose já estabelecida.

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

3- TRATAMENTO DA LESÃO DO TRATO GASTROINTESTINAL

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

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

Nos pacientes com diarreia crônica por estase do intestino delgado (hiperproliferação bacteriana), preconiza-se o uso de antibioticoterapia oral rotatória. Existem diversos regimes antibióticos, sendo um deles descrito a seguir: **ci-profloxacina** 250 mg 12/12h, amoxicilina-clavulanato 500 mg 8/8h, **metronidazol** 250 mg 8/8h e trimetropim 200 mg 12/12h. Em geral, cada antibiótico é utilizado por dez dias, com intervalos de 15 dias entre eles, para evitar a resistência bacteriana.

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

Alguns pacientes com quadro intestinal grave de atonia, associado à caquexia causada pela síndrome de má absorção, podem necessitar do

uso contínuo de antibióticos em rodízio e **nutrição parenteral** total prolongada.

4- TRATAMENTO DA LESÃO RENAL

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

Tab. 6

ABORDAGEM DA CRISE RENAL DA ESCLEROSE SISTÊMICA

A) Reconhecimento e tratamento o mais precoce possível

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

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

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

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

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

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

Quando não se consegue o controle pressórico após dose máxima dos IECA, outros anti-hipertensivos podem ser utilizados, principalmente os antagonistas do cálcio. De maneira geral, os diuréticos devem ser evitados, pois a queda da volemia aumentaria ainda mais os níveis séricos de renina (através da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona).

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

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

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

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

II - ESCLERODERMIA LOCALIZADA

Vimos que a esclerose sistêmica é o protótipo das doenças que se caracterizam pela excessiva formação de colágeno e outros componentes do tecido conjuntivo, determinando a fibrose dos locais envolvidos, incluindo pele e órgãos sistêmicos. Até este momento, estudamos as três formas de doença sistêmica (cutânea localizada, cutânea difusa e visceral). Neste final de capítulo, entretanto, veremos os casos em que este mesmo processo patoló-

gico fibrótico acomete um indivíduo de forma realmente localizada, atingindo pele, tecido subcutâneo e até músculo: é a esclerodermia localizada. Apesar das fortes evidências da participação autoimune (os pacientes podem ter anticorpos antinucleares e fator reumatoide positivo), a etiologia deste tipo de esclerodermia ainda é desconhecida. A análise histopatológica das lesões revela as mesmas alterações encontradas nas formas sistêmicas da doença. É mais frequente em crianças e mulheres jovens, podendo acometer, contudo, qualquer faixa etária. (Ver **Tabela 1**)



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

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

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



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



Fig. 21: Morfeia localizada.

ADENDO

FASCIÍTE EOSINOFÍLICA

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

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

Quadro Clínico: Esta doença acomete indivíduos entre 30-60 anos, sem preferência por sexo ou raça. Em metade dos casos é desencadeada por atividade física vigorosa. O quadro começa com edema, eritema e endurecimento cutâneo nas extremidades, ocorrendo, por ordem decrescente de frequência, nos braços, antebraços, coxas, pernas, mãos, tronco e pescoço, pés e face. A pele adquire um aspecto de “cavinhas”, semelhante a uma casca de laranja. Quando o membro é elevado, podem surgir verdadeiros sulcos cutâneos no curso de veias superficiais (“sinal do sulco”). Nas áreas mais afetadas, a pele e o subcutâneo estão bem aderidos aos tecidos subjacentes, não mais podendo ser pinçada pelo examinador. Contudo a epiderme é poupada, mantendo-se geralmente as finas pregas cutâneas. O segundo sinal mais importante é a contratura articular, presente em 60-70% dos casos, tipicamente envolvendo os cotovelos, punhos, tornozelos, joelhos, mãos e ombros. A síndrome do túnel do carpo ocorre em 20% dos pacientes. Um quadro de poliartrite simétrica distal, semelhante à artrite reumatoide, pode estar presente em até 40% dos casos. Os achados laboratoriais mais importantes são: (1) eosinofilia $> 1.000/mm^3$; (2) hipergamaglobulinemia; (3) aumento leve a moderado do VHS. A doença possui a característica de poupar os órgãos internos! Em alguns poucos casos, a fasciíte eosinofílica se associa a doenças hematológicas, tais como a anemia aplásica, a trombocitopenia e a anemia perniciosa.

Diagnóstico: Em um paciente que apresenta um quadro clínico suspeito de fasciíte eosinofílica, **o diagnóstico deve ser confirmado pela biópsia de uma área cutânea afetada.** É importante ressaltar que a biópsia deve ser profunda, incluindo a pele, o subcutâneo e o músculo. O achado característico é o infiltrado inflamatório e o acúmulo de colágeno na fáscia (fasciíte), no perimísio (tecido conjuntivo que envolve o músculo esquelético) e nos septos interlobulares do tecido adiposo subcutâneo. A derme também pode ser afetada, mas a epiderme está sempre poupada.

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



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

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Denton CP, Hughes M, Gak N, et al. BSR and BHPH guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55:1906.
2. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
3. Van den Hoogen et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis - An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum, Special Article*, November 2013.
4. Goldman, L.; Schafer, AI. *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*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2017.
7. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.



Cap. 4

POLIMIOSITE E
DERMATOMIOSITE

POLIMIOSITE E DERMATOMIOSITE



Fig. 1: Heliótropo – sinal cutâneo da dermatomiosite.

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

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

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

(1) Ao contrário da PM, a DM apresenta manifestações cutâneas características (heliótropo, pápulas de Gottron, etc.), além de estar mais frequentemente associada a malignidades.

(2) Quanto à patogenia, a DM está associada com deposição de imunocomplexos em vasos na intimidade do músculo, com microangiopatia e isquemia muscular, enquanto na PM observa-se destruição da célula muscular esquelética por lesão direta pela ação de linfócitos T CD8+ autorreativos.

(3) Na MCI o início do quadro pode ser marcado por um acometimento predominantemente *assimétrico* da musculatura *distal*, com destaque para o envolvimento do quadríceps (história de quedas precoces, por instabilidade do joelho) e dos flexores dos dedos das mãos (músculos do antebraço). Pode haver fraqueza da musculatura facial, também assimétrica.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

1- MUSCULARES

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

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

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

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

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

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

2- DERMATOLÓGICAS

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

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



Fig. 2: Pápulas de Gottron.

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



Fig. 3: Heliótropo.

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

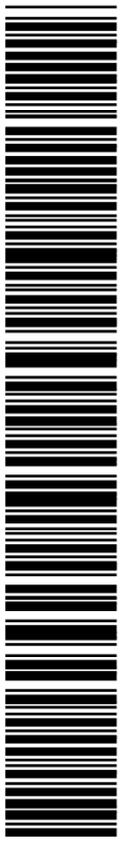
(4) A “**mão do mecânico**” é uma alteração caracterizada por fissuras e lesões ásperas, escuras em regiões lateral e palmar dos dedos das mãos. (**FIGURA 4**).

(5) **Erupções eritematosas** em face (*Rash Malar* – ao contrário do lúpus, envolve a região nasolabial, o queixo e a ponte nasal), pescoço, tórax ou superfície extensora das extremidades podem ser notadas. Elas muitas vezes assumem a forma de um “V” principalmente em região anterior do tórax; quando acometem a região posterior dos ombros e tórax proporcionam o sinal do xale (ou manto). Em cerca de 10% dos casos de DM estas manifestações associam-se a um autoanticorpo conhecido como anti-Mi-2.

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



Fig. 4: A “mão do mecânico”.



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

3- CONSTITUCIONAIS

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

4- ARTICULARES

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

5- PULMONARES

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

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

6- CARDÍACAS

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

Bloqueio de Ramo Direito (BRD) os mais comuns. A insuficiência cardíaca congestiva decorrente de miocardite é incomum.

MIOSITE POR CORPÚSCULO DE INCLUSÃO

Como já dissemos, esta miopatia difere da DM e da PM primeiro pela faixa etária mais alta e preferência pelo sexo masculino, depois por algumas características referentes ao quadro clínico. Em pacientes acima de 50 anos, a Miosite por Corpúsculos de Inclusão (MCI) é a mais comum das miopatias inflamatórias! Nesta doença, o aparecimento de fraqueza muscular distal e assimétrica pode ocorrer em fases iniciais, com comprometimento seletivo do quadríceps (elevada frequência de quedas por instabilidade do joelho na posição ortostática) e dos flexores profundos dos dedos das mãos (musculatura do antebraço). O comprometimento muscular distal tem como queixas uma dificuldade em abotoar camisas, alterações na escrita, dificuldade em desatar nós, incapacidade de virar uma chave na fechadura, etc. Fraqueza facial leve ocorre em 1/3 dos casos, não sendo encontrada na DM e PM. Em 20% dos casos existe associação com outras doenças autoimunes ou do tecido conjuntivo. Os níveis de CK são normais ou moderadamente aumentados (até dez vezes o valor da normalidade). O diagnóstico é feito pela biópsia muscular. O curso da doença é lento, mas contínuo, com progressão durante anos. *A MCI costuma ser refratária à corticoterapia...*

GRUPOS ESPECÍFICOS DE DOENÇA

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

1- DERMATOMIOSITE E POLIMIOSITE ASSOCIADAS À MALIGNIDADE

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

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

Os pacientes com idade avançada, dano capilar na biópsia muscular, lesões necróticas em tron-

co e presença de vasculite leucocitoclástica são os de maior risco para apresentar a associação miosite-câncer.

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

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

No momento do diagnóstico da miopatia inflamatória, seja ela DM ou PM, um exame cuidadoso deve ser realizado, inclusive com toque retal e avaliação ginecológica (com coleta de exame preventivo para câncer de colo de útero). Caso nenhum indício de câncer seja encontrado (anemia, massa palpável abdominal, lesões em mama, massas pélvicas, etc.), a maioria dos autores recomenda apenas a solicitação de um RX de tórax, hemograma bioquímica, provas de função hepática, PSA e EAS. Para mulheres que se encontram em idade apropriada para o *screening* mamográfico, torna-se óbvio que ele deva ser efetuado. O *screening* colonoscópico de neoplasia de cólon deve também ter sua indicação habitual mantida. O limiar para a

solicitação de um exame de imagem abdominal deve ser menor que o habitual, devido à maior incidência de neoplasia de ovário, podendo ser pedido associado à dosagem de CA 125. Alguns autores recomendam realização de TC de tórax, abdome e pelve nos subgrupos de maior risco, como, por exemplo, no paciente idoso.

2- DERMATOMIOSITE E POLIMIOSITE NA INFÂNCIA

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

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

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

QUADRO DE CONCEITOS I

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

Tab. 1: Principais anticorpos miosite-específicos.

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

* Anticorpos antissintetases.

3- SÍNDROMES DE SUPERPOSIÇÃO

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

Além das collagenoses, as miopatias inflamatórias podem associar-se a um grande número de desordens autoimunes, como a cirrose biliar primária, a arterite temporal, a poliarterite nodosa, a tireoidite de Hashimoto e as doenças intestinais inflamatórias.

LABORATÓRIO

AUTOANTICORPOS

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

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

Nos últimos anos, autoanticorpos específicos para miosite direcionados contra sintetases do RNA, outras proteínas citoplasmáticas e ribo-

nucleoproteínas têm sido objeto de grande interesse na literatura. Esses autoanticorpos encontram-se presentes em cerca de 20 a 30% dos pacientes com DM e PM. Embora seu significado patogênico permaneça incerto, eles podem ser considerados marcadores específicos de algumas apresentações clínicas (**Tabela 1**).

ENZIMAS MUSCULARES

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

Os níveis de CK são os mais sensíveis para a presença de miosite. De forma geral, a intensidade da fraqueza muscular correlaciona-se com o grau de elevação enzimática... Em casos severos, a CK pode atingir valores mais de 100 vezes acima do normal.

SAIBA MAIS...

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

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

ELETROMIOGRAFIA

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

O músculo em repouso é eletricamente silencioso, com exceção da região da placa motora. Em indivíduos com miopatia, potenciais de fibrilação e ondas positivas de ponta (irritação da célula muscular) são observados.

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

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

BIÓPSIA MUSCULAR

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

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

A DM é considerada uma desordem mediada pela imunidade humoral, em que a lesão primária localiza-se nos vasos sanguíneos. Os componentes terminais do complemento – o complexo de ataque à membrana (C5b-9) – são detectados na parede vascular antes do aparecimento de um infiltrado inflamatório rico em linfócitos B e linfócitos T CD4+, presente na

região perivascular ou nos septos interfasciculares. O achado microscópico de atrofia perifascicular, decorrente da isquemia proporcionada pela obstrução dos capilares, é diagnóstico de DM, mesmo na ausência de inflamação.

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

A biópsia de pele pode ajudar no diagnóstico de dermatomiosite, mostrando uma atrofia leve da epiderme, com alterações vacuolares na camada de queratinócitos e presença de infiltrado linfoide perivascular. A análise pela imunofluorescência revela dermatite de interface, indistinguível da encontrada no LES, e complexos de ataque na junção epiderme/derme e nas paredes dos vasos da derme.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COM ESPECTROSCOPIA

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

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

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

DIAGNÓSTICO

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

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

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

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

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

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

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

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

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Quando um indivíduo se apresenta com fraqueza muscular proximal e lesões dermatológicas características de DM, não existe praticamente nenhuma outra doença a ser considerada no diagnóstico diferencial. Por outro lado, em pacientes com suspeita clínica de PM, algumas patologias necessitam ser afastadas para que o diagnóstico se faça de uma maneira correta.

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

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

Os músculos proximais são comprometidos, com os membros inferiores afetados em maior intensidade, apresentando a típica melhora da força muscular com o uso repetitivo. Manifestações autonômicas ocorrem com frequência (sudorese excessiva, hipotensão, impotência, alteração de reflexos pupilares, etc.). Os achados oculares (especialmente a ptose) são menos intensos e frequentes do que na MG. A EMG revela um potencial de amplitude muito baixa que, após estímulos repetitivos (10Hz), alcança níveis dentro da normalidade (resposta incremental).

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

Um comprometimento muscular afetando grupamentos proximais pode ser encontrado em algumas doenças endócrinas, com destaque para o **hipotireoidismo**. Os pacientes com doença de longa duração e de maior gravidade são os mais propensos a apresentar alterações musculares. Em alguns casos, uma fraqueza muscular simétrica e proximal com elevação da CK desenvolve-se. Nessa situa-

ção, a coexistência de um quadro clínico de hipotireoidismo, incluindo uma lentificação na fase de relaxamento de reflexos tendinosos profundos, pele fria e seca, bradicardia, entre outros, uma EMG normal e uma ausência de inflamação na biópsia do músculo nos auxiliam na diferenciação com a PM. Outras endocrinopatias que estão associadas com miopatia incluem: hipercortisolismo, hiper/hipoparatiroidismo e hipertireoidismo.

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

As distrofias musculares também devem ser incluídas no diagnóstico diferencial das miopatias inflamatórias, embora esses distúrbios surjam lentamente ao longo de anos em vez de semanas a meses e raramente se manifestam após 30 anos de idade. Contudo, existem algumas distrofias de evolução rápida, como a distrofia muscular facioescapuloumeral, miopatia por disferlina e nas distrofinopatias, que podem até apresentar infiltrados inflamatórios precocemente. Nos casos duvidosos pode-se fazer uma prova terapêutica com glicocorticoides. Vamos aproveitar para lembrar as características da mais famosa e importante entre as distrofias musculares: Duchenne.

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

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

Em torno dos oito anos os pacientes utilizam “andadores” e aos 12 anos encontram-se restritos à cadeira de roda. A morte, por complicações respiratórias, ocorre ao fim da segunda década (18 anos). Os níveis de CK encontram-se eleva-

dos desde o nascimento, com diminuição progressiva com o agravamento da atrofia muscular. O Quociente de Inteligência (QI) é diminuído em cerca de 1 desvio padrão da média; a presença de miocardiopatia é quase universal, porém raramente sintomático. A distrofia de Duchenne pode ser confundida em suas fases iniciais com os raríssimos casos de PM da infância, uma vez que a DM apresenta lesões cutâneas características. Entretanto uma história familiar compatível, a ausência de manifestações sistêmicas e o comprometimento progressivo são elementos mais característicos da distrofia. O diagnóstico é realizado através da biópsia muscular que evidencia a deficiência de distrofina ou através da análise genética de leucócitos periféricos, que identifica a mutação do gene.

A miopatia ocasionada por determinadas **drogas**, como a penicilamina e a colchicina, pode mimetizar uma apresentação típica de PM, com fraqueza muscular de início subagudo somada à elevação de enzimas musculares. Um início agudo e fulminante de miosite, com presença de rbdomiólise e mioglobinúria, pode seguir-se ao uso de cocaína, heroína e combinações de drogas (fibratos e inibidores da HMG-CoA redutase). Entretanto essa apresentação da doença é muito rara em pacientes com PM.

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

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

T R A T A M E N T O

A base terapêutica das miopatias inflamatórias idiopáticas consiste na associação de **imunossupressão farmacológica** com a prática de **atividades físicas supervisionadas e personalizadas**. No entanto, existem poucos estudos clínicos prospectivos, randomizados e controlados sobre este tema, logo, há muitas incertezas a respeito de quais seriam as melhores opções para cada tipo de miopatia... Na reali-

dade, as recomendações terapêuticas vigentes estão essencialmente baseadas em séries de casos e opinião de especialistas!

Seja como for, as drogas de primeira escolha são tradicionalmente os **glicocorticoides**, com preferência pela *prednisona* oral na dose de 0,75 a 1-2 mg/kg/dia, por um mínimo de **4 a 12 semanas** (resposta clínica em cerca de 75% das vezes). Pacientes que abrem quadros fulminantes, com fraqueza da musculatura diafragmática e insuficiência ventilatória, devem ser tratados com *pulsoterapia* de metilprednisolona (1 g/dia IV, por três dias). De um modo geral, nos dias de hoje inicia-se junto com o glicocorticoide um outro imunossupressor de início de ação mais lento, com o intuito de aumentar a eficácia terapêutica e garantir o futuro desmame do corticoide. A escolha deste segundo imunossupressor depende da presença ou não de pneumopatia intersticial associada (ver adiante). Vale lembrar que a MCI tende a apresentar uma pior resposta à corticoterapia em comparação com as demais miopatias inflamatórias... Em todos os casos de tratamento prolongado com glicocorticoides deve ser instituída a quimioprofilaxia contra a osteoporose induzida por essas drogas, prescrevendo-se cálcio 1,2 g/dia + vitamina D 800 UI/dia + bisfosfonados em dose profilática (ex.: alendronato 35 mg/semana).

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

Quando o paciente não apresenta sinais de pneumopatia intersticial, o segundo imunossupressor pode ser a **azatioprina** (2 mg/kg/dia) ou o **metotrexate** (15-25 mg/semana, junto com ácido fólico para diminuir a chance de toxicidade). Pacientes que não respondem à azatioprina podem tentar o metotrexate, e vice-versa. Se houver pneumopatia intersticial, o

tratamento deve ser iniciado com **ciclofosfamida** (2 mg/kg/dia) ou **ciclosporina A** (3-5 mg/kg/dia) ou **tacrolimus** (0,075 mg/kg/dia). A troca entre essas drogas também pode ser efetuada na ausência de resposta satisfatória.

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

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

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.



Cap. 5

SÍNDROME DE SJÖGREN

SÍNDROME DE SJÖGREN

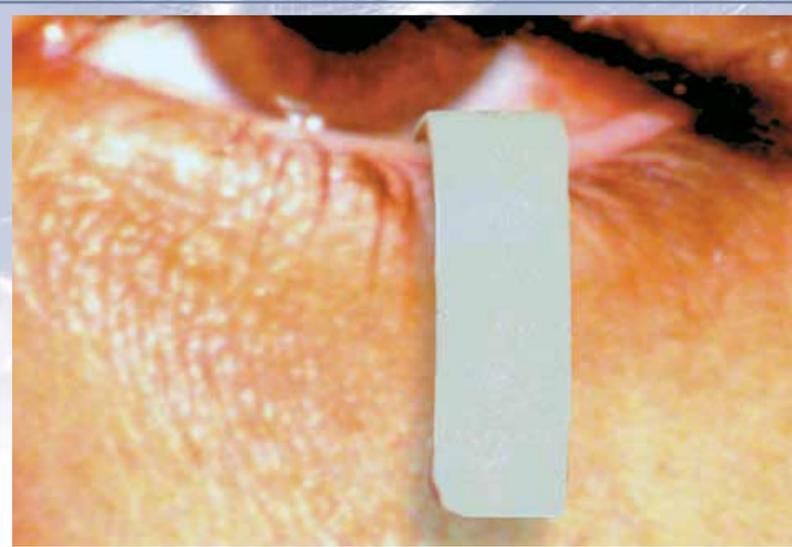


Fig. 1: Teste de Shirmer: identificação da síndrome seca para o diagnóstico de Sjögren.

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

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

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

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

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

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

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

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



ATENÇÃO

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

PATOGÊNESE

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

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

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

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

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

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

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

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

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

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

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

acabam por desenvolver um linfoma linfocítico não Hodgkin.

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

1- O TRATO GASTROINTESTINAL

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

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

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

Tab. 1

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

Tab. 2: Manifestações extra-grandulares na síndrome de Sjögren.

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

2- O TRATO RESPIRATÓRIO

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

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

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

3- Os RINS

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

(2) **glomerulonefrite por imunocomplexos**

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

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

4- As ARTICULAÇÕES

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

5- O FENÔMENO DE RAYNAUD

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

6- VASCULITE

A vasculite da síndrome de Sjögren ocorre por deposição de imunocomplexos (com padrão

leucocitoclástico predominante) e se manifesta basicamente com púrpuras cutâneas, ulcerações, urticária recorrente, glomerulonefrite e mononeurite múltipla.

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

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

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

7- A TIREOIDE

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

8- O SISTEMA NERVOSO

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

9- A DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA

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

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

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

fatores também sinalizam risco aumentado de *glomerulonefrite por imunocomplexos*...

LABORATÓRIO

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

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

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

DIAGNÓSTICO

1- CERATOCONJUNTIVITE SECA

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

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

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

2- XEROSTOMIA

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

(1) Cintilografia salivar: exame relativamente insensível, mas de alta especificidade para SS (positivo em 1/3 dos pacientes). Avalia principalmente as glândulas salivares maiores.

(2) Fluxo salivar total não estimulado: é realizado através da expectoração do paciente de toda a saliva acumulada na boca durante 15min e então este volume é medido. Coleta $\leq 1,5$ ml é considerada positiva.

(3) Sialografia das glândulas parótidas: é feito pela canulação dos ductos salivares maiores, com injeção de contraste e avaliação da anatomia dos ductos. Correlaciona-se pior com a função da parótida do que a cintilografia salivar.

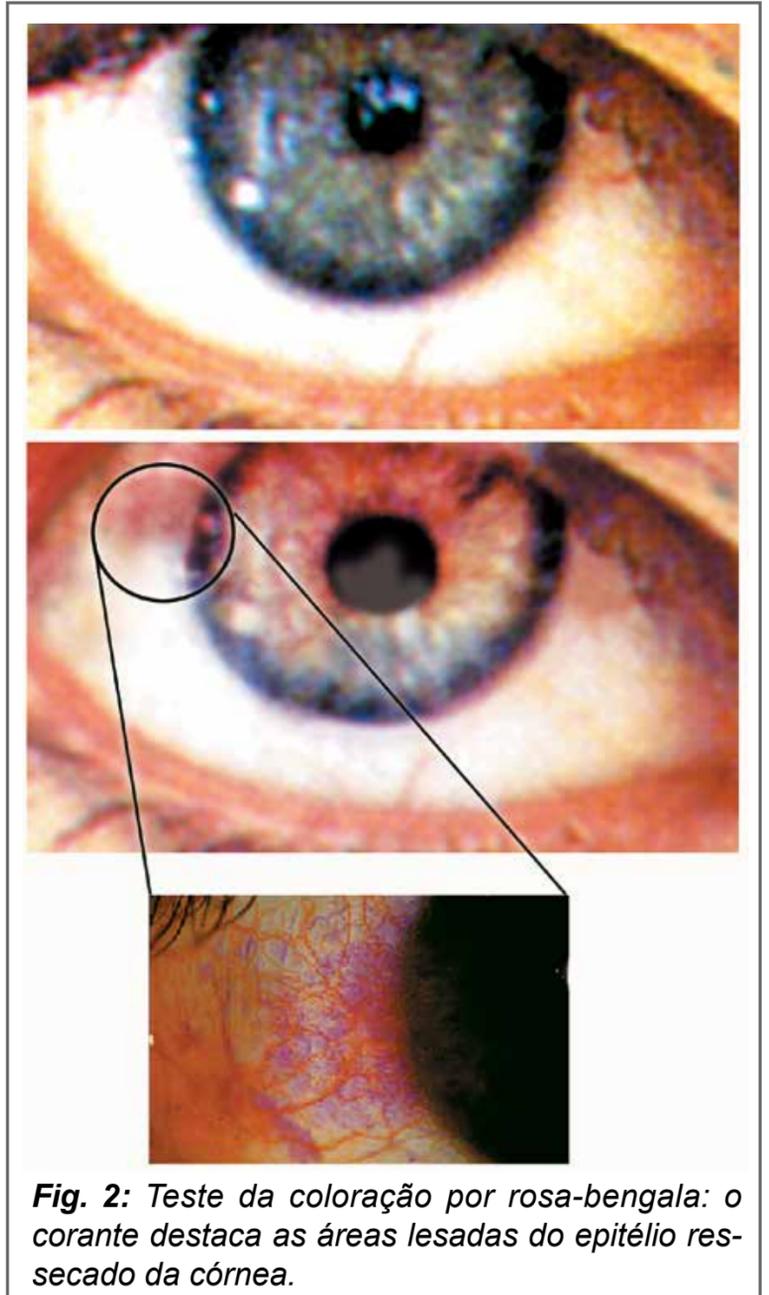


Fig. 2: Teste da coloração por rosa-bengala: o corante destaca as áreas lesadas do epitélio ressecado da córnea.

3- BIÓPSIA DO LÁBIO INFERIOR

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

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

4- UTILIZAÇÃO DOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TRATAMENTO

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

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

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

Para as Manifestações Extraglandulares

Podem-se utilizar glicocorticoides no tratamento da glomerulonefrite, da pneumonite inters-

ticial e do pseudolinfoma. A prednisona também pode suprimir o aumento das parótidas. Os pacientes com vasculite sistêmica podem obter benefício com associação de terapia imunossupressora (com drogas citotóxicas como a ciclofosfamida, ou agentes como a azatioprina e o micofenolato).

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

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

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

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

Deve-se fazer monitorização periódica da função tireoidiana.

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

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*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2017.
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*.

- 3ª ed. São Paulo: Manole, 2014.
7. Ramos-Casals, M, Tzioufas, AG, Font, J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:347.
 8. Roguedas, AM, Misery, L, Sassolas, B, et al. Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome are underestimated. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:632.
 9. Bernacchi, E, Bianchi, B, Amato, L, et al. Xerosis in primary Sjögren syndrome: immunohistochemical and functional investigations. *J Dermatol Sci* 2005; 39:53.
 10. Rhodus, NL, Michalowicz, BS. Periodontal status and sulcular *Candida albicans* colonization in patients with primary Sjögren's Syndrome. *Quintessence Int* 2005; 36:228.
 11. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Kasper et al., 18ª ed. McGraw-Hill, 2012.
 12. *Cecil Medicine*, Goldman, Ausiello; 24ª edição, Saunders, Elsevier, 2012.
 13. Antônio Carlos Lopes, *Tratado de Clínica Médica*, 2ª edição, Roca, 2009.
 14. Ramos-Casals, M, Tzioufas, AG, Font, J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:347.
 15. Roguedas, AM, Misery, L, Sassolas, B, et al. Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome are underestimated. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:632.
 16. Bernacchi, E, Bianchi, B, Amato, L, et al. Xerosis in primary Sjögren syndrome: immunohistochemical and functional investigations. *J Dermatol Sci* 2005; 39:53.
 17. Rhodus, NL, Michalowicz, BS. Periodontal status and sulcular *Candida albicans* colonization in patients with primary Sjögren's Syndrome. *Quintessence Int* 2005; 36:228.
 18. Belafsky, PC, Postma, GN. The laryngeal and esophageal manifestations of Sjögren's syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5:297.
-
- 



Cap. 6

DOENÇA MISTA DO
TECIDO CONJUNTIVO

DOENÇA MISTA DO TECIDO CONJUNTIVO

QUADRO DE CONCEITOS I

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

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

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

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

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

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

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

1- PELE E MUCOSAS

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

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

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

2- ARTICULAÇÕES

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

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

3- MUSCULARES

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

4- PULMONARES

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

Devemos suspeitar da existência de hipertensão pulmonar com base na história, exame físico e dados laboratoriais, principalmente, se pelo menos quatro dos seguintes achados estiverem presentes: (1) dispneia aos esforços; (2) pulsação sistólica na borda esternal esquerda; (3)

acentuação do componente pulmonar da segunda bulha; (4) dilatação do tronco da artéria pulmonar observado no RX de tórax; (5) hipertrofia ventricular direita no ECG; e (6) aumento do ventrículo direito no ecocardiograma.

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

5- CARDÍACAS

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

6- GASTROINTESTINAIS

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

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

7- RENAIS

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

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

8- NEUROLÓGICAS

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

Entretanto, a neuropatia do trigêmeo (manifestação mais comum do SNC) acomete 25% dos pacientes e pode ser a manifestação inicial da

doença. Meningite asséptica e neuropatia periférica também podem ser encontradas.

LABORATÓRIO

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

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

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

DIAGNÓSTICO

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

A DMTC vem sendo mais precocemente diagnosticada em pacientes que apresentam sinais mínimos, como fenômeno de Raynaud, artralgias, mialgias e mãos edemaciadas, devido a um maior entendimento da síndrome, e realização do anti-RNP.

Um estudo comparativo entre todos os sistemas utilizados para o diagnóstico da DMTC foi conduzido na França e publicado no *Journal*

of Rheumatology, em 1996. Destes critérios, um dos mais consagrados foi o de Alarcon-Segovia (**Tabela**), com uma sensibilidade e especificidade de 63 e 86%, respectivamente.

Critérios de Alarcon-Segovia para o diagnóstico de DMTC.

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

Se o critério sorológico e 3 dos 5 clínicos estiverem presentes, temos o diagnóstico de DMTC. Sinovite ou miosite devem sempre estar presentes.

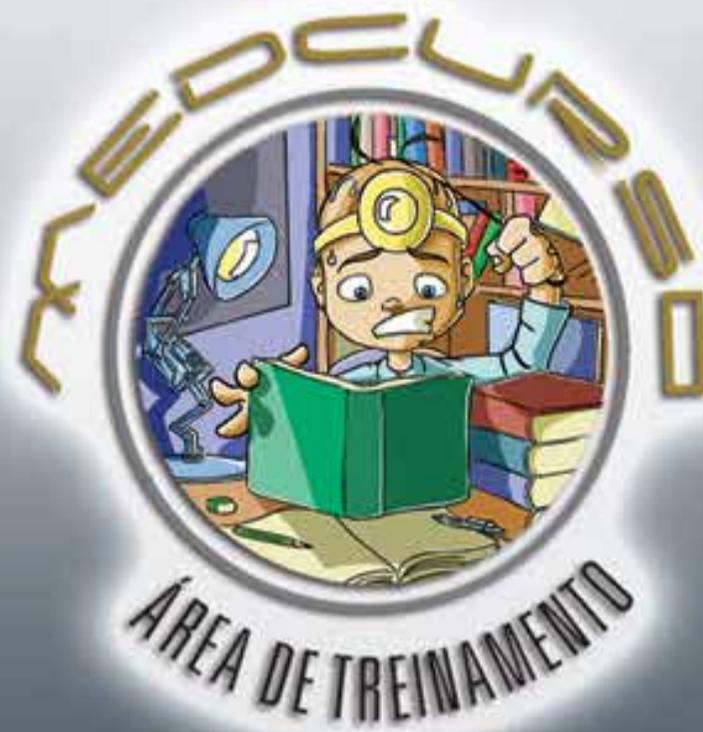
TRATAMENTO

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

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

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*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2017.



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**



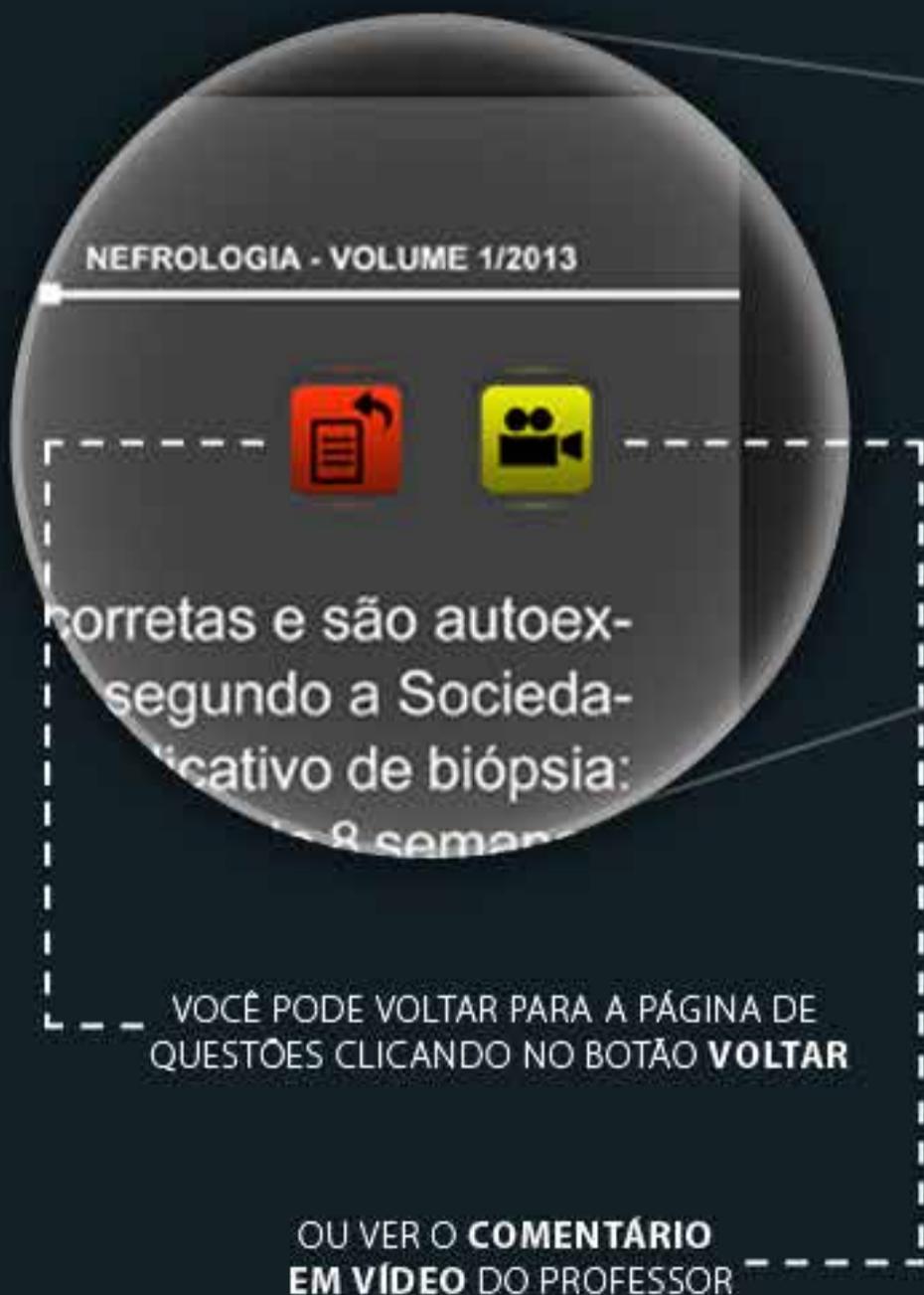
O **GABARITO** SERÁ
EXIBIDO DESTA FORMA



SISTEMA DE COMENTÁRIOS



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



RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



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

1 – Paciente com 32 anos de idade, G5P1A3, idade gestacional de 7 semanas confirmada por ultrassonografia. Comparece para primeira consulta de pré-natal de alto risco por má história obstétrica, sendo esta caracterizada por 3 perdas gestacionais consecutivas com menos de 10 semanas de idade gestacional e um parto pré-termo anterior com 30 semanas por restrição de crescimento intraútero. Traz os seguintes exames laboratoriais: Anticorpo anticardiolipina: IgG negativo e IgM negativo; Anticoagulante lúpico: negativo; Anti-beta-2-glicoproteína IgM: positivo com título de 56 GPL e IgG negativo. Qual a conduta em relação à principal hipótese diagnóstica?

- Iniciar ácido acetilsalicílico e heparina de baixo peso molecular, sem necessidade de novos exames.
- Iniciar ácido acetilsalicílico e heparina de baixo peso molecular e repetir o anti-beta-2-glicoproteína em 12 semanas.
- Manter seguimento de pré-natal no serviço, repetindo o anti-beta-2-glicoproteína em 12 semanas.
- Manter seguimento de pré-natal no serviço encerrando investigação já que os exames estão normais.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP – SP

2 – Mulher, 55 anos, refere artralgia inflamatória em mãos e punhos há 10 anos. Antecedentes: ceratite e úlceras córneas de repetição. Exame físico: normal. Exames: leucócitos = 2.700/mm³ (neutrófilos = 1.400/mm³, linfócitos = 1.300/mm³); Hb = 11,6 g/dl; Ht = 35%; plaquetas = 260.000/mm³; eletroforese de proteína sérica: hipergamaglobulinemia policlonal; fator reumatoide = positivo; fator antinuclear = 1/640 pontilhado grosso; anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico = negativo; anti-Sm = negativo. Radiograma de mãos e punhos: sem erosões. O DIAGNÓSTICO É:

- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Artrite reumatoide.
- Síndrome de Behçet.
- Síndrome de Sjögren.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ

3 – Uma paciente de 24 anos, hipertensa em uso de captopril, apresenta quadro clínico de poliartralgia simétrica de médias e grandes articulações sem sinais de artrite, além de febre vespertina de 38°C, mialgia, rash malar fotossensível poupando o sulco nasogeniano e dor torácica agravada à inspiração profunda e ao decúbito dorsal, além de tosse seca. Negava cefaleia ou alterações urinárias. Os exames laboratoriais iniciais mostraram hemoglobina de 10 g%, plaquetas de 180.000/mm³, ureia de 30 mg% e creatinina de 1,0 mg%, além de VHS = 90 mm/h. A sedimentoscopia urinária mostrou ausência de proteinúria ou cilindrúria. A dosagem do fator antinuclear revelou títulos de 1/128, padrão homogêneo. O autoanticorpo que mais provavelmente será encontrado nessa paciente é:

- Anti-RNP.
- Anti-Smith.
- Anti-DNAs.
- Anti-histona.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE TAUBATÉ – SP

4 – Paciente feminina, 21 anos, negra, sem antecedentes patológicos prévios, procura o ambulatório devido a quadro de edema generalizado, com início nos últimos 10 dias, com ganho recente de peso de 8 kg, além de espuma na urina. Refere, ainda, dor articular frequente, além de rash malar após exposição solar. O exame físico demonstrou edema corporal generalizado; PA: 110 x 70 mmHg. Foi solicitada a sua internação, e os exames laboratoriais realizados inicialmente demonstraram proteinúria de 5 g, complementos séricos (C3, C4 e CH50) dentro da normalidade, hipoalbuminemia (2,1 g) e hipercolesterolemia (colesterol total de 380 mg/dl). Qual o provável diagnóstico sindrômico, o diagnóstico etiológico e o tratamento medicamentoso inicial que deve ser recomendado?

- Síndrome nefrítica; glomerulonefrite pós-infecciosa; antibioticoterapia.
- Síndrome nefrótica; nefropatia diabética; insulina.
- Síndrome nefrótica; lúpus eritematoso sistêmico; corticoide.
- Síndrome nefrítica; nefropatia por AIDS; antirretrovirais.
- Síndrome nefrótica; neoplasia; quimioterápicos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE VOTUPORANGA – SP

5 – A Síndrome do Lúpus Neonatal (SLN) é uma doença do lactente, originada por um processo autoimune transitório associado à presença de autoanticorpos maternos na circulação fetal contra as proteínas SSA/Ro e SSB/La. Sobre esta síndrome, é CORRETO afirmar:

- Clinicamente, além das alterações cutâneas e hematológicas do lúpus, manifesta-se por Bloqueio Cardíaco Congênito Isolado (BCCI) resultado de malformações cardíacas múltiplas, encontradas no lactente.
- A associação de Bloqueio Cardíaco Congênito Isolado (BCCI) com anticorpos maternos mostra-se independente de a mãe ser assintomática ou apresentar doença reumática definida.
- É necessário que a mãe tenha apresentado episódio de exacerbação do lúpus eritematoso sistêmico durante o primeiro trimestre da gestação.
- Na criança, as manifestações cutâneas e cardiológicas (bloqueio cardíaco congênito isolado) são transitórias e desaparecem após os 6 meses (coincidindo com o desaparecimento da imunoglobulina IgG materna).

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



CENTRO MÉDICO DE CAMPINAS – SP

6 – Tratamento de escolha para crise renal esclerodérmica:

- Captopril.
- Prednisona.
- Ciclofosfamida.
- Pulsoterapia de corticoide.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO DIAS – RJ

7 – No lúpus eritematoso sistêmico, qual a manifestação cardíaca mais frequente?

- Endocardite de Libman-Sacks.
- Miocardite.
- Pericardite.
- Ruptura de cordoalha.
- Wolff-Parkinson-White.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
FUNDAÇÃO JOÃO GOULART
HOSPITAIS MUNICIPAIS – RJ



8 – A artrite de Jaccoud é uma forma de artrite deformante, porém não erosiva. Caracteriza-se pelo acometimento tendinoso importante, podendo resultar em comprometimento articular semelhante ao observado na artrite reumatoide. A colagenose mais associada a esta forma de artrite é:

- a) A esclerodermia.
- b) A dermatomiosite.
- c) O lúpus eritematoso sistêmico.
- d) A doença mista do tecido conjuntivo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
CASA DE SAÚDE NOSSA SENHORA
DO CARMO – RJ



9 – Qual dos anti-hipertensivos abaixo está associado à síndrome de lúpus induzido por drogas?

- a) Hidralazina.
- b) Clonidina.
- c) Valsartana.
- d) Anlodipino.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUC – RS



10 – Mulher, 53 anos, refere que, há dois anos, sente dor em metacarpofalangianas, e que os dedos das mãos ficam brancos ou roxos com o frio. As alterações dos quirodáctilos dessa paciente podem ser descritas como:



- a) Esclerodactilia.
- b) Eritema pérmio.
- c) Quiroartropatia.
- d) Pápulas de Gottron.
- e) Nódulos reumatoides.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO PARANÁ – PR



11 – Escolar do sexo feminino com queixa de fraqueza muscular proximal e progressiva, às vezes com mialgias, com lesões palpebrais eritemato-violáceas, pápulas em superfícies extensoras das articulações, nos joelhos, nos cotovelos e nos maléolos. Laboratorialmente com elevação das enzimas musculares. Qual dos aspectos clínicos está mais relacionado como fator preditivo de gravidade do curso desta doença?

- a) Calcinose.
- b) Edema articular.
- c) Hemorragia digestiva.
- d) Disfunção da deglutição.
- e) Hiperpigmentação cutânea.

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



12 – Das doenças a seguir, qual apresenta risco maior de desenvolvimento de linfoma quando comparado à população geral?

- a) Lúpus eritematoso sistêmico.
- b) Doença de Behçet.
- c) Síndrome de Sjögren.
- d) Policondrite recidivante.

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



13 – Homem, 60 anos, com histórico de fraqueza muscular progressiva por 10 anos evoluindo no último ano com leve disfagia e disfonia. Relatava ser hipertenso e dislipidêmico em uso de estatinas há vários anos. Ao exame físico apresentava fraqueza muscular proximal e distal em membros superiores e inferiores de padrão simétrico. Níveis de CPK (creatinofosfoquinase) estavam aumentados em duas vezes o valor normal. Na eletroneuromiografia observaram-se a presença de sinais de miopatia (potenciais polifásicos de curta duração, com amplitude baixa e fibrilações). Realizada biópsia muscular com evidência de infiltrado inflamatório mononuclear, fibras musculares não necróticas e presença de vacúolos marginados. Dos diagnósticos a seguir, o mais adequado é:

- a) Miopatia autoimune - dermatomiosite.
- b) Miosite de corpo de inclusão.
- c) Distrofia muscular.
- d) Miopatia necrosante autoimune mediada por estatina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ – PI



14 – São drogas equivalentes no tratamento de indução de nefrite lúpica classe IV:

- a) Ciclofosfamida EV e azatioprina.
- b) Micofenolato de mofetila e azatioprina.
- c) Ciclofosfamida EV e micofenolato de mofetila.
- d) Ciclofosfamida EV e metotrexato.
- e) Ciclofosfamida oral e metilprednisolona.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE – SE



15 – Paciente do sexo feminino com 25 anos de idade, apresenta FAN positivo em um exame admissional. Dos exames abaixo, qual o que poderia comprovar a possibilidade do lúpus eritematoso sistêmico?

- a) Anti-CCP.
- b) Fator reumatoide.
- c) Anticoagulante lúpico.
- d) Anti-DNA.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



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

16 – Mulher, 20 anos, há 2 meses apresenta astenia e edema, inicialmente restrito às pernas, que progrediu para membros superiores e face. Há 2 semanas, dor e rigidez articulares em mãos, punhos e cotovelos, além de bolhas nos membros e na face. Ao exame: artrite em punhos, cotovelos e todas as metacarpofalangianas; lesões eritematosas numulares a placares, algumas encimadas por bolhas em áreas expostas à luz solar; anasarca; FC = 100 bpm e PA = 190 x 110 mmHg. Qual é o resultado mais provável do exame de urina tipo 1?

- a) Hemácias = 5; cilindros: céreos; leucócitos = 200; proteínas: ++.
- b) Hemácias = 200; cilindros: ausentes; leucócitos = 50; proteínas: ++.
- c) Hemácias = 5; cilindros: hialinos; leucócitos = 200; proteínas: ++++.
- d) Hemácias = 200; cilindros: granuloso; leucócitos = 50; proteínas: ++++.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



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

17 – Menino, 5 anos, atendido no posto de saúde com a seguinte queixa: dificuldade para subir escadas, levantar-se da posição sentada e pegar livros pesados que estão em estantes mais altas. Essa dificuldade iniciou-se há 2 meses e vem progressivamente piorando, a ponto de a criança referir que “está perdendo a força” nas pernas e nos braços. Além disso, queixa-se de dores musculares que não passam com o uso de acetaminofeno e sua mãe notou “manchas vermelhas” nas pálpebras superiores e sobre as articulações metacarpofalangianas. Exame físico: máculas eritematosas em pálpebras superiores e superfícies extensoras de metacarpofalangianas; diminuição da força na musculatura proximal dos membros superiores (cintura escapular) e inferiores (cintura pélvica). A hipótese diagnóstica mais provável para esse caso e o (s) exame (s) que pode (m) auxiliar no diagnóstico é (são):

- a) Miosite pós-viral; dosagem de CPK e LDH.
- b) Dermatopolimiosite juvenil; dosagem de CPK e LDH.
- c) Lúpus eritematoso sistêmico; FAN, hemograma e urina rotina.
- d) Dermatopolimiosite juvenil; FAN, hemograma e urina rotina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ

18 – Uma paciente com lúpus eritematoso sistêmico, diagnosticado há seis meses, evolui atualmente com hematúria microscópica, proteinúria de 1,2 g/24h e creatinina sérica de 1,7 mg/dl. Quanto a essas manifestações renais, é CORRETO afirmar que:

- a) O risco de se desenvolver hipertensão arterial sistêmica secundária é baixo.

- b) Com essa apresentação, requer-se tratamento apenas com corticoide.
- c) Os dados apresentados sugerem glomerulonefrite membranosa.
- d) Faz-se necessária a realização de biópsia renal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO – RJ

19 – Paciente com lúpus eritematoso sistêmico vem à consulta médica de rotina. Queixa-se de fadiga, artralguas e febre não aferida. Trouxe exames solicitados na consulta anterior: hemoglobina: 11 g/dl; leucometria: 3.500 céls/mm³; plaquetas: 110 mil/mm³; ureia: 60 mg/dl; creatinina: 1,5 mg/dl; EAS com hematúria e *spot* urinário com 450 mg/g proteinúria. Médica suspeita de exacerbação da doença (*flare*). O exame correlacionado à atividade da doença é:

- a) Anti-Sm.
- b) Proteína C-reativa.
- c) Hematúria microscópica.
- d) Anti-DNA.
- e) VDRL.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO – RJ

20 – O fenômeno de Raynaud é o sintoma inicial na maioria dos pacientes com:

- a) Poliarterite nodosa.
- b) Síndrome de Sjögren.
- c) Esclerodermia.
- d) Poliangiite microscópica.
- e) Púrpura de Henoch-Schönlein.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – RJ

21 – Uma síndrome tipo lúpus eritematoso tem sido referida como efeito colateral de algumas drogas. Dentre os antiarrítmicos citados, ela é mais frequentemente determinada pela:

- a) Procainamida.
- b) Disopiramida.
- c) Flecainida.
- d) Lidocaína.
- e) Propafenona.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 2)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO SÃO FRANCISCO DE PAULA – RS

22 – Paciente com lúpus eritematoso sistêmico que apresenta poliartrite, *rash* malar com fotossensibilidade, úlceras orais, sem alterações no exame de urina e sem comprometimento do sistema nervoso deve receber como terapia inicial:

- a) Hidroxicloroquina.
- b) Metotrexato.
- c) Fisioterapia e fotoprotetores.
- d) Prednisona na dose de 1 mg/kg.
- e) Azatioprina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



COMISSÃO ESTADUAL DE RESIDÊNCIA MÉDICA DO AMAZONAS – AM
23 – Associe os autoanticorpos relacionados com suas respectivas doenças:

- 1- Anti-DNA;
2- Anti-RNP;
3- Anti-Ro;
4- Anti-histona;
5- Anti-Sm.
() Marcador específico para LES;
() Síndrome de Sjögren;
() Doença mista do tecido conjuntivo;
() Lúpus induzido por drogas;
() LES em atividade com nefrite.
a) 5, 3, 2, 4, 1. c) 1, 3, 5, 2, 4.
b) 3, 2, 1, 4, 5. d) 4, 1, 2, 5, 3.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO DO AMAPÁ – AP

24 – M.K.L., masculino, 32 anos, advogado, internado com quadro de fraqueza muscular em MMII com prejuízo da deambulação, associada à disfagia para sólidos e manchas violáceas em região periorbital bilateral e pápulas eritematosas em face extensora de cotovelos e joelhos. Qual exame deverá ser solicitado para elucidação etiológica?

- a) Endoscopia digestiva alta.
b) RNM de crânio.
c) Eletroneuromiografia de MMII.
d) Punção lombar e análise do LCR.
e) RNM da coluna vertebral.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER – MT

25 – Paciente do sexo feminino, 17 anos, há cerca de 5 anos apresentou quadro de anemia leve, normocrômica e normocítica, eritema malar fotossensível e poliartrite não erosiva, transitória. Exames complementares corroboram o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico. Foi tratada com boa evolução há cerca de seis meses, quando iniciou hipertensão arterial, edema periférico e periorbital. Qual alternativa apresenta a melhor propedêutica laboratorial para o quadro atual?

- a) FAN, anti-CCP, anti-Ro, p-ANCA e e-ANCA, anti-DNAs, urina tipo 1, *clearance* de creatinina.
b) Urina tipo 1, *clearance* de creatinina, proteinúria de 24 horas, proteínas totais e frações, C3, C4, anticardiolipina (IgG e IgM), anticoagulante lúpico e anti-DNAs.
c) Biópsia renal.
d) Hemograma, anti-DNAs, FAN, *clearance* de creatinina, proteinúria, anticentrômero e urina tipo 1.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ – PA

26 – Mulher de 24 anos, G3P1A2, deu entrada numa emergência hospitalar com queixa de edema generalizado há cerca de 20 dias, dores articulares, vermelhidão em face e redução de volume urinário. Refere ter tido hipertensão arterial na última gestação e que abortos prévios não foram investigados. Ao exame físico, apresen-

tava *rash* malar em “asa de borboleta”, úlcera em palato, petéquias em membros inferiores e edema generalizado. PA 150 x 100 mmHg. Exames complementares iniciais: Hb 7.5 g/dl; Ht 21%; Plaquetas 80.000; leucócitos de 4.100 sem desvios; ureia 120 mg/dl; creatinina 3.5 mg/dl; K 6.1 mEq/L; albumina sérica 2.9 g/dl. Urina EAS com proteínas 3+; hemácias 2+; leucócitos 23/campo e presença de cilindros granulosos. Radiografia de tórax mostra área cardíaca pouco aumentada com derrame pleural discreto à direita. Nesse caso, é CORRETO afirmar que se trata provavelmente de um quadro de:

- a) Síndrome da imunodeficiência adquirida, devendo ser iniciado esquema antirretroviral e diálise.
b) Leucemia com necessidade de realização de mielograma para esclarecer diagnóstico.
c) Lúpus eritematoso sistêmico com provável nefrite, associado à síndrome do anticorpo antifosfolípideo.
d) Choque séptico de provável foco urinário.
e) Púrpura trombocitopênica idiopática.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE – PB

27 – As colagenoses podem cursar com acometimento renal de vários padrões distintos. Assinale a associação VERDADEIRA:

- a) A síndrome de Sjögren primária cursa com nefrite intersticial crônica, cursando com isostenúria e acidose tubular renal.
b) A artrite reumatoide cursa comumente com glomerulonefrite difusa e síndrome nefrítica.
c) O padrão de acometimento renal mais tipicamente visto em pacientes lúpicos é a necrose tubular aguda.
d) A crise renal observada em pacientes com esclerose sistêmica é mais observada na forma limitada da doença.
e) O padrão de acometimento renal típico na espondilite anquilosante é a glomerulonefrite rapidamente progressiva.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 2)



UNIVERSIDADE COMUNITÁRIA DA REGIÃO DE CHAPECÓ – SC

28 – Mulher de 25 anos com queixa de dor nas mãos e mudança de coloração das mãos com o frio. Fuma 20 maços/ano e toma de 8 a 10 copos de café por dia. Fator antinúcleo padrão pontilhado fino e autoanticorpo antirribonucleoproteína foram positivos. Qual alternativa abaixo é a de maior probabilidade quanto ao diagnóstico desta paciente?

- a) Esclerose sistêmica.
b) Lúpus eritematoso sistêmico.
c) Tromboangeíte obliterante.
d) Doença mista do tecido conectivo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE – SE

29 – Com relação ao prognóstico do lúpus eritematoso sistêmico, é INCORRETO:

- a) A prevalência com relação ao sexo feminino/sexo masculino é igual a do adulto e da criança.
b) O sexo masculino geralmente tem pior prognóstico.
c) No idoso, geralmente evolui com pouco comprometimento renal.
d) O anti-DNA é um marcador diagnóstico e prognóstico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DO TOCANTINS – TO

30 – Paciente do sexo feminino, 49 anos, branca, há quatro anos apresenta artralgia em mãos; espessamento da pele com discreto edema em mãos, membros, face e tronco; fenômeno de Raynaud e dispneia progressiva. Atualmente, tem dispneia para realizar mínimos esforços. Ao exame físico, a pele se apresentava difusamente espessa, inelástica, lisa e discretamente edemaciada. Articulações sem sinais inflamatórios. Aparelho cardiovascular: pressão arterial de 110 x 70 mmHg e frequência cardíaca de 92 batimentos por minuto; presença de impulsão sistólica em mesocárdio; íctus palpável no 5º espaço intercostal esquerdo, na linha axilar anterior; segunda bulha palpável em foco pulmonar e hiperfonética à ausculta; sopro sistólico em foco tricúspide, com manobra de Rivero Carvalho positiva, pulsos periféricos normais. Os exames laboratoriais revelaram hematócrito de 45,7%, hemoglobina de 14,7 g/dl e fator antinúcleo positivo em 1:2.560; ureia, creatinina e exame de urina eram normais. A eletromanometria de esôfago mostrou acentuado comprometimento da motilidade de sua porção distal. Ao ecodoppler cardiograma verificou-se insuficiência tricúspide moderada e pressão sistólica estimada em artéria pulmonar de 80 mmHg, estabelecendo o diagnóstico de hipertensão pulmonar grave. Conforme história clínica apresentada, qual dos exames ajudariam no esclarecimento diagnóstico desta paciente?

- Fator reumatoide e anti-CCP.
- Anti-Jo-1 e HBsAG.
- Anticentrômero e anti-Scl-70.
- Anti-SSA e fator reumatoide.
- Crioglobulinas e anti-SSB.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP

31 – Mulher, 62 anos de idade, hipertensa em uso de hidralazina 150 mg/dia, captopril 150 mg/dia, anlodipino 10 mg/dia, hidroclorotiazida 25 mg/dia. Há 3 meses apresenta artralgia de grandes articulações, anasarca, proteinúria 5 g/dia. Observa-se eritema em face e eritema nodoso em membros inferiores. Exames laboratoriais: Hb = 8,0 g/dl; VCM e HCM normais; bilirrubina total = 3,0 mg/dl (indireta = 2,5 mg/dl); DHL = 600 UI (normal até 200 UI); FAN positivo; FR positivo; anti-DNA negativo; anti-histona positivo. Cite o diagnóstico síndrômico.

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP

32 – Menina, 5 anos de idade, tem história de fraqueza muscular em cintura pélvica e escapular há 6 meses, com piora progressiva. No exame físico, observa-se vasculite cutânea nas superfícies extensoras das articulações interfalângianas proximais e uma mancha violácea tênue ao redor dos olhos. Na avaliação laboratorial observa-se elevação das enzimas creatinofosfoquinase e aldolase. Qual a hipótese diagnóstica provável?

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)



UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SÃO PAULO – SP

33 – Adolescente, sexo feminino, 14 anos de idade, tem diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico juvenil há 12 meses. Na avaliação laboratorial foi observada proteinúria de 2 gramas em 24 horas, com sedimento urinário normal e função renal preservada. Qual o diagnóstico mais provável na biópsia renal?

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PEDRO ERNESTO – RJ

34 – Mônica, 32 anos, vem acompanhando há sete anos quadro iniciado com trombose venosa na panturrilha direita. Tratada com anticoagulante oral por seis meses, apresentou novo episódio de trombose depois de um ano sem anticoagulação. Casada há cinco anos, conta história de três abortamentos no primeiro trimestre das gestações com fetos sem alterações cromossômicas. Apesar de não haver evidências de discrasia sanguínea, tem o tempo de protrombina parcial ativado (PTTa) alargado em várias ocasiões. A alteração cutânea típica que pode ocorrer na doença de base desta paciente é:

- Eritema nodoso.
- Livedo reticularis*.
- Púrpura palpável.
- Nódulos subcutâneos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PEDRO ERNESTO – RJ

35 – Paciente do sexo feminino, 23 anos, afrodescendente, é internada em função de cefaleia, turvação visual, edema generalizado e urina espumosa. Há passado de artralgias em pequenas e médias articulações dos MMSS e MMII e evidências de fotossensibilidade cutânea. Além do quadro de anasarca, seu exame físico revela que a paciente encontra-se hipocorada (2+/4+), tem lesões discrômicas, ovaladas, com centro atrófico nas orelhas e couro cabeludo, e seus sinais vitais incluem uma pressão arterial de 180 x 100 mmHg e frequência cardíaca de 102 bpm. Os primeiros exames laboratoriais colhidos revelam retenção de escórias nitrogenadas no sangue (creatinina = 4,2 mg/dl), anemia macrocítica leve (hemoglobina 9,2 g/dl; VCM = 102 fl) e presença de proteinúria 4+, cilindúria e hematúria microscópica no exame simples de urina (EAS). Um *spot* urinário estima a proteinúria em cerca de 5,0 g/dia. Com base no caso apresentado, responda: O tipo esperado de nefropatia à biópsia renal, baseando-se na grave apresentação clinicolaboratorial observada, é:

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL ESTADUAL DO ACRE – AC**

44 – Correlacione as COLAGENOSES com seus respectivos sinais e sintomas.

- 1) Mulher de meia-idade, com episódios de cianose nas mãos quando exposta ao frio e disfagia.
- 2) Paciente jovem com poliartrite simétrica em punhos e interfalangianas, lesões eritematosas em face e hemograma apresentando leucopenia e linfopenia.
- 3) Mulher jovem com história de abortamento espontâneo ou parto prematuro prévio.
- 4) Colagenose que se caracteriza pela infiltração linfocitária de origem autoimune, das glândulas lacrimais e salivares.
- 5) Doença inflamatória que acomete ao mesmo tempo músculos esqueléticos e pele, podendo estar associada a uma neoplasia aguda.

- () Lúpus eritematoso sistêmico.
 () Síndrome do anticorpo antifosfolípideo.
 () Dermatomiosite.
 () Síndrome de Sjögren.
 () Esclerodermia.

A sequência CORRETA é:

- a) 2, 3, 4, 5, 1. d) 3, 5, 4, 1, 2.
 b) 2, 3, 5, 4, 1. e) 2, 4, 1, 5, 3.
 c) 4, 2, 3, 5, 1.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
GETÚLIO VARGAS – AM**

45 – Lúpus na gestação - marque a afirmativa FALSA:

- a) Mulheres lúpicas geralmente têm fertilidade preservada.
- b) A gravidez está contraindicada.
- c) Durante a gestação as complicações obstétricas são maiores.
- d) Tem maior risco de exacerbação da doença, especialmente no puerpério.
- e) O prognóstico é melhor para ambos, mãe e feto, quando a doença está em remissão há pelo menos 6 meses antes da concepção.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 2)****COMISSÃO ESTADUAL DE
RESIDÊNCIA MÉDICA DO AMAZONAS – AM**

46 – Mulher de 27 anos de idade, G1P0A1, vai ao consultório médico depois de um aborto espontâneo ocorrido há seis semanas. Os exames laboratoriais revelam:



Exame	Resultado
Anticorpos Anticardiolipina IgG	Normal
Anticorpos Anticardiolipina IgM	Positivo fraco
Anticoagulante Lúpico	Negativo

Que tratamento seria apropriado para essa paciente durante a próxima gravidez?

- a) Nenhum tratamento e acompanhamento pré-natal.
- b) Heparina não fracionada dose profilática.
- c) Warfarina.
- d) Prednisona 20 mg duas vezes por dia.
- e) Enoxaparina dose plena.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO**

47 – J.C.A., sexo feminino, 33 anos, procura assistência médica para avaliação de arroxamento das mãos e dos pés, de início há um ano, acompanhado de inchaço difuso nessas regiões. Atualmente, vem observando endurecimento progressivo e generalizado da pele, afetando tronco, face e membros. Apresenta os seguintes exames complementares: Hemograma normal; VHS = 32 mm; Eletroforese de proteínas = normal; FAN = 1/640 (Padrão Nucleolar). A principal hipótese diagnóstica para este caso é:

- a) Lúpus eritematoso sistêmico.
- b) Dermatomiosite.
- c) Esclerose sistêmica.
- d) Síndrome de Sjögren.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PRESIDENTE DUTRA – MA**

48 – Mulher de 27 anos atendida com quadro de plaquetopenia e livedo reticular, apresenta antecedente de dois abortos espontâneos consecutivos e trombose venosa profunda em membro inferior esquerdo. Apresenta FAN e fator reumatoide negativos. Considerando a principal hipótese diagnóstica, quais exames laboratoriais deverão ser solicitados para essa paciente?

- a) Anti-DNA e C3.
- b) Anti-Sm.
- c) Anti-Ro e anti-La.
- d) Anti-CCP e p-ANCA.
- e) Anticoagulante lúpico e anticardiolipina.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 2)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PRESIDENTE DUTRA – MA

49 – Em 2012, o grupo Systemic Lupus International Collaborating Clinics, após revisão da antiga classificação da ACR (American College of Rheumatology), publicou novos critérios classificatórios para o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). De acordo com essa nova classificação, os pacientes com as seguintes alterações clinicolaboratoriais teriam critérios suficientes para serem classificados como portadores de LES, EXCETO:

- Biópsia renal compatível com nefrite lúpica; anti-DNA positivo.
- Derrame pleural; cilindros hemáticos; plaquetas 80.000/mm³; anticardiolipina positivo.
- Artrite/sinovite de 4 articulações; pericardite; anemia de doença crônica; psicose.
- FAN positivo, anti-Sm positivo; complemento reduzido; convulsões.
- Coombs direto positivo; linfócitos 600/mm³; úlceras orais; 700 mg de proteinúria/24h.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CAMPINA GRANDE – PB

50 – Mulher, 25 anos, portadora de lúpus eritematoso sistêmico diagnosticado há dois anos, evoluiu com episódio confirmado de trombose venosa profunda em membro inferior esquerdo após iniciar inadvertidamente anticoncepcional hormonal oral de alta dosagem. Três meses após concluir o período de anticoagulação plena com warfarínicos, realizou coagulograma que evidenciou TTPa alargado, que não corrigiu após o teste da mistura. O anticorpo mais provavelmente associado a este quadro é:

- Antifator VIII.
- Anti-beta-2-glicoproteína-1.
- Anti-DNAs.
- Anti-Ro.
- Anti-U1-RNP.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE – PE

51 – Sobre as alterações laboratoriais encontradas no lúpus eritematoso sistêmico, assinale a alternativa CORRETA:

- Os marcadores sorológicos específicos são o anti-DNA e a anticardiolipina IgG.
- O FAN é um teste altamente específico para lúpus eritematoso sistêmico.
- Os níveis séricos de complemento encontram-se reduzidos em pacientes com atividade da doença.
- O anti-Sm está associado com o desenvolvimento e com a atividade da nefrite lúpica.
- Pacientes com anti-Ro positivo apresentam risco elevado de trombose.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFSC – SC

52 – Paciente feminina, 29 anos, busca atendimento de emergência devido à dor ventilatório-dependente em hemitórax esquerdo iniciada dois dias antes. Durante

a avaliação, a paciente revelou ter iniciado há um mês com quadro de artralgiias simétricas (principalmente em punhos, joelhos e tornozelos), febre não aferida, queda capilar excessiva, com emagrecimento de 3 kg no período. Ao exame apresenta como alterações: palidez cutâneo-mucosa ++/4+, Tax = 37.6°C, e murmúrio vesicular ausente em terço inferior de hemitórax esquerdo. A radiografia de tórax demonstra derrame pleural livre à esquerda; o hemograma apresenta Hb = 9,2 g/dl com índices hematimétricos normais e plaquetas = 99.000/mm³; e o exame parcial de urina demonstra hematúria com cilindros hemáticos. Considerando a avaliação diagnóstica do caso acima, assinale a alternativa CORRETA:

- Não se deve considerar o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico para esta paciente, visto que claramente trata-se de um quadro infeccioso.
- A paciente acima apresenta pelo menos três critérios diagnósticos de lúpus eritematoso sistêmico: serosite e manifestações hematológica e renal.
- A ausência de manifestações cutâneas descarta o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico.
- O único critério diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico que está ausente é o anticorpo antinuclear.
- O diagnóstico de nefrite lúpica somente será fechado com a presença de anticorpo anti-DNA.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



PROVA UNIFICADA DE
SANTA CATARINA – SC

53 – Qual a manifestação extraglandular mais comum em pacientes com síndrome de Sjögren?

- Artralgia/artrites.
- Linfoma.
- Neuropatia periférica.
- Fenômeno de Raynaud.
- Vasculite.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE COMUNITÁRIA
DA REGIÃO DE CHAPECÓ – SC

54 – O fenômeno de Raynaud é um fenômeno vascular funcional que ocorre nas extremidades e caracteriza-se por:

- Três fases sequenciais – eritema, cianose e palidez.
- Maior prevalência nas artrites enteropáticas.
- Três fases sequenciais – vasoconstrição, hipóxia e vasodilatação reflexa.
- Ser frequente nas regiões equatoriais e clima quente.
- Associação com aterosclerose.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL ISRAELITA
ALBERT EINSTEIN – SP

55 – A suspeita diagnóstica de síndrome dos anticorpos antifosfolípeos deve ser cogitada na presença dos seguintes achados, EXCETO:

- Abortamentos recorrentes.
- FAN positivo sem manifestações clínicas.
- Trombocitopenia sem explicação.
- Episódio de trombose arterial sem causa aparente.
- Tempo de tromboplastina parcial ativado persistentemente alargado.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL ALVORADA – SP**

56 – Paciente do sexo feminino, 50 anos, apresenta telangiectasia na língua associada à calcinose dos dedos e hipotireoidismo. Assinale a hipótese diagnóstica mais provável:

- a) Síndrome CREST.
- b) Mieloma múltiplo.
- c) Síndrome de Peutz-Jeghers.
- d) Linfoma linfoblástico.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO DIAS – RJ**

60 – Lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune diagnosticada por meio de elementos clínicos e autoanticorpos característicos, a manifestação mais grave da doença é a:

- a) Pericardite.
- b) Poliartrite não erosiva.
- c) Anemia hemolítica.
- d) Nefrite.
- e) Pleurite.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013****(ACESSO DIRETO 1)****CENTRO MÉDICO DE CAMPINAS – SP**

57 – Paciente do sexo feminino com 32 anos apresenta artralgia simétrica em pequenas articulações. Ao exame clínico, observa-se atrito pericárdico. Seus exames revelam: hemograma com anemia, leucopenia e plaquetopenia; elevação da velocidade de hemossedimentação, aumento da creatinina sanguínea, hematúria microscópica com discreta proteinúria. O RX de tórax evidencia derrame pleural discreto bilateral. Qual das doenças abaixo relacionadas é mais compatível com o quadro descrito?

- a) Lúpus eritematoso sistêmico.
- b) Artrite reumatoide.
- c) Febre reumática.
- d) Dermatomiosite.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL CENTRAL DO EXÉRCITO – RJ**

61 – Associe os autoanticorpos com as manifestações clínicas esperadas:

- A - anti-Ro/SSA;
- B - anticardiolipinas;
- C - anti-DNA;
- D - anticentrômero;
- E - anti-RNP.

1- mulher de 30 anos com história de abortamentos de repetição;

2- mulher de 50 anos com Raynaud de longa duração e padrão capilaroscópico tipo SD (esclerodérmico);

3 - recém-nascido com manchas fotossensíveis ao redor dos olhos e bradicardia;

4- mulher de 30 anos com *rash* em borboleta, hipertensão arterial e edema de face;

5- mulher de 50 anos com Raynaud, fotossensibilidade, plaquetopenia, miosite e fibrose pulmonar.

- a) 1-A; 2-B; 3-C; 4-D; 5-E.
- b) 1-B; 2-D; 3-A; 4-C; 5-E.
- c) 1-B; 2-A; 3-C; 4-E; 5-D.
- d) 1-B; 2-E; 3-A; 4-C; 5-D.
- e) 1-C; 2-E; 3-D; 4-A; 5-B.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013****(ACESSO DIRETO 1)****SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE LIMEIRA – SP**

58 – Em relação ao lúpus eritematoso sistêmico, é CORRETO afirmar que:

- a) A pancardite na fase aguda se manifesta por insuficiência cardíaca e lesões valvares reversíveis, que podem determinar sequelas crônicas e exigir cirurgia cardíaca futura.
- b) O diagnóstico definitivo é estabelecido pela presença de anticorpos antifosfolípidos, que são específicos da doença.
- c) O uso de anticorpos monoclonais, a exemplo do rituximabe, é uma nova opção terapêutica quando há resposta inadequada ao metotrexato.
- d) O comprometimento renal é de pior prognóstico na forma proliferativa, estabelecida por biópsia renal.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013****(ACESSO DIRETO 1)****FACULDADE DE MEDICINA DE CAMPOS – RJ**

62 – Paciente com síndrome de Sjögren primária, diagnosticada há 6 anos e tratada com substituição de lágrima para alívio sintomático, observa edema de parótida contínuo, que tem ocorrido nos últimos 3 meses. Ela também observou aumento dos linfonodos cervicais posteriores. A avaliação mostra leucopenia e níveis baixos de complemento C4. Qual é o diagnóstico mais provável?

- a) Pancreatite crônica.
- b) Síndrome de Sjögren secundária.
- c) Infecção por HIV.
- d) Linfoma.
- e) Amiloidose.

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

59 – Mulher, 27 anos de idade, em atendimento ambulatorial, pois há 1 mês queixa-se de poliartralgia e fenômeno de Raynaud. Traz resultado de anti-ENA positivo (anticorpos antiantígeno nuclear extraível). Quais dos seguintes exames deveriam ser solicitados para melhor esclarecer o caso?

- a) FAN e anti-SSA.
- b) Anti-Sm e anti-RNP.
- c) FAN e anti-DNA.
- d) FAN, anti-DNA e anti-Sm.
- e) Anti-SSA e anti-SSB.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL SÃO JOÃO BATISTA DE VOLTA REDONDA – RJ**

63 – O fenômeno de Raynaud é caracterizado por:

- a) Hepatoesplenomegalia e emagrecimento.
- b) Adenomegalia difusa, com predomínio no tórax.
- c) Palidez cutânea azulada com aspecto em rede.
- d) Palidez digital, com cianose e rubor associados.
- e) Rigidez matinal diária acometendo articulações.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****SANTA CASA DE MISERICÓRDIA
DE BELO HORIZONTE – MG**

64 – Menina de 10 anos de idade é internada por apresentar quadro de artralgia, febre, hiporexia há 20 dias, fez uso de vários medicamentos, sem sucesso, incluindo antibióticos. Exame físico revelou estado geral regular, linfadenopatia generalizada, eritema facial, hepatoesplenomegalia. Hemograma revelou: Hb = 9 g/dl; Htc = 27%; G. Leuc. = 3000; neutr. = 75%; linf. = 20%; mon. = 5%; plaq. = 75000 e RX de tórax com discreto derrame pleural à direita. Mielograma normal e ecocardiograma com derrame pericárdico leve. Nesse caso, é fundamental para esclarecimento do diagnóstico a solicitação do seguinte exame:

- FAN.
- Biópsia crista ilíaca.
- Biópsia de linfonodos.
- Teste rápido para leishmaniose visceral.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DO CORAÇÃO DE LONDRINA – PR**

67 – Qual o sintoma inicial mais frequente na esclerose sistêmica?

- Fraqueza muscular proximal.
- Esclerodactilia.
- Fenômeno de Raynaud.
- Mononeuropatia múltipla.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013****(ACESSO DIRETO 1)****COMISSÃO ESTADUAL DE
RESIDÊNCIA MÉDICA DO AMAZONAS – AM**

68 – São anticorpos miosite-específicos:

- Anti-Ro e anti-Mi-2.
- Anti-Sm e anti-Jo-1.
- Anti-SRP e anti-Jo-1.
- Anti-RNP e anti-Mi-2.
- Anti-Sm e anti-RNP.

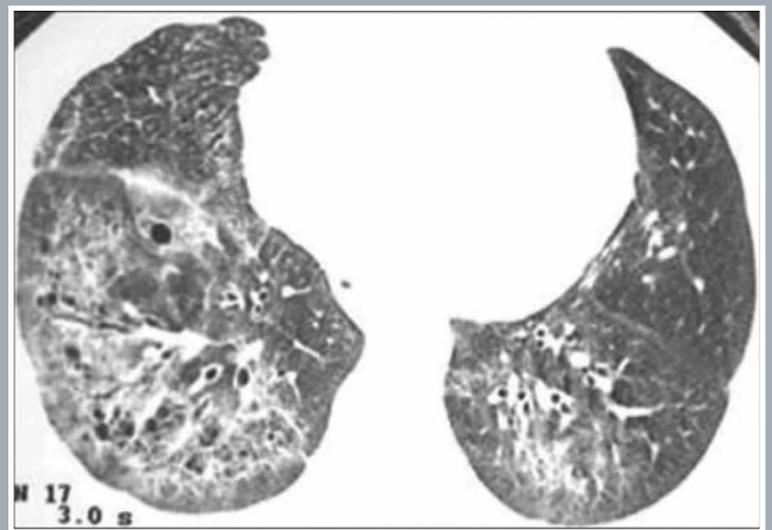
**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFU – MG**

65 – Fausta, 26 anos, foi encaminhada pelo obstetra, 60 dias após o parto, devido ao aparecimento de edema nos pés. Sua pressão arterial é de 150 x 100 mmHg e o exame de urina revela proteinúria de 2+, hematúria e leucocitúria de 20 células por campo, cilindros hemáticos. A creatinina sanguínea é de 1,2 mg%. Assinale a alternativa INCORRETA:

- O diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico deve ser aventado, pela pouca idade da paciente, pelo pós-parto e pela glomerulonefrite proliferativa.
- O diagnóstico de lúpus será confirmado caso sejam demonstradas as anormalidades imunológicas na paciente, isto é, pelo fator antinuclear positivo com o padrão homogêneo e pela biópsia renal com a presença de deposição de anticorpos à imunofluorescência.
- O diagnóstico de LES pode ser aventado, pois a nefrite lúpica é a manifestação mais frequente da doença nessa faixa etária e a alteração renal encontrada é a glomerulonefrite mesangial devido à alteração do sedimento urinário ser discreto.
- O diagnóstico de LES deve ser considerado, mesmo que a paciente não preencha os 4 dos 11 critérios diagnósticos do LES.
- A biópsia renal está indicada no diagnóstico, no prognóstico e na exclusão de outras causas de glomerulonefrite.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013****(ACESSO DIRETO 1)****SELEÇÃO UNIFICADA PARA RESIDÊNCIA
MÉDICA DO ESTADO DO CEARÁ – CE**

69 – Um homem de 44 anos apresenta dispneia aos médios esforços há 2 anos. Relata pirose há 15 anos e disfagia para sólidos há 12 meses. Ao exame físico, apresenta microstomia e crepitações nas bases pulmonares (tipo “Velcro”). Era fumante até dois anos atrás. A manometria esofágica mostra ausência de contrações nos 2/3 distais do esôfago e hipotonia do esfíncter inferior. Um corte tomográfico dos pulmões é mostrado a seguir. Qual a melhor possibilidade diagnóstica?



- Sarcoidose.
- Esclerodermia sistêmica.
- Fibrose pulmonar idiopática.
- Bronquiectasia por tabagismo.
- Pneumonite intersticial por doença do refluxo gastroesofágico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CAJURU – PR**

66 – Sra. Maria Alice, 28 anos, procura o médico com uma queixa com dois anos de evolução, que iniciou com crises de dor que sucedia à alteração de coloração das extremidades superiores. Em princípio era somente palidez. Passados alguns meses este evento era seguido de cianose e algumas semanas após o surgimento dessa cianose, ao final da crise, manifestava-se com a tríade: palidez, cianose e rubor. Há 3 semanas apresentou pontos de necrose em polpas digitais bastante dolorosos. Considerando estas queixas, o diagnóstico mais provável é:

- Ergotismo.
- Acrocianose.
- Livedo reticular.
- Eritromelalgia.
- Fenômeno de Raynaud.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO
ANTÔNIO DE MORAES – ES**

70 – Qual das manifestações neurológicas a seguir foi incluída nos novos critérios propostos para classificação diagnóstica do lúpus eritematoso sistêmico (SLICC, 2012) e que não constava anteriormente?

- Cefaleia.
- Neuropatia periférica.
- Convulsão.
- Psicose.
- Disfunção cognitiva.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO BANCO DE OLHOS DE GOIÁS – GO

71 – Qual das seguintes afirmativas representa CORRETAMENTE a epidemiologia do fenômeno de Raynaud?

- a) O fenômeno de Raynaud é associado à doença do tecido conectivo em cerca de 50% dos casos.
- b) O fenômeno de Raynaud não é comumente associado com trabalho manual de homens.
- c) Estresse emocional é um fator precipitante comum para o fenômeno de Raynaud em mulheres.
- d) O fenômeno de Raynaud não é causado por qualquer doença associada em 10-20% dos casos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL OFIR LOYOLA – PA

72 – O sinal de Gottron (lesões cutâneas no dorso das articulações interfalângicas proximais e metacarpofalângicas) e o heliótropo (eritema violáceo peripalpebral) são característicos da seguinte patologia:

- a) Esclerodermia.
- b) Artrite reumatoide juvenil.
- c) Dermatomiosite.
- d) Doença de Behçet.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ALCIDES CARNEIRO – PB

73 – Qual das manifestações abaixo NÃO é uma apresentação neuropsiquiátrica comum em pacientes com lúpus?

- a) Psicose.
- b) Meningite asséptica.
- c) Paraplegia súbita.
- d) Polineuropatia.
- e) Convulsão.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
LAURO VANDERLEI – PB

74 – Na terapêutica do lúpus eritematoso sistêmico com lesões cutâneas e articulares, o tratamento pode incluir, preferencialmente:

- a) Corticosteroides e AAS.
- b) Metotrexato e imunoglobulina EV.
- c) Ciclofosfamida e tacrolimo.
- d) Cloroquina ou hidroxicloroquina.
- e) Corticosteroide e azatioprina.

O caso clínico abaixo refere-se às questões da prova de Residência Médica 2013 - UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI - Acesso Direto 01 - Questões 75 a 76 a seguir:

Menina de 10 anos, há 5 meses com aumento súbito das duas parótidas associado à febre. Inicialmente recebeu tratamento com antibióticos por 15 dias. A febre cedeu no 2º dia de tratamento e houve regressão parcial do quadro. Episódios semelhantes se repetiram nos últimos 5 meses. Atualmente reclama de boca ressecada e olhos hiperemiados. Na história familiar, a mãe tem diagnóstico de tireoidite autoimune.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI

75 – O provável diagnóstico é:

- a) Tireoidite autoimune.
- b) Síndrome de Sjögren.
- c) Paratireoidite epidêmica.
- d) Parotidite epidêmica.
- e) Linfoma.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI

76 – No caso clínico, NÃO constitui uma alteração laboratorial importante para o diagnóstico:

- a) Fator antinuclear.
- b) Fator reumatoide.
- c) Hipogamaglobulinemia e leucopenia.
- d) Anti-La.
- e) Anti-Ro.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA DE ESTADO DA
SAÚDE DE SANTA CATARINA – SC

77 – Paciente feminina, 32 anos, comparece à consulta referindo boca seca, cáries de repetição, tosse seca e artralgias. Apresentava também queimação ocular associada, com teste de Schirmer positivo. Qual autoanticorpo mais associado ao quadro dessa paciente?

- a) Anti-histona.
- b) Anti-DNA.
- c) Anti-SSA.
- d) Anti-Sm.
- e) Anti-RNP.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA DE ESTADO DA
SAÚDE DE SANTA CATARINA – SC

78 – Em relação à esclerose sistêmica, considere os itens abaixo:

- I. A forma cutânea limitada manifesta-se com calcinose, Raynaud, esofagopatia, esclerodactilia e telangiectasias;
- II. O anticorpo anticentrômero está mais associado à forma cutânea difusa;
- III. A fasciíte eosinofílica é um diagnóstico diferencial.

Está/estão CORRETO (S):

- a) Apenas o item I.
- b) Apenas o item III.
- c) Apenas os itens I e II.
- d) Apenas os itens I e III.
- e) Todos os itens.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SERGIPE – SE

79 – Qual dos itens é o mais importante para confirmar atividade do lúpus eritematoso sistêmico?

- a) Velocidade da hemossedimentação elevada e FAN em altos títulos.
- b) Presença de anticardiolipina IgG, IgM e anticoagulante lúpico.
- c) Anti-DNA positivo e queda dos níveis de C3.
- d) Anti-Sm positivo e aumento de C4.
- e) Aumento da ureia e creatinina.



1 COMENTÁRIO Questão conceitual. A pericardite, com ou sem derrame pericárdico, consiste na manifestação cardíaca mais frequente em pacientes com LES, ocorrendo em cerca de 25% dos pacientes em algum momento durante o curso da doença. Alternativa C correta.



2 COMENTÁRIO Estamos diante de um caso altamente *sugestivo* de **SAAF** (Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo). Lembre-se que o diagnóstico desta doença requer a presença de pelo menos um critério clínico e pelo menos um critério laboratorial. Existe relato de “morbidade gestacional” (critério clínico) e documentação de positividade para um dos anticorpos antifosfolípidos, o anti-beta-2-glicoproteína (critério laboratorial). O critério clínico de “morbidade gestacional” claramente satisfeito é a história de *parto prematuro de feto morfológicamente normal com menos de 34 semanas de idade gestacional devido à pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou insuficiência placentária* (esta última claramente manifestada pela restrição ao crescimento intrauterino). Para contar como critério clínico de SAAF, a história de *3 ou mais abortamentos espontâneos com menos de 10 semanas de idade gestacional* requer que sejam afastadas causas cromossômicas e disfunções uterinas maternas, logo, como isto não foi mencionado pelo enunciado, diríamos que este último critério não pode ser totalmente satisfeito - ainda que seja bastante provável

no caso, dado o contexto geral. Pois bem, em relação ao critério laboratorial, este também está parcialmente satisfeito. É preciso confirmar a positividade do anticorpo antifosfolípideo por meio de nova coleta com, no mínimo, 12 semanas de intervalo (alguns estudos mostraram que esses autoanticorpos podem aparecer transitoriamente em pacientes com condições diversas, como um simples resfriado, logo, é preciso que eles sejam persistentemente positivos para estabelecer um diagnóstico seguro de SAAF). Como dissemos, levando em conta a enorme probabilidade pré-teste de SAAF, e considerando que não há relato prévio de TROMBOSE, está indicado instituir DE IMEDIATO a conduta profilática indicada para a gestação nesse contexto: AAS em “baixas doses” + heparina em doses “profiláticas”. É claro que vamos repetir o anti-beta-2-glicoproteína em 12 semanas, a fim de confirmar em definitivo o diagnóstico! Só para lembrar, se além de tudo houvesse história de trombose vascular (arterial ou venosa), a paciente teria que receber heparina em dose “plena”, isto é, anticoagulação com heparina. Assim, resposta certa: B.



3 COMENTÁRIO A afirmativa A é correta e corresponde ao padrão de lesão renal comumente encontrado em pacientes com síndrome de Sjögren. Também chamada de nefrite intersticial linfocitária, caracteriza-se pela infiltração linfocítica do interstício renal, frequentemente associada à fibrose. Os túbulos renais também são envolvidos, causando disfunção tubular, hipostenúria, isostenúria, acidose tubular renal distal, síndrome de Fanconi e *diabetes insipidus* nefrogênico. Quanto às demais: - AAR é associada à nefropatia membranosa, glomerulonefrite (principalmente mesangial), vasculite e amiloidose.

A assertiva B é incorreta. - O padrão típico de nefropatia no LES corresponde à lesão glomerular (glomerulonefrite ou simplesmente nefrite lúpica). Assertiva C incorreta. - A crise renal está associada à forma difusa da esclerodermia. Esses pacientes apresentam insuficiência renal aguda e hipertensão arterial, geralmente grave, secundárias à vasoconstrição renal, que isquemia os rins e exacerba o sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (R-A-A). Assertiva D incorreta. - A espondilite anquilosante acomete pouco os rins, sendo mais comum a síndrome nefrótica nos casos de amiloidose secundária. Assertiva E incorreta.



4 COMENTÁRIO A maioria dos portadores de LES (70%) desenvolve lesões renais em algum momento no curso evolutivo da doença (A errada). A manifestação pulmonar mais frequente é o derrame pleural, secundário à serosite lúpica (B errada). Artrite erosiva não é um achado esperado no LES - a artrite do LES é tipicamente NÃO EROSIVA, e quando existe deformidade articular, em geral, as superfícies articulares estão preservadas, o que ocorre nesses casos é meramente uma frouxidão dos tecidos periarticulares, como os ligamentos (a chamada

“artropatia de Jaccoud”) - C errada. O anti-Smith (anti-Smith) é o autoanticorpo mais ESPECÍFICO de LES (especificidade próxima a 100%), mas, em contrapartida, é um dos menos sensíveis (sensibilidade de apenas 30%) - E errada. Enfim, o anti-DNA também é bastante específico de LES, e ainda se relaciona diretamente ao grau de atividade da doença, particularmente com o grau de lesão renal: o anti-DNA demarca risco aumentado de nefrite lúpica, e seus níveis se associam à atividade da nefrite em si!
Resposta certa: D.



5 COMENTÁRIO Entenda de uma vez por todas que FAN (Fator Antinuclear) não é um autoanticorpo específico. Na realidade, quando falamos em “FAN”, em geral, estamos nos referindo a um dos métodos de pesquisa de anticorpos antinucleares mais utilizados na prática, que é a imunofluorescência aplicada a um sistema onde se incuba o soro do paciente com as famosas células Hep-2 (células de tumor epitelial humano, ricas em antígenos nucleares). Para cada autoanticorpo presente no soro do paciente, um padrão característico de positividade do FAN pelo referido método será evidente. No caso do anticentrômero, por exemplo, espera-se encontrar exatamente o padrão de positividade citado pelo enunciado, isto é, o “pontilhado centromérico” (neste padrão, a fluorescência é observada apenas nas regiões onde se localizam os centrômeros, o que explica este aspecto “pontilhado”, já que os centrômeros representam uma pequena porção pontual dos cromossomos). A doença mais associada ao anticentrômero é a SÍNDROME CREST

(onde este marcador é positivo em 80% das vezes), que é justamente a forma mais comum de apresentação da esclerose sistêmica “cutânea limitada”. Nesta forma de esclerose sistêmica, observa-se uma distribuição típica das lesões cutâneas fibróticas (porções distais aos cotovelos e joelhos, afetando também a região acima das clavículas). O termo CREST é na verdade um acrônimo, que agrega as manifestações estereotipadas da síndrome: (1) Calcinose, (2) Raynaud, (3) Esofagopatia, (4) Esclerodactilia (*Sclerodactily*, em inglês) e (5) Telangiectasia. Não é preciso possuir todos os elementos da síndrome CREST ao mesmo tempo para poder receber o diagnóstico, ainda mais diante da presença de um anticentrômero positivo. Vale lembrar que a fibrose pulmonar é uma das complicações internas associadas à esclerose sistêmica, sendo mais característica da forma cutânea difusa, porém, podendo aparecer também na forma cutânea limitada (síndrome CREST). Resposta certa: E.



6 COMENTÁRIO O anti-DNA “nativo” ou “dupla-fita” é um marcador sensível e específico de LES, correlacionando-se, inclusive, com o risco e o grau de atividade da nefrite lúpica. Já a anticardiolipina, conquanto também possa aparecer nessa doença, não é nem sensível nem específico para ela - A ERRADA. O FAN é altamente sensível para LES (98% de positividade), porém não é nem um pouco específico, já que múltiplas doenças autoimunes ou não (e até mesmo pessoas saudáveis) podem cursar com FAN positivo (em geral em “baixos títulos”, diga-se de passagem) - B ERRADA. O anti-Sm é o marcador mais específico de LES, mas é um dos menos sensíveis.

Não há correlação entre um anti-Sm positivo e nenhuma particularidade clínica relacionada ao LES - D ERRADA. Anti-Ro positivo, por outro lado, possui uma série de associações clínicas bem estabelecidas no LES. Este é o marcador do LES neonatal, do LES cutâneo subagudo, da fotossensibilidade, do BAV congênito e do LES “FAN negativo”. Repare que anti-Ro positivo não se associa a um aumento no risco de trombose - E ERRADA. Enfim, a atividade lúpica se caracteriza pela ativação e consumo de complemento. Logo, pacientes em franca atividade de doença, em geral, apresentam hipocomplementemia. Resposta certa: C.



7 COMENTÁRIO *Ceratite* (inflamação da córnea) e *úlceras corneanas de repetição* são indícios da existência de um distúrbio crônico na produção de lágrima, já que o filme lacrimal protege nossos olhos dessas complicações associadas à “secura ocular” (xerofthalmia). A doença que se caracteriza pelo comprometimento de glândulas exócrinas, principalmente as produtoras de lágrima e saliva (causando xerofthalmia e xerostomia), é a **síndrome de Sjögren**. Tal condição - que diga-se de passagem é relativamente prevalente na população (0,5-1,0%) - predomina em mulheres na faixa etária entre 30-50 anos, apresentando como autoanticorpos característicos o anti-Ro/SSA e o anti-La/SSB, que, inclusive, na pesquisa de FAN por imunofluorescência justificam o achado de FAN positivo com padrão “nuclear pontilhado grosso”. O FR geralmente é positivo também (75-90% dos casos), mesmo quando o Sjögren é “primário”, isto é, quando a síndrome seca não está associada à outra doença autoimune, como a artrite reumatoide, por exemplo (a qual apresentaria, além de FR positivo, um anti-CCP igualmente positivo). Pois bem, as

demais alterações presentes no caso não devem gerar qualquer estranheza perante a hipótese de Sjögren: (1) a maioria dos portadores dessa doença fará um ou mais episódios de artrite (não destrutiva) ao longo da vida, (2) é comum a existência de anemia e leucopenia, (3) é comum a existência de hipergamaglobulinemia policlonal... Não obstante, existe um problema com o enunciado da questão! Perceba que ele fala em FAN positivo com padrão pontilhado GROSSO!!! Sabemos que no Sjögren é esperada a positividade dos autoanticorpos anti-Ro e anti-La, que na pesquisa de FAN por imunofluorescência justificam um padrão pontilhado FINO... O pontilhado grosso é característico dos autoanticorpos anti-Sm e anti-RNP, logo, trata-se de uma contradição do enunciado, que provavelmente foi um erro de digitação!!! De qualquer forma, como a clínica é soberana, diríamos que na hora da prova o mais racional seria marcar a letra D, pois todo o quadro aponta para este diagnóstico. Caberia recurso contra a questão, mas a banca manteve como gabarito a letra D. Resposta certa: D.



8 COMENTÁRIO Uma DRGE gravíssima até poderia justificar alterações pulmonares (como fibrose bibasal + bronquiectasias de tração) decorrentes da lesão péptica do parênquima pulmonar secundária a um processo de microaspiração repetitiva e de longa data, porém, o que não se encaixa em um diagnóstico de DRGE “pura e simples”, neste caso, é o padrão esofagomanométrico objetivamente demonstrado: na DRGE habitual, espera-se a ocorrência de relaxamentos espontâneos e transitórios do EEI, e às vezes até franca hipotonia desse esfíncter. Porém, é certo que não podemos esperar uma completa APERISTALSE nos 2/3 inferiores do órgão. A constatação de tal fenômeno aponta fortemente para a presença de uma doença multissistêmica em cujo *hall* de manifesta-

ções seja típico de um comprometimento tão característico do esôfago. Outro comemorativo ressaltado, neste caso, veio então para corroborar a impressão inicial de que o diagnóstico do paciente deve ser muito mais abrangente do que uma mera DRGE idiopática — percebam como existe microstomia (um dos componentes mais conspícuos da fácies esclerodérmica). Desse modo, juntando todas as peças do quebra-cabeça (fácies esclerodérmica, esofagopatia e fibrose pulmonar) não há como não suspeitar da possibilidade de esclerose sistêmica (esclerodermia), uma doença que, inclusive, explica todos os sinais e sintomas apresentados de forma mais consistente que qualquer uma das demais alternativas propostas na questão. Resposta certa: B.



9 COMENTÁRIO Temos aqui uma puérpera com sinais e sintomas sugestivos de *glomerulonefrite*, correto? Perceba que há: (1) hematúria de padrão “glomerular” (cilindros hemáticos), (2) hipertensão arterial, (3) edema periférico e (4) proteinúria provavelmente na faixa subnefrótica (somente 2+ no EAS). Uma das causas mais frequentes de glomerulonefrite em mulheres jovens na menacme é justamente o *Lúpus Eritematoso Sistêmico*, uma doença cujo diagnóstico, por conseguinte, sempre deve ser pesquisado nessa situação! Tal afirmativa é válida mesmo em face da ausência de outros comemorativos clínicos característicos do LES (ex.: artrite, eritema facial, serosite etc.) – lembre-se de que os tradicionais critérios do ACR não permitem o diagnóstico de LES somente na presença de glomerulonefrite, mas os novos critérios propostos pelo SLICC (que provavelmente vão prevalecer de agora em diante) garantem a confirmação desse diagnóstico na

presença de nefrite lúpica comprovada por biópsia + FAN e/ou anti-DNAs positivos (D correta). Vale lembrar que, a biópsia renal nos casos de nefrite lúpica - além de permitir a correta classificação da nefrite - permite uma melhor estimativa do prognóstico através da análise de diversos parâmetros como o grau de fibrose tecidual (grau de “cronicidade” da lesão) e a extensão do comprometimento de outros compartimentos do parênquima, como vasos, túbulos e interstício (B e E corretas). Pois bem, por que marcar a letra C e não a letra A? Muito simples: na vigência de franca síndrome nefrítica, o mais provável é que o padrão histopatológico na biópsia renal seja de glomerulonefrite proliferativa que, diga-se de passagem, é o padrão mais frequente de nefrite lúpica! A glomerulite “mesangial”, geralmente é oligo ou assintomática, e dificilmente justificaria sinais e sintomas mais exuberantes como HAS e edema clinicamente significativos. Resposta certa: C.



10 COMENTÁRIO Anemia é uma alteração esperada em cerca de 70% dos casos de LES. Já a pleurite - o tipo de acometimento seroso mais frequente - é encontrada em cerca de 50%. Miosite é uma manifestação bem mais rara (5%) e a síndrome nefrótica (menos comum que a síndrome nefrítica) está presente em 25%. Ora, a artrite lúpica (60%)

é por definição “não erosiva”. Quando um portador de LES apresenta deformidades articulares, o mais provável é que se trate de frouidão dos tecidos moles periarticulares (com subluxação articular reversível), o que é classicamente conhecido como *artropatia de Jaccoud* (presente em até 10% dos pacientes). Logo, resposta certa: E.



11 COMENTÁRIO Em um primeiro momento, o quadro de trombose venosa profunda poderia ser diretamente atribuído ao uso de ACO pela paciente. Sabemos que tanto o LES (uma doença inflamatória crônica) quanto o uso de ACO (os estrogênios exercem efeito pró-coagulante) são fatores de risco bem estabelecidos para tromboembolismo venoso. Pois bem, passado o período de tratamento mínimo para um quadro de TVP não complicada por TEP, que é de 3 meses (sendo o ACO devidamente suspenso), a paciente foi reavaliada e demonstrou ter um PTTa alargado. Sabemos que um indício indireto da presença de autoanticorpos antifosfolipídeos é justamente o alargamento inexplicado do PTTa. O que fazer neste momento? Hoje em dia, a maioria dos médicos solicitaria a dosagem dos anticorpos antifosfolipídeos, porém, um passo intermediário que pode ser dado (antes da solicitação desses marcadores) é

a mistura do sangue do paciente com sangue normal, “redosando” o PTTa. A não normalização do PTTa após a mistura indica que tal parâmetro está alargado não pela deficiência de algum fator da via intrínseca da coagulação, e sim pela PRESENÇA de um anticorpo que interfere na realização do ensaio. Por se ligarem aos fosfolipídeos da membrana plaquetária e endotelial, os anticorpos antifosfolipídeos ativam a cascata de coagulação *in vivo*, causando trombose espontânea. O PTTa se torna estranhamente alargado porque os fosfolipídeos são um componente essencial do método para promover a coagulação do sangue dentro do tubo de ensaio. Como os referidos autoanticorpos neutralizam esses fosfolipídeos, o PTTa fica artificialmente alargado, e o sangue no tubo de ensaio não coagula. De todos os autoanticorpos citados, o único que se enquadra neste grupo é o da letra B. Resposta certa: B.



12 COMENTÁRIO Além de queixas clínicas gerais (ex.: artralgias, febre e fadiga) alguns marcadores laboratoriais também são úteis para acompanhar o grau de atividade inflamatória em portadores de lúpus, permitindo, por exemplo, a detecção precoce de recidiva num paciente que vinha bem controlado com medicação. Os principais marcadores seriam: hemoglobina, plaquetas, EAS, creatinina, albumina, títulos de anti-DNA e comple-

mento (C4, C3 e CH50). Dos marcadores inespecíficos de atividade inflamatória sistêmica, o mais valorizado é a VHS, lembrando que a proteína C-reativa pode não se alterar somente pela atividade lúpica. O FAN não guarda relação com atividade de doença, e uma vez positivo (o que geralmente é verificado no momento do diagnóstico), não precisa ser repetido no acompanhamento do paciente. A única opção possível aqui é a letra D.



13 COMENTÁRIO Numa impressão geral do caso após a rápida leitura do enunciado, pode-se afirmar que temos aqui uma mulher adulta jovem com sinais e sintomas sugestivos de uma doença inflamatória multissistêmica: *há parâmetros laboratoriais de inflamação alterados (elevação da VHS - um “marcador de fase aguda”) e indícios clínicos de comprometimento articular, seroso, hematológico e renal.* Vamos então aprofundar a análise. O comprometimento articular apresentado se restringe à esfera dos sintomas subjetivos, isto é, a paciente se queixa de *poliartralgia* sem que o exame físico tenha detectado a presença de franca artrite (cujo sinal mais importante e específico é o aumento de volume articular)! O comprometimento de membranas serosas foi revelado pelo encontro de *atríto pericárdico* ao exame físico e expandido pela visualização de *derrame pleural bilateral* no RX de tórax (polisserosite). Vale ressaltar que o derrame pericárdico num paciente que tem atríto (pericardite) pode ser discreto e não aparecer no RX de tórax (onde seria sugerido por um aumento da silhueta cardíaca), mas um ecocardiograma (exame mais sensível do que o RX para estudo do pericárdio) muito provavelmente mostrará o derrame pericárdico nesta paciente. O comprometimento hematológico se revela pela existência de *pancitopenia* (diminuição na contagem das três linhagens de células sanguíneas - hemácias, leucócitos e plaquetas), e o comprometimento renal torna-se evidente pela combinação de *azotemia* (aumento de escórias nitrogenadas) com um *sedimento urinário alterado* (hematúria + proteinúria). Pois bem, só com a impressão geral do caso, que hipótese diagnóstica teria que obrigatoriamente nos “saltar aos olhos”? É claro que seria o **lúpus eritematoso sistêmico**, a grande “mãe” das colagenoses, nada menos que uma das doenças autoimunes mais comuns da práti-

ca médica, de predomínio em mulheres jovens, marcada pela ocorrência espontânea e idiopática de múltiplas “ites” (inflamação de órgãos e tecidos) e “penias” (citopenias hematológicas), num contexto de hiperprodução de uma série de autoanticorpos característicos (distúrbio imunológico). A hipótese de artrite reumatoide, neste caso, pode ser desconsiderada por um motivo muito simples: *cadê a artrite propriamente dita?* A paciente tem apenas ARTRALGIA, sem sinais clínicos de sinovite! Logo, falta aqui a condição *sine qua non* para o diagnóstico de AR. A febre reumática é uma doença típica de crianças e adolescentes, sendo muito pouco provável numa paciente de 32 anos. De toda forma, faltam os critérios de “JONES” para pensarmos neste diagnóstico. Relembrando: (1) “J” (de *joint*) = poliartrite migratória e assimétrica de grandes articulações, (2) “O” (de *obvious*) = cardite, geralmente endocardite com comprometimento valvar, (3) “N” (de *nodes*) = nódulos reumatoides no subcutâneo, (4) “E” = eritema marginado e (5) “S” = coreia de Sydenham. Nenhum JONES presente. Para diagnosticar uma dermatomiosite também estão faltando comemorativos básicos: *cadê a dermatite (ex.: heliótropo e manchas de Gottron)? Cadê a miosite (dor e fraqueza muscular, aumento de CPK)?* O fato é que ainda que não se contabilizem pelo menos 4 critérios formais necessários para um diagnóstico inquestionável de LES (considerando os tradicionais critérios do ACR), é *quase certo* que se poderá taxar este caso como um “LES provável” (presença de 2 critérios formais: serosite e citopenia hematológica), e muito provavelmente também será possível confirmar um terceiro critério formal, o envolvimento renal (proteinúria > 0,5 g/dia ou > 3+ e/ou cilindros celulares no EAS). Lembre-se: 4 critérios formais = LES; 3 critérios formais = LES provável. Resposta certa: A.



14 COMENTÁRIO Quadro típico de dermatopolimiosite juvenil, miopatia inflamatória que cursa com fraqueza muscular proximal, simétrica e insidiosa. Mialgia também pode ocorrer, assim como as manifestações dermatológicas, como: heliótropo (coloração roxo-azulada em pálpebras superiores associada ou não a edema), pápulas de Gottron (exantema elevado, em regiões metacarpofalangianas e interfalangianas), sinal do xale ou manto, entre outras. A calcinose é uma caracterís-

tica distintiva da dermatopolimiosite infantil (incomum na forma adulta), sendo observada em 40% dos casos. Outra característica clínica também típica deste grupo é a vasculite do trato gastrointestinal, que pode ser grave. A dosagem de enzimas musculares, como: CK, aldolase, LDH, AST e ALT é essencial para o diagnóstico, ao confirmar a lesão muscular necroinflamatória. Os anticorpos miosite-específicos têm menor positividade em crianças. Resposta certa: B.

**33 QUESTÃO**

GABARITO OFICIAL: *Glomerulonefrite membranosa.*

15 COMENTÁRIO Vamos raciocinar juntos? Relembre as classes de nefrite lúpica (VER TABELA). Em todas as classes descritas, exceto as classes V e VI, espera-se um sedimento urinário “ativo” ou “nefrítico”, isto é, presença de células ou cilindros celulares, além de proteinúria. Na classe V (glomerulonefrite MEMBRA-

NOSA) existe apenas proteinúria (que pode ou não atingir a faixa nefrótica), ao passo que na classe VI predomina a disfunção renal avançada (com azotemia importante). Logo, o diagnóstico mais provável para o caso em tela seria de nefrite lúpica classe V, ou glomerulopatia lúpica membranosa.

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



16 COMENTÁRIO O heliótropo corresponde à coloração roxo-azulada em pálpebras superiores, associada ou não a edema, sendo um achado patognomônico de dermatomiosite. Além disso, na história estão presentes outros dados que sugerem este diagnóstico: fraqueza muscular de caráter insidioso, disfagia (acometimento da musculatura esquelética do terço proximal do esôfago) e pápulas de Gottron (exantema elevado, ocasionalmente descamativo que ocorre simetricamente em regiões

metacarpofalângianas e interfalângianas, mas ainda pode ser encontrada em joelhos e cotovelos simulando psoríase). Quando suspeitamos de dermatomiosite através da história clínica e do exame físico, devemos solicitar três exames para confirmação: - Dosagem sérica de enzimas musculares; - Eletroneuromiografia; - Biópsia muscular. Neste caso, o único exame da lista presente entre as opções é a eletroneuromiografia. Gabarito correto: letra C.



17 COMENTÁRIO Paciente com artrite, fenômeno de Raynaud, FAN pontilhado fino e, principalmente anti-RNP positivo nos leva a acertar facilmente esta questão. A doença mista do tecido conjuntivo é uma “mistura” das principais desordens reumatológicas, especialmente o lúpus, a esclerodermia, a polimiosite e a artrite reuma-

toide. Ou seja, é uma síndrome de *overlap* especial, considerada uma doença à parte devido a algumas características clínicas e laboratoriais específicas. As mulheres jovens são as mais acometidas e o encontro de altos títulos do anticorpo anti-RNP é universal. Resposta: D.



18 COMENTÁRIO Observe na tabela a seguir os critérios formais para o diagnóstico da *Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo (SAAF)*. Apesar de trombocitopenia inexplicada e PTTa persistentemente alargado não contarem como critérios oficiais, sabemos que essas duas alterações são bastante frequentes e, na realidade, características dos quadros de SAAF, na medida em que são diretamente causadas pela presença dos anticorpos antifosfolípídeos circulantes (que podem levar a uma

destruição acelerada de plaquetas e, no caso específico do “anticoagulante lúpico”, costuma haver prolongamento do PTTa). Um FAN positivo na ausência de manifestações clínicas (principalmente quando “baixos títulos”, isto é, < 1:80, e quando encontrado em pessoas mais velhas), a princípio, não tem qualquer valor diagnóstico nem prognóstico, não representando, portanto, nenhuma doença (e sem qualquer relação com SAAF). Resposta certa: B.

CRITÉRIOS CLÍNICOS	
1 - Trombose Vascular	Um ou mais episódios de trombose arterial, venosa profunda ou de pequenos vasos em qualquer órgão ou tecido confirmada por Doppler ou exame histopatológico. A histopatologia deve excluir vasculite.
2 - Morbidade Gestacional	(a) Uma ou mais mortes inexplicadas de feto morfológicamente normal com mais de 10 semanas de idade gestacional. (b) Um ou mais nascimentos prematuros de feto morfológicamente normal com 34 semanas ou menos em virtude de pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou insuficiência placentária. (c) Três ou mais abortamentos espontâneos antes de 10 semanas de idade gestacional com causas cromossômicas ou maternas excluídas.
CRITÉRIOS LABORATORIAIS	
1 - Anticoagulante lúpico presente no plasma detectado de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia*.	
2 - Anticorpo anticardiolipina IgG ou IgM em títulos moderados e altos (> 40 unidades). O teste deve ser ELISA padronizado.*	
3 - Anticorpo anti-β2 Glicoproteína 1 IgG ou IgM em altos títulos.*	
<i>A síndrome é definida na presença de pelo menos um critério clínico somado a pelo menos um laboratorial.</i>	
<i>* Os exames devem ser positivos em duas ou mais ocasiões com intervalo de no mínimo 12 semanas.</i>	



19 COMENTÁRIO Dentre os vários autoanticorpos que podem ser encontrados em uma gestante com lúpus, um deles, o anti-Ro ou anti-SSA, pode atravessar a placenta e causar bloqueio atrioventricular congênito. Isto ocorre por miocardite difusa e fibrose na região entre o nodo atrioventricular e o feixe de His. A lesão cardíaca é permanente e normalmente requer colocação de marca-passo. O prognóstico tardio não é bom,

pois 1/3 dos fetos afetados morre no período de 3 anos. O acompanhamento durante a gestação deve ser feito a partir de 24 semanas com ecocardiografia fetal seriada para avaliação da função cardíaca e condução do estímulo elétrico. Os fetos de gestantes com lúpus não possuem risco aumentado de hipertensão arterial, insuficiência renal, trombose ou pneumonia. Gabarito: letra E.



20 COMENTÁRIO Estatisticamente, acima dos 50 anos de idade, a principal miopatia inflamatória é a **miosite por corpúsculos de inclusão**, uma doença que, diferentemente das outras miopatias inflamatórias (PM e DM), predomina em homens velhos e cursa com fraqueza distal precoce (geralmente concomitante ao aparecimento de fraqueza proximal). Os níveis de CPK podem ser normais ou levemente aumentados (no máximo até 10x o LSN), e a biópsia revela a presença dos típicos corpúsculos de inclusão intracelulares (esses “vacúolos marginados” que o enunciado descreve), além do infiltrado inflamatório que permite categorizar a doença no grupo das “miopatias inflamatórias”. As distrofias musculares são doenças de

origem genética que não se manifestariam pela primeira vez aos 60 anos de idade (em geral elas já incapacitam o paciente durante a adolescência). A miopatia das estatinas sempre tem que ser lembrada, e poderia explicar um quadro de miopatia inflamatória subaguda, tal qual o que este doente apresenta. Porém, alguns detalhes diferenciais são importantes: (1) a ocorrência de *dor* é altamente prevalente na miopatia das estatinas, (2) o aumento de CPK é geralmente expressivo (20 a 100x o LSN). No entanto, o que “mata” a letra D é o seguinte: as estatinas causam miopatia TÓXICA, por toxicidade direta do medicamento, e não miopatia “autoimune”. Resposta certa: B.



21 COMENTÁRIO O *fenômeno de Raynaud* decorre de um vasoespasma transitório de pequenas artérias digitais. Caracteriza-se, inicialmente, por sinais isquêmicos (palidez), seguidos por sinais de hipóxia de estase (ciano-se) e vasodilatação compensatória ou “reativa” (hiperemia = rubor). Resposta certa: C.



22 COMENTÁRIO A **Dermatomiosite** (DM) é uma doença incomum marcada por uma agressão autoimune contra o tecido muscular esquelético e a pele. O paciente desenvolve fraqueza muscular generalizada e progressiva, quadro que geralmente é precedido pelo surgimento de um *rash* cutâneo característico. Este

rash tipicamente é composto por **heliótopo** (eritema violáceo peripalpebral) e pelo **sinal de Gottron** (eritema descamativo sobre os nós articulares dos dedos da mão), podendo apresentar também um eritema em “V” ou em “xale”, no tórax, em torno da base do pescoço. Resposta certa: C.



23 COMENTÁRIO Vamos ver o que cada achado descritivo do enunciado significa: Arroxamento dos dedos - fenômeno de Raynaud. Edema de dedos das mãos e pés - esclerodactilia. Ou seja, diante de uma mulher com fenômeno de Raynaud, esclerodactilia e endurecimento da pele, nossa principal hipótese tem que ser a esclerose sistêmica! Como a paciente possui acometimento do

tronco, estamos provavelmente diante de uma esclerose sistêmica em sua forma cutânea difusa. O FAN positivo com padrão nucleolar também é compatível com esta hipótese. Como a paciente não possui critérios para LES, nem manifestações que tornem Sjögren e dermatomiosite as principais hipóteses, a melhor resposta é, sem dúvida, a letra C.

**32 QUESTÃO**

GABARITO OFICIAL: *Dermatomiosite juvenil (dermatopolimiosite juvenil, dermatomiosite).*

.....

24 COMENTÁRIO Fraqueza muscular “proximal” progressiva, pior ao longo dos últimos 6 meses, acompanhada por aumento de marcadores de necrose muscular como as enzimas *creatínofosfoquinase* e *aldolase* (que juntas têm especificidade para músculo esquelético), são achados que denotam a presença de **miosite**. Como a paciente também apresenta alterações cutâneas (**dermatite**), o diagnóstico sindrômico final é de **DERMATOMIOSITE!** As lesões de pele descritas, diga-se de passagem, são específicas da dermatomiosite idiopática: (1) *heliótopo* - mancha violácea ao redor dos olhos; (2) *senal de Gottron*

- eritema vascular sobre o dorso dos nós dos dedos. Como se trata de uma paciente com menos de 16 anos de idade, o caso deve ser classificado como dermatomiosite juvenil. Vamos aproveitar para relembrar as principais diferenças entre a dermatomiosite do adulto e a da criança? Na DM juvenil temos que: (1) não há risco aumentado de câncer subjacente; (2) as manifestações prodrômicas sistêmicas tendem a ser mais exuberantes; (3) raramente ocorre lesão pulmonar pela doença; (4) a *calcinose*, achado raro em adultos, é observada em até 40% dos pacientes; (5) existe maior chance de vasculite do trato gastrointestinal.



25 COMENTÁRIO É extremamente improvável que o acometimento cardíaco do lúpus se manifeste como *pancardite* (isto é, envolvimento simultâneo dos três folhetos cardíacos - endocárdio, miocárdio e pericárdio). E de qualquer modo, quando ocorre lesão endocárdica (ex.: endocardite verrucosa de *Libman-Sacks*), a fibrose e as distorções anatômicas resultantes tendem a ser permanentes (A errada). Os anticorpos antifosfolídeos não são exclusivos do LES, e mesmo quando um dos autoanticorpos específicos dessa doença é positivo

(ex.: anti-Sm) isoladamente, isso não constitui critério diagnóstico suficiente (B errada). Anticorpos monoclonais como o *rituximabe* (anti-CD20, um agente imunobiológico que depleta linfócitos B), ainda não têm uso consensual na rotina de tratamento do LES, mas estão sendo intensamente estudados (C errada). Enfim, sabemos que a forma mais agressiva de nefrite lúpica é a glomerulonefrite proliferativa difusa (classe IV), cujo diagnóstico é confirmado por meio da biópsia renal. Resposta certa: D.



26 COMENTÁRIO Cerca de 60-70% dos portadores de Sjögren referem queixas articulares em algum momento de sua evolução, e em cerca de 50% ocorre franca artrite (não erosiva). Tratam-se, portanto, das queixas extraglandulares mais frequentes nessa doença. Resposta certa: A.



27 COMENTÁRIO A síndrome do anticorpo antifosfolípido pode ser PRIMÁRIA (50% dos casos) ou SECUNDÁRIA (50% restantes). Na forma primária, nenhuma doença subjacente é identificada. Na forma secundária, alguma condição de base está presente, podendo ser uma doença reumatológica ou não. Das doenças comumente encontradas, a mais frequente é o Lúpus Eritematoso Sistêmico (em até 50% dos casos

de LES são encontrados anticorpos antifosfolídeos). Também não era para menos. O LES é a “doença dos autoanticorpos”, caracterizando-se pela formação de múltiplos autoanticorpos contra antígenos pertencentes ao próprio hospedeiro (os anticorpos antifosfolídeos “atacam” os fosfolídeos da membrana endotelial e plaquetária, desencadeando a coagulação do sangue). Resposta certa: B.



28 COMENTÁRIO Ainda que artralgia (apenas dor articular, sem artrite clinicamente evidente), alopecia, febre e emagrecimento sejam queixas bastante prevalentes em portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), sabemos que tais manifestações não possuem especificidade suficiente dentro do tradicional conjunto de critérios diagnósticos dessa doença, que são os “famosos” 11 critérios de classificação propostos pelo Colégio Americano de Reumatologia em 1997 (ver tabela 1). Os novos critérios do SLICC de 2012

(ver tabela 2) incorporaram o achado de alopecia não fibrótica ao sistema diagnóstico, porém a questão não parece fazer referência a eles. Dos antigos critérios de classificação, os únicos presentes neste caso são: (1) serosite, na forma de derrame pleural, (2) plaquetopenia e (3) acometimento renal, evidente pela presença de cilindros celulares. Com apenas 3 critérios, pelo sistema antigo, pode-se taxar o caso como “LES provável”. Para confirmar este diagnóstico seria preciso ter 4 ou mais critérios. Resposta certa: B.

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

CRITÉRIOS CLÍNICOS

Lúpus Cutâneo AGUDO	<i>Rash</i> malar (“asa de borboleta”); lúpus “bolhoso”; variante “necrólise epidérmica tóxica” do lúpus; <i>rash</i> maculopapular; <i>rash</i> de fotossensibilidade OU lúpus cutâneo subagudo.
Lúpus Cutâneo CRÔNICO	Lúpus discoide clássico (localizado - acima do pescoço; difuso - acima e abaixo do pescoço); lúpus hipertrófico (“verrucoso”); lúpus profundo (paniculite = inflamação da gordura subcutânea); lúpus mucoso e outras formas mais raras OU sobreposição entre lúpus discoide e líquen plano.
Alopécia (não fibrótica)	Rarefação difusa e/ou fragilidade dos cabelos, com fios visivelmente quebradiços (na ausência de outras causas).
Úlceras orais ou nasais	Úlcera em palato, boca ou língua OU mucosa nasal, na ausência de outras causas.
Doença Articular	Sinovite em 2 ou mais articulações OU dor em 2 ou mais articulações + rigidez matinal > 30min.
Serosite	Dor pleurítica (dor torácica ventilatório-dependente) por mais de 1 dia, derrame pleural, atrito pleural OU dor torácica tipo “pericardite” (piora ao decúbito dorsal, melhora com a posição genupeitoral) por mais de 1 dia, derrame pericárdico, atrito pericárdico ou sinais eletrocardiográficos de pericardite na ausência de outras causas.
Nefrite	Proteinúria ≥ 500 mg/dia OU cilindros hemáticos.
Manifestações Neurológicas	Crises convulsivas, psicose, mononeurite múltipla, mielite, neuropatia periférica ou craniana OU estado confusional agudo.
Anemia Hemolítica	Documentação laboratorial de anemia hemolítica.
Leucopenia ou Linfopenia	Contagem de leucócitos < 4.000/ml OU contagem de linfócitos < 1.000/ml na ausência de outras causas.
Plaquetopenia	Contagem de plaquetas < 100.000/ml na ausência de outras causas.

CRITÉRIOS IMUNOLÓGICOS

FAN	Anticorpos antinucleares acima dos limites de referência.
Anti-DNAs	Anti-DNA dupla fita acima dos limites de referência (> 2x o LSN se testado pelo método ELISA).
Anti-Sm	Presença de autoanticorpos contra o antígeno nuclear de Smith.
Anticorpos Antifosfolípido	Pelo menos 1 dos seguintes positivo: anticoagulante lúpico, anticardiolipina em altos títulos (IgA, IgG ou IgM), anti-beta-2-glicoproteína 1 (IgA, IgG ou IgM) ou reaginina plasmática rápida falso-positivo.
Hipocomplementemia	C3 baixo, C4 baixo ou CH50 baixo.
Coombs direto positivo	Teste de <i>Coombs</i> direto positivo na ausência de anemia hemolítica.



29 COMENTÁRIO Sabemos que diversas drogas são responsáveis pelo desenvolvimento do lúpus farmacoinduzido – as principais são: hidralazina, procainamida, isoniazida, fenitoína, clorpromazina, D-penicilamina, metildopa, quinidina e alfainterferona. O lúpus farmacoinduzido apresenta-se com manifestações clínicas BRANDAS da doença, isto é, pode afetar a pele, mucosas, articulações e serosas. Raramente acomete rim ou sistema nervoso

central. O FAN é positivo em altos títulos (padrão nuclear homogêneo) e os anticorpos anti-histona são característicos (> 95% dos casos). Não consome complemento e não são encontrados anticorpos anti-DNA dupla hélice. A droga que mais induz lúpus é a procainamida (até 20% dos usuários), porém a responsável pelo maior número de casos na prática médica é a **hidralazina** (por ser a mais utilizada dentre as drogas mais associadas). Resposta correta: A.



30 COMENTÁRIO Temos aqui uma mulher jovem, apresentando quadro cutâneo-articular acompanhado de possível pleurite, que possui indícios laboratoriais de inflamação sistêmica (anemia e VHS elevada) e pesquisa de FAN positiva (título > 1:80), com padrão “homogêneo” na imunofluorescência. Sabemos que o padrão homogêneo do FAN na imunofluorescência indica a existência de autoanticorpos contra histonas, DNA e/ou complexos DNA-histonas. Tanto o anti-RNP (típico da doença mista do tecido conjuntivo) quanto o anti-Sm (o autoanticorpo mais específico do LES, presente em 30% dos casos) produzem um padrão “salpicado” na pesquisa de FAN por imunofluorescência (A e B erradas). Então ficamos na dúvida entre as letras C e D. Por que marcar a letra D? Por um motivo muito simples.

O anti-DNAds (*double-strand*, dupla-fita ou “nativo”) é um marcador associado à nefrite lúpica, coisa que a paciente, evidentemente, não tem (função renal normal, ausência de proteinúria e cilindros celulares no EAS). Logo, a única opção viável é que seu FAN homogêneo seja explicado pela presença do anti-histona! Só uma observação, antes que você faça uma grande confusão na sua cabeça. Todo mundo lembra que o anti-histona é um autoanticorpo característico de LES farmacoinduzido (presente em > 90% dos casos), porém, não podemos perder de vista que ele não é *exclusivo* dessa doença: cerca de 70% dos casos de LES idiopático também possuem anti-histona positivo! Logo, o diagnóstico dessa paciente, dado o seu quadro clínico, muito provavelmente é LES nativo. Resposta certa: D.



31 COMENTÁRIO A rigidez e o “congelamento” dos dedos das mãos são dados importantíssimos para o diagnóstico deste caso! Lembre-se de que o surgimento de fibrose cutânea espontânea, isto é, não desencadeada por trauma ou outra causa evidente, deve sempre nos fazer pensar na possibilidade de esclerodermia (modernamente chamada de esclerose sistêmica progressiva), particularmente quando a fibrose se estende proximalmente às metacarpofalangianas. Pele seca, fria e pálida (e brilhosa) também é achado condizente com tal hipótese diagnóstica. O relato de disfagia grave (que inclusive levou à perda de peso), corrobora nossa impressão diagnóstica na medida em que a ESOFAGOPATIA é um dos comemorativos típicos da forma cutânea limitada de esclerodermia, aquela em que a fibrose predomina nas regiões distais aos cotovelos e joelhos, afetando também as porções acima das clavículas.

A forma mais comum de apresentação da esclerodermia cutânea limitada é a síndrome CREST (Calcinose, Raynaud, Esofagopatia, Esclerodactilia e Telangiectasias), lembrando que não é preciso que todos esses cinco comemorativos estejam presentes ao mesmo tempo para poder firmar este diagnóstico (poderíamos corroborá-lo, por exemplo, solicitando a dosagem sérica do anticentrômero, o autoanticorpo tipicamente associado à síndrome CREST). Pois bem, outros achados interessantes neste caso são a insuficiência renal e a hipertensão arterial grave. Na esclerodermia, tal combinação sugere a existência de “crise renal”, um vasoespasmos generalizado das arteríolas pré-glomerulares que evolui com queda na TFG (IRA) e hipertensão acelerada maligna. O tratamento desta condição é feito com inibidor da ECA (ex.: captopril), devendo ser instituído o quanto antes, com vistas ao salvamento da função renal. Resposta certa: C.



32 COMENTÁRIO O bloqueio cardíaco congênito observado no lúpus neonatal é devido ao efeito cardiotóxico direto dos autoanticorpos maternos anti-Ro (o mais associado a esta complicação) e/ou anti-La que passam para a circulação fetal. Tais anticorpos induzem lesão no nódulo atrioventricular do coração fetal, isto é, o quadro não requer a presença de “malformações cardíacas” (A errada). É interessante que a mãe pode ser portadora dos referidos autoanticorpos e não

apresentar qualquer manifestação clínica associada (inclusive, ela pode ou não ter uma doença reumática definida). Mesmo assim, infelizmente, a mera passagem deles através da barreira hematoplacentária é capaz de causar doença no concepto (B certa e C errada). As lesões cutâneas do lúpus neonatal podem ser transitórias, mas de um modo geral o bloqueio cardíaco não (é preciso implantar marca-passo no recém-nascido). Resposta certa: B.



33 COMENTÁRIO A presença de *xerostomia* (boca seca) e *xeroftalmia* (olho seco), em uma paciente do sexo feminino, é motivo suficiente para nos fazer pensar em *síndrome sicca* ou **síndrome de Sjögren**. Trata-se de uma doença autoimune que pode ser primária (isolada) ou secundária (associada a outras condições reumatológicas), que predomina em mulheres e é marcada pela infiltração linfocítica e lesão de múltiplas glândulas exócrinas (principalmente salivares e lacrimais), podendo cursar também com alterações sorológicas (produção dos autoanticorpos anti-Ro e anti-La) e manifestações extraglandulares (como

artrite, nefrite e pneumonite intersticial, entre outras). As cáries dentárias recorrentes são secundárias à menor secreção de saliva, uma secreção naturalmente rica em fatores protetores da cavidade oral. O *teste de Schirmer* avalia o ritmo de produção lacrimal, consistindo em um índice mais objetivo para a verificação da existência de xeroftalmia verdadeira. O anti-Ro (SSA) é o autoanticorpo mais prevalente na síndrome de Sjögren, sendo encontrado em cerca de 60% dos casos. Já o anti-La (SSB) é menos comum, presente apenas em 40% dos pacientes. Resposta certa: C.



34 COMENTÁRIO O enunciado descreve sinais e sintomas altamente sugestivos de **esclerose sistêmica progressiva**. A paciente possui *esclerodermia* em mãos, membros, face e tronco, fenômeno de Raynaud, hipertensão arterial pulmonar e distúrbio motor no terço distal do esôfago. Tal quadro é compatível com a forma DIFUSA da doença (definida pelo padrão de distribuição da lesão cutânea). Lembre-se de que a HAP é mais frequente na forma limitada (25%), porém, ela pode aparecer também na forma difusa

(5%). Nesta última, o tipo de comprometimento respiratório mais frequente é a doença intersticial pulmonar. Esofagopatia aparece em 90% na forma limitada e em 80% na forma difusa. Pois bem, o FAN é positivo em 90% dos casos em geral, independente da forma clínica da doença. A grande diferença está nos autoanticorpos mais específicos, como anticentrômero (80% na forma limitada e 5% na forma difusa) e anti-Scl-70 ou antitopoisomerase (30% na forma difusa e 10% na forma limitada). Logo, resposta certa: C.



35 COMENTÁRIO Estamos diante de uma mulher de 40 anos que apresenta queixas compatíveis com *xerostomia* (boca seca) e *xeroftalmia* (olho seco). A ardência bucal é consequência de uma mucosite por ressecamento, e a disfagia para sólidos é secundária à hipossalivação. O aumento no número de cáries ocorre porque a saliva (que está em falta na boca dessa paciente) possui fatores de proteção antibacteriana. A clássica sensação de *areia nos olhos* é sinal de uma ceratoconjuntivite, que também pode

ser por “ressecamento” (diminuição do filme lacrimal). Ora, boca seca e olho seco são achados que nos remetem à possibilidade de *síndrome sicca* (Sjögren). Para compor o diagnóstico de Sjögren, podemos solicitar autoanticorpos característicos, como o anti-Ro (o mais sensível) e o anti-La. ANCA é marcador de vasculite necrosante; anti-Jo-1 está presente na polimiosite e anti-Sm é o autoanticorpo mais específico do LES (sendo também um dos menos sensíveis para esta condição). Resposta certa: B.



36 COMENTÁRIO Temos uma paciente que apresenta bem mais que os 4 critérios necessários para o diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), como: eritema malar; nefrite lúpica (proteinúria > 500 mg/24h ou $\geq 3+$ no EAS OU cilindros celulares no sedimento urinário) que é a provável causadora da azotemia e síndrome edemigênica da paciente; úlcera oral; provável síndrome do anticorpo antifosfolípido devido aos abortamentos prévios, provável eclâmpsia na gravidez, lembrando que

a presença de um anticorpo compatível com essa síndrome é critério de LES (por exemplo: anticardiolipina e anticoagulante lúpico); trombocitopenia ($< 100.000/\text{mm}^3$) e serosite. A anemia que conta como critério é a hemolítica, não podemos ainda enquadrar a anemia do paciente como critério; nos critérios do ACR (1997) a artralgia não entra como critério, e sim a artrite não erosiva. Já nos critérios do SLICC (2012) a artralgia pode ser usada como critério diagnóstico. Resposta certa: C.



37 COMENTÁRIO Como deu para perceber, a questão tenta te induzir a um diagnóstico (no caso, errado) de SAAF (Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo). As características do abortamento não foram devidamente elucidadas pelo enunciado, isto é, não sabemos, por exemplo, a idade gestacional em que ele ocorreu. Tal dado seria simplesmente imprescindível, pois, para gestações com menos de 10 semanas, é preciso ter pelo menos 3 abortamentos prévios para se pensar no diagnóstico de SAAF! Mas tudo bem, vamos supor que não se trata de gestação com menos de 10 semanas, e que com uma perda acima de 10 semanas de IG já podemos contabilizar um critério clínico de SAAF. Sabemos que o diagnóstico dessa doença requer pelo menos um critério clínico associado ao critério

laboratorial. Este último, por sua vez, consiste no seguinte: positividade na dosagem de algum “anticorpo antifosfolípideo” em pelo menos duas aferições distintas com intervalo mínimo de 12 semanas entre cada medida. Acontece que a positividade do anticardiolipina - para fins de diagnóstico de SAAF - só é considerada válida quando a reação tem força “moderada ou alta”. Logo, o caso apresentado, a princípio, não pode receber um diagnóstico de SAAF! Assim, a princípio nenhuma medida específica para essa doença deverá ser tomada na próxima gestação (só pra relembrar: dependendo do caso, portadoras de SAAF podem receber anticoagulação durante a gestação ou apenas AAS profilático - imunossupressores não são usados no tratamento crônico da SAAF). Resposta certa: A.



38 COMENTÁRIO O termo *Pneumonia Intersticial Usual* (UIP) se refere a um padrão histopatológico pulmonar específico (presença, numa mesma amostra, de alterações compatíveis com todas as fases evolutivas da agressão intersticial pulmonar, isto é, edema inflamatório, necrose e substituição por tecido fibrótico “faveolar”). Vale ressaltar que tal padrão caracteriza a Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), apesar de também poder aparecer nos quadros de AR com acometimento pulmonar. Antes de biopsiar o pulmão de um paciente, é extremamente útil realizar um método de imagem, de preferência a TC de Alta Resolução (TCAR). Tal medida ajuda a selecionar a melhor área a ser biopsiada, isto é, aquela onde o rendimento diagnóstico provavelmente será maior. Não é obrigatório tentar previamente uma biópsia transbrônquica antes de partir para a biópsia pulmonar a céu aberto! Este

último é considerado o método “padrão-ouro” no diagnóstico das pneumopatias intersticiais e, em muitos casos, pode ser selecionado como primeira abordagem, principalmente naqueles casos em que os exames de imagem sugerem a possibilidade de baixo rendimento diagnóstico com outras formas de abordagem (ex.: regiões alteradas que seriam de difícil acesso pela broncofibroscopia ou pela punção transtorácica). Enfim, a ocorrência de disfagia inexplicada num paciente que está sendo investigado para pneumopatia intersticial sugere a possibilidade de **esclerose sistêmica progressiva**, no caso, esclerose sistêmica “cutânea limitada” (síndrome CREST). A doença intersticial pulmonar é mais característica da forma cutânea difusa de esclerose sistêmica (presente em até 70% dos casos), no entanto, também pode aparecer na forma cutânea limitada (35%). Resposta certa: C.

**35 QUESTÃO**

GABARITO OFICIAL: *Nefropatia lúpica grau IV – Proliferativa Difusa.*

GABARITO: *DEFERIDO PARCIALMENTE – AMPLIAÇÃO DE GABARITO. Nefropatia lúpica grau IV (tipo IV ou IV) – Proliferativa Difusa.*

39 COMENTÁRIO Ninguém tem dúvida que esta paciente é portadora de **Lúpus Eritematoso Sistêmico** (LES), correto? Mulher jovem, negra, apresentando fotossensibilidade cutânea, lesões de lúpus discoide em fase crônica e injúria renal com sedimento urinário “ativo” (proteinúria, hematúria e cilindrúria), são elementos que, em conjunto, configuram nada menos que um quadro clássico dessa doença multissistêmica. Pois bem, sabemos que os rins representam um dos principais “órgãos-alvo” do LES, e a maioria dos pacientes faz lesão renal GRAVE, sendo o tipo de nefrite lúpica

mais comum justamente a **nefrite proliferativa difusa** (classe IV). O fato é que mesmo sem fazer uma biópsia renal nessa paciente podemos inferir que este deve ser seu diagnóstico histopatológico, pelo seguinte motivo: trata-se de uma IRA grave (com azotemia, isto é, perda de função renal) acompanhada por uma síndrome clínica que mescla elementos de síndrome nefrítica e nefrótica. Somente a glomerulopatia “classe IV” é capaz de provocar uma lesão inflamatória aguda tão grave. O tratamento deve ser a indução da remissão com imunossupressão agressiva (glicocorticoide + ciclofosfamida).



40 COMENTÁRIO Indivíduos que apresentam *fenômeno de Raynaud* recorrente devem ser divididos em dois grandes grupos: (1) aqueles que NÃO possuem uma doença do tecido conjuntivo e (2) aqueles que possuem uma doença do tecido conjuntivo. O primeiro grupo, por definição, é portador da chamada **doença de Raynaud**, representando mais de 50% dos casos na prática médica (A e D erradas). Já o segundo grupo, na maioria das vezes, é portador de alguma colagenose, como o lúpus eritematoso sistêmico, a esclerodermia ou a doença mista do tecido conjuntivo. Vale destacar que a condição autoimune mais associada ao

fenômeno de Raynaud secundário é a *esclerodermia*, em que mais de 90% dos pacientes apresentam tal alteração clínica. Seja na doença de Raynaud ou nas condições que cursam com fenômeno de Raynaud secundário, o evento clínico pode ser desencadeado – tanto em homens quanto em mulheres – pela exposição ao estresse emocional (C certa) ou a diversas formas de estresse físico (mecânico, térmico e elétrico) como nos trabalhadores que lidam com frio, britadeiras, serrotes, pianistas ou que estejam expostos à possibilidade de choques elétricos (o fenômeno pode suceder um choque elétrico nas mãos - B errada). Resposta certa: C.



41 COMENTÁRIO Questão difícil. O acometimento tanto do sistema nervoso central quanto do sistema nervoso periférico muitas vezes domina o quadro clínico do LES. A forma mais frequente de acometimento do SNC nessa doença é representada por um quadro de *disfunção cognitiva*, com distúrbio de memória e julgamento. Outra condição muitas vezes encontrada é a *meningite asséptica*, que curiosamente pode ser desencadeada pelo uso de AINEs. *Convulsão* também pode ocorrer (representando, inclusive, um critério neurológico clássico para o diagnóstico de LES) e deve ser abordada com drogas anticonvulsivantes convencionais + imunossupressão. Outra queixa neurológica típica do lúpus em atividade é a *cefaleia*, não raro incapacitante. *Polineuropatia periférica* é observada em 10% a 15% dos pacientes, sendo causada pela vasculopatia das peque-

nas artérias que suprem os nervos (os *vasa nervorum*). A *psicose* é um distúrbio neuropsiquiátrico clássico, porém, pouco frequente na prática (vale lembrar que ela está associada à positividade para o autoanticorpo anti-P). Agora, quadros de *mielite transversa* no LES costumam se manifestar como *paraparesia* isolada (isto é, presença de “nível sensitivo” sem “nível motor”). A mielite transversa, por si só, já é uma manifestação neurológica rara no LES. A paraplegia súbita seria uma apresentação extrema e ainda mais rara da mielite transversa, logo, trata-se de uma queixa muito pouco esperada no contexto do LES. Por este motivo, se o paciente apresentar tal manifestação, temos que considerar que outras etiologias alternativas são mais prováveis, devendo-se descartar as demais possibilidades antes de atribuir o quadro ao lúpus. Resposta certa: C.



42 COMENTÁRIO A paciente possui 21 anos e foi admitida com edema, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia e proteinúria > 3,5 g/24h, ou seja, é um caso de síndrome nefrótica. Bom, além de síndrome nefrótica, possui eritema malar, fotossensibilidade e sintomas articulares. A nefropatia é por LÚPUS, DM ou NEOPLASIA? Sim, estamos diante de uma provável nefrite lúpica. A presença de proteinúria

nefrótica associada à discreta hematúria e insuficiência renal de evolução lenta e pouco expressiva, sem hipertensão arterial (e, por conseguinte, sem franca “nefrite”) nos faz pensar na nefropatia lúpica classe V (membranosa), cujo tratamento é feito preferencialmente com glicocorticoide em monoterapia (a associação de imunossupressores é reservada para pacientes refratários). Alternativa C correta.

**31 QUESTÃO**

GABARITO OFICIAL: *Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).*

ACRÉSCIMO DE GABARITO: *Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) OU lúpus farmacoinduzido OU lúpus-like.*

43 COMENTÁRIO FAN positivo, anemia com LDH aumentada e hiperbilirrubinemia indireta (provável anemia hemolítica), proteinúria > 500 mg/dia e *rash* eritematoso em face (provável *rash* malar, representativo de “lúpus cutâneo agudo”) são parâmetros que permitem um diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico de acordo com os critérios de classificação adotados na atualidade (critérios do SLICC, de 2012), bem como pelo antigo sistema de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR 1997)! Lembre-se de que nos critérios antigos a artralgia não é critério de LES, apenas artrite (tipicamente “não erosiva”) é (artrite = sinovite = derrame articular + rigidez matinal > 30min); entretanto, segundo os critérios do SLICC, artralgia também pode contar como critério diagnóstico. Pois bem, o diagnóstico, portanto, é de LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO! Perceba que nossa paciente apresenta nítida lesão renal, mas não possui o autoanticorpo anti-DNA dupla hélice (também chamado de anti-DNA nativo). Sabemos que este marcador sorológico específico do LES se associa fortemente com nefrite, existindo, inclusive, correlação direta entre seus níveis séricos e o grau de atividade da doença renal lúpica! No entanto, existe uma importante exceção a essa regra, uma forma especial de nefrite lúpica onde o anti-DNA nativo PODE SER NEGATIVO

e ainda assim o diagnóstico ser lúpus: estamos falando da NEFRITE LÚPICA CLASSE V (membranosa), que inclusive se manifesta caracteristicamente com proteinúria “maciça” (> 3,5 g/dia), podendo cursar com síndrome nefrótica! O anti-histona é o autoanticorpo classicamente associado ao “lúpus farmacoinduzido” (presente em 95% dos casos), porém, não vamos nos esquecer que ele também costuma ser positivo no portador de LES “idiopático”, não farmacoinduzido (presente em 70% dos casos, ou seja, NA MAIORIA dos pacientes)! A banca inicialmente havia definido “lúpus eritematoso sistêmico” como único gabarito, contudo, resolveu posteriormente ampliar o gabarito oficial, aceitando também “lúpus farmacoinduzido” como resposta para essa questão. A justificativa seria o uso de hidralazina (principal droga associada ao LES farmacoinduzido na prática médica) e a positividade do anti-histona associada à negatividade do anti-DNA nativo (combinação de achados característica do LES farmacoinduzido). No entanto, sabemos que a presença de lesão renal FALA CONTRA o diagnóstico de LES farmacoinduzido. Para todos os fins práticos tal achado não é esperado, o que torna o diagnóstico de LES “idiopático” estatisticamente MUITO mais provável. Gabarito UNIFESP: “LES” ou “LES farmacoinduzido”. Gabarito MEDGRUPO: apenas “LES”.



44 COMENTÁRIO Essa foi maldade. Os novos critérios de classificação do LES propostos pelo SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) em AGOSTO DE 2012, os quais - por motivos óbvios - ainda não haviam sequer sido citados pelos livros de referência em Clínica Médica na época do concurso, *simplesmente não deveriam ter sido cobrados nas provas de residência de 2012*. Muitos candidatos, inclusive, não faziam a menor ideia do que essa questão estava falando (claro, na reta final do ano de preparação está todo mundo focado na resolução das provas de residência dos anos anteriores). Mas a UFES foi lá e tomou a liberdade de cobrar um conceito “quentíssimo”, por assim dizer. Bem, seja como for, vale ressaltar que, a grande motivação para o desenvolvimento dos novos critérios de classificação do LES foi o fato de que os critérios tradicionais (propostos pelo ACR em 1997) sabidamente não permitiam o reconhecimento formal da doença em certos casos particulares onde outro diagnóstico não era possível (ex.: mulher jovem com nefrite lúpica demonstrada em biópsia + FAN positivo, mas sem critérios adicionais suficientes para firmar um diagnóstico

de LES). O sistema do ACR (1997) exige 4 de 11 critérios positivos para a confirmação de LES (com apenas 3 de 11 critérios, independente de quais critérios sejam, tem-se apenas um “LES provável”). Já o novo sistema do SLICC (2012) permite o diagnóstico formal de LES nas seguintes situações: (1) 4 ou mais dos 17 critérios positivos, sendo pelo menos 1 critério “clínico” e pelo menos 1 critério “laboratorial/imunológico” OU (2) basta apresentar algum padrão característico de nefrite lúpica na biópsia renal com FAN e/ou anti-DNA dupla-fita positivo. Mas esta não é a única diferença entre os dois sistemas. O próprio rol de critérios que devem ser valorizados (isto é, as manifestações características da doença que se presentes agregam valor preditivo positivo) foi ampliado no novo sistema do SLICC! Observe as tabelas a seguir. Como se pode perceber, as manifestações neurológicas que contam para o diagnóstico de LES não se restringem mais à presença de “convulsão” ou “psicose”. Agora, além dessas duas também podemos ter neuropatia periférica ou craniana, mononeurite múltipla, mielite e/ou estado confusional agudo. Logo, dentre as alternativas propostas, resposta certa: letra B.

2/2019

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

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



45 COMENTÁRIO O tratamento da nefrite lúpica classe IV (proliferativa difusa), a forma mais grave e também mais comum dentre todas as lesões renais do lúpus, exige medidas agressivas na tentativa de se evitar o desenvolvimento de “rins terminais”. A base terapêutica é a associação de corticoide + imunossuppressores. A terapia de *indução* refere-se ao tratamento inicial utilizado para obter uma resposta rápida, seguida pela terapia de *manutenção*, objetivando reduzir a frequência de recidiva com a menor toxicidade possível. A terapia imunossupressora de indução recomendada é a **ciclofosfamida** IV, geralmente em pulsos mensais, ou o **micofenolato de**

mofetila, via oral, em doses diárias, associados à corticoterapia, geralmente em pulsoterapia antes do início do corticoide oral. Estudos comparando a ciclofosfamida e o micofenolato de mofetila não mostraram superioridade de um sobre outro, porém o micofenolato parece ser mais eficaz em pacientes negros ou latinos, e é preferencial em mulheres em idade fértil, pois a ciclofosfamida causa toxicidade gonadal (risco de infertilidade). As drogas de escolha na terapia de manutenção são o micofenolato de mofetila (geralmente a droga preferencial) ou a azatioprina, em associação ao glicocorticoide na menor dose possível. Resposta: C.



46 COMENTÁRIO Pacientes com LES com quadro clínico caracterizado exclusivamente por manifestações cutâneo-articulares podem ser tratados apenas com antimaláricos (hidroxicloroquina 400 mg/dia ou cloroquina 250 mg/dia), sendo observadas taxas de

remissão superiores a 80%. A maior preocupação com o uso dessas drogas deve ser em relação à toxicidade oftalmológica (retinopatia), o que exige exame oftalmológico inicial e anual a partir do início do uso. Alternativa A correta.



47 COMENTÁRIO Os sinais e sintomas descritos sugerem o diagnóstico de *lúpus eritematoso sistêmico*, veja: paciente jovem do sexo feminino apresentando artrite, *rash* cutâneo (no caso, um *rash* “bolhoso”, que pode acontecer no LES), fotossensibilidade e indícios compatíveis com a hipótese de glomerulonefrite aguda (anasarca e HAS). Pensando nesta última possibilidade (lesão glomerular aguda, isto é, glomerulonefrite lúpica), temos que documentar a existência de hematúria, piúria e cilindúria no sedimento urinário (sedimento “sujo”, “nefrítico” ou “in-

flamatório”), além de quantificar a quantidade de proteínas excretadas - avaliação formal da proteinúria, primeiro com o exame semiquantitativo do EAS (*dipstick*) e depois com dosagem direta da proteinúria de 24h ou mesmo o *spot* urinário (relação proteína/creatinina em amostra isolada de urina). De todas as opções de resposta, a única que é compatível com nefrite lúpica em atividade é a letra D, pois conjuga hematúria, piúria e proteinúria francas com a presença de cilindros celulares no sedimento urinário. Resposta certa: D.



48 COMENTÁRIO O *fenômeno de Raynaud* abre o quadro clínico de quase todos os pacientes com esclerose sistêmica (ainda chamada por alguns de “esclerodermia”), sendo, por conseguinte, a manifestação mais comum dessa doença. Tal fenômeno consiste no vasoespasma das artérias e arteríolas digitais, causan-

do palidez, posteriormente cianose, que é sucedida por vasodilatação de rebote. Todas as demais condições citadas TAMBÉM podem apresentar fenômeno de Raynaud, porém, com frequência significativamente inferior à da esclerose sistêmica (que, como vimos, beira os 100%). Resposta certa: C.



49 COMENTÁRIO A artrite do LES é tipicamente não erosiva (quer dizer, o RX mostra ausência de erosões ósseas). No entanto, cerca de 10% dos portadores de artrite lúpica apresentam deformidades articulares importantes. Sabemos que tais doentes geralmente têm a clássica “artrite ou artropatia de Jaccoud”, em que as deformidades são “redutíveis” (isto é, consegue-se normalizar o alinhamento articular com os movimentos), pois são devidas apenas a um processo de subluxação articular secundária à *frouxidão generalizada dos ligamentos e demais tecidos periarticulares*, na ausência de franco processo destrutivo/erosivo (tal como acontece na artrite reumatoide). De fato, o LES é a colagenose mais associada a este problema. Resposta certa: C.



50 COMENTÁRIO Os principais anticorpos miosite-específicos são:

- Anti-Jo-1: associado à doença pulmonar intersticial, à artrite e fenômeno de Raynaud;
- Anti-Mi-2: observado na dermatomiosite de início agudo;

– Anti-SRP: doença de início agudo, envolvimento cardíaco e fraqueza importante;

– Anti-PI-7 e anti-PI-12: polimiosite com doença intersticial pulmonar.

Logo, resposta certa: C.



51 COMENTÁRIO Conceito clássico! Na esclerose sistêmica os rins são acometidos por um processo de endarterite obliterativa das arteríolas pré-glomerulares. Com a progressão dessa lesão, chega um determinado ponto em que múltiplos glomérulos se tornam isquêmicos, ocorrendo uma hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, cuja consequência clínica é a chamada “crise renal esclerodérmica” (IRA + HAS acelerada-maligna). O tratamento de escolha frente a

esta situação é a inibição do SRAA, de preferência com inibidores da ECA, como o captopril. Este último, vale dizer, foi amplamente estudado, e existem estudos que confirmam seu enorme benefício na crise renal esclerodérmica, “salvando” os rins e a vida da maioria dos pacientes (antes da introdução dos IECA na prática médica a maioria dos portadores de crise renal esclerodérmica morria em questão de poucos meses - agora, a maioria sobrevive)! Resposta certa: A.



52 COMENTÁRIO Nossa paciente é lúpica e apresenta proteinúria subnefrótica, porém, > 1 grama por dia, e creatinina discretamente elevada (não sabemos o seu peso nem idade para estimar o ClCr). Assim, pode ser portadora de nefrite lúpica focal (classe III, fazendo parte de cerca de 25% dos portadores dessa condição que apresenta elevação de creatinina) ou nefrite lúpica difusa em fase inicial (classe IV, associada à hipertensão arterial, insuficiência renal progressiva e mau prognóstico). Embora outros fatores pudessem ser analisados para ajudar nessa diferenciação

(complemento, anti-DNA), diante de um caso que levante a suspeita de nefrite lúpica classe IV, o melhor procedimento a se tomar é a BIÓPSIA RENAL, que poderá classificar com exatidão a classe da nefrite, e, conseqüentemente, ajudar na definição do tratamento (corticoide na classe III, corticoide com imunossupressor na classe IV). Vale lembrar que os pacientes com nefrite lúpica classe IV, se não forem tratados com imunossupressores, acabam evoluindo para rins em estágio terminal dentro de poucos anos. Dessa forma, a melhor resposta é, realmente, a opção D.



53 COMENTÁRIO Telangiectasias e calcinose não são manifestações clínicas especificamente associadas ao mieloma múltiplo, *Peutz-Jeghers* ou linfoma. Vale lembrar que, na *síndrome de Peutz-Jeghers* (uma forma hereditária de polipose intestinal hamartomatosa), observam-se manchas melanóticas em mucosas, e não telangiectasias. Pois bem, o mesmo não pode ser dito com relação à síndrome CREST (acrônimo para

Calcinose, Raynaud, Esofagopatia, Esclerodactilia e Telangiectasia), uma das principais apresentações da forma “cutânea limitada” de esclerose sistêmica (esclerodermia). Vale lembrar que portadores de esclerose sistêmica podem desenvolver, com o passar do tempo, outras condições autoimunes, como hipotireoidismo, doença pulmonar intersticial e cirrose biliar primária. Resposta certa: A.



54 COMENTÁRIO A famosa síndrome CREST representa a forma mais comum de apresentação do padrão “cutâneo limitado” de esclerose sistêmica. A maioria dos portadores desta condição se apresenta com os sinais e sintomas de tal síndrome (afirmativa I correta). O autoanticorpo anticentrômero aparece em 5% dos pacientes que têm a forma cutânea difusa e em 80% daqueles com a forma cutânea limitada (afirmativa II incorreta). A fasciíte

eosinofílica (síndrome de Shulman) é uma condição de etiologia desconhecida que leva à formação de aderências entre a pele e as fáscias subjacentes, afetando extremidades e a face, o que gera alterações clínicas que podem ser confundidas com as da esclerose sistêmica. Por tal motivo, a fasciíte eosinofílica é um diagnóstico diferencial clássico da esclerodermia (afirmativa III correta). Então, gabarito letra: D.



55 COMENTÁRIO O termo *ergotismo* se refere à síndrome clínica da intoxicação por derivados do *ergot*, um alcaloide natural sintetizado pelo fungo *Claviceps purpurea* (esporão do centeio) que pode contaminar o centeio e outros cereais. Pelas suas propriedades vasoconstritoras, alguns derivados do *ergot* são utilizados no tratamento da enxaqueca (causando vasoconstrição cerebral), mas o alcaloide natural responsável pela síndrome do ergotismo também atua no SNC, produzindo depressão, confusão mental e síncope (por um súbito, intenso e prolongado vasoespasma cerebral), além de bradicardia, hipertensão arterial e cianose periférica dolorosa e acentuada. Logo, o quadro clínico da paciente é muito menos “florido” do que se esperaria num caso de ergotismo. **Acrocianose** é um termo meramente semiológico, que indica a presença de cianose nas extremidades. O quadro descrito no enunciado cursa com períodos de acrocianose, porém também há outras alterações que não se restringem a este achado (palidez e rubor). No **livido reticular** espera-se um padrão escamoteado da pele envolvendo toda a extensão dos membros (geralmente inferiores), com presença de máculas pálidas intercaladas com máculas hiperemiadas. Na **eritromelalgia** o paciente apresenta alterações de cor nas extremidades,

como rubor, palidez ou cianose, mas sem a típica sucessão de cores como se observa no quadro descrito pelo enunciado. Trata-se de uma alteração intensamente dolorosa, com o paciente se queixando de uma profunda e insuportável queimação local. Além disso, é comum a queixa de parestesia persistente, refletindo o mecanismo fisiopatológico de formação de trombos na microcirculação. A eritromelalgia é uma manifestação típica da policitemia *vera*, podendo aparecer também na trombocitemia essencial (duas síndromes mielodisplásicas que representam importantes causas de trombofilia adquirida). Enfim, a clássica tríade de palidez, cianose e rubor das extremidades, de ocorrência episódica, define o chamado **fenômeno de Raynaud**, uma alteração clínica secundária à hiper-reatividade vascular (ex.: desencadeado por exposição ao frio, estresse emocional, choque elétrico, vibração entre outros agentes). Diversas doenças podem produzir este fenômeno (ex.: esclerodermia e LES), mas, na maioria das vezes, o fenômeno de Raynaud aparece de forma isolada, ao que se denomina “doença de Raynaud”. Quando grave, pode gerar isquemia dos dedos, o que pode culminar na formação de infartos isquêmicos das polpas digitais (parte mais distal da microcirculação da extremidade). Resposta certa: E.



56 COMENTÁRIO Na imagem podemos observar um espessamento da pele digital (com perda das dobras cutâneas), que se mostra mais brilhosa e acarreta limitação na extensão dos dedos, mantendo-os com um leve grau de flexão. Esse quadro é compatível com a esclerodactilia (LETRA A), que ao pé da letra significa “dedos duros”, e é uma manifestação clínica típica da esclerose sistêmica, principalmente da forma cutânea limitada (síndrome CREST). A esclerodactilia ocorre devido à hiperprodução de colágeno nesta doença, com fibrose cutânea e consequente espessamento e enrijecimento da pele dos dedos das mãos ou dos pés. As pregas cutâneas sobre as articulações desaparecem, limitando a extensão, além de causar queda de pelos e redução da sudorese por destruição das glândulas sudoríparas. Apesar de espessada, a pele é frágil, podendo surgir úlceras cutâneas nas pontas dos dedos e sobre as articulações interfalangianas. A esclerose sistêmica é mais comum em mulheres com idade entre 30 e 50 anos, assim como a paciente da questão, e a presen-

ça de alteração da cor dos dedos com o frio é compatível com a presença de *fenômeno de Raynaud*, que tem como colagenose mais frequentemente associada justamente a esclerose sistêmica. A quiroartropatia é uma alteração dos dedos das mãos semelhantes à esclerodactilia, com espessamento cutâneo no dorso digital e flexão mantida, porém é uma manifestação característica de pacientes diabéticos de longa data (C incorreta). O eritema pérmio é uma condição inflamatória da pele que ocorre após exposição ao frio e se manifesta com lesões eritemato-violáceas, pruriginosas e dolorosas nas extremidades, podendo ser uma manifestação cutânea do lúpus (B incorreta). As pápulas de Gottron são lesões eritematosas, descamativas, que ocorrem nas regiões extensoras dos dedos das mãos, sobretudo nas articulações metacarpofalangianas e interfalangianas proximais, características da dermatomiosite (D incorreta). Já os nódulos reumatóides são típicos da febre reumática, nas superfícies extensoras e regiões periarticulares (E incorreta). Resposta: A.



57 COMENTÁRIO O fenômeno de Raynaud é caracterizado pela ocorrência sucessiva de palidez, cianose e rubor nas extremidades. Trata-se de um fenômeno de hiper-reatividade vascular, que pode ser desencadeado após exposição a diversos agentes “estressores”, por exemplo: frio, choque elétrico, vibração e estresse emocional. Várias doenças podem cursar com hiper-reatividade vascular e fenômeno de Raynaud, como a escler-

odermia e o LES, mas ele também pode aparecer de maneira isolada, configurando a chamada “doença de Raynaud”. A palidez indica o momento de vasoconstrição intensa, e a cianose reflete o baixo fluxo sanguíneo distal, em que ocorre uma elevada extração tecidual de O_2 que promove aumento nos níveis de desoxi-hemoglobina. O rubor é consequência da vasodilatação de “rebote”. Resposta certa: D.



58 COMENTÁRIO Vejamos cada caso na sequência. (1) mulher jovem com história de abortamentos de repetição (“morbidade gestacional”) deve ter como possibilidade diagnóstica a ser lembrada a *Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo* (SAAF). Os autoanticorpos que aparecem na SAAF são: anticardiolipina, anticoagulante lúpico e anti-beta-2-glicoproteína-1; (2) fenômeno de Raynaud de longa duração, isto é, que antecede em anos ou décadas as demais manifestações da doença, presente em uma mulher de meia-idade que a capilaroscopia periungueal apresenta padrão esclerodérmico, suscita como provável diagnóstico a *esclerose sistêmica* (esclerodermia) forma cutânea limitada, uma condição tipicamente associada ao autoanticorpo anticentrômero. A título de curiosidade, vale dizer que a *capilaroscopia periungueal* é um exame simples e não invasivo que utiliza um instrumento óptico especial chamado lupa estereomicroscópica para visualizar o padrão microvascular das dobras de pele na região adjacente à matriz ungueal. Nesta topografia, pode-se observar, de maneira direta, o estado do plexo venoso

subpapilar e dos capilares das papilas dérmicas. Na esclerodermia, mais de 90% dos indivíduos apresenta rarefação, dilatação e tortuosidade desses vasos, em um padrão denominado SD; (3) recém-nato com fotossensibilidade periocular e bradicardia (por provável bloqueio atrioventricular) corresponde ao quadro clássico do *lúpus neonatal*, uma condição associada à presença do autoanticorpo anti-Ro no sangue materno (tendo a mãe uma doença autoimune ou não); (4) mulher jovem na menacme com *rash malar* (lesão em “asa de borboleta”), hipertensão arterial e edema, muito provavelmente é uma paciente com um quadro de *lúpus eritematoso sistêmico* complicado pela ocorrência de nefrite lúpica proliferativa e (5) paciente do sexo feminino em que diversas manifestações clínicas associadas a diferentes doenças reumatológicas aparecem de forma concomitante é uma paciente que provavelmente apresenta uma síndrome de sobreposição, o que classicamente é denominado de *doença mista do tecido conjuntivo*. O autoanticorpo característico desta condição é o anti-RNP. Resposta certa: B.



59 COMENTÁRIO TVP de repetição (fenômenos trombóticos), múltiplos abortamentos no primeiro trimestre com fetos normais (morbidade gestacional) e PTT alargado (evidência laboratorial de um distúrbio da coagulação), em uma paciente jovem do sexo feminino (grupo de maior risco para as doenças autoimunes), representam em conjunto nada menos que o protótipo da *Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo* (SAAF), uma das mais frequentes trombofilias adquiridas. Lembre-se de que para confirmar este diagnóstico é preciso demonstrar, além de fenômenos trombóticos e/ou morbidade gestacional, a existência dos anticorpos antifosfolípeos propriamente ditos (anticardiolipina, anticoagulante lúpico — que justifica este “artefato laboratorial” do PTT alargado — e anti-beta-2-glicoproteína-1). Tais anticorpos devem ser

positivos em 2 ocasiões distintas com pelo menos 12 semanas de intervalo entre cada dosagem. Pois bem, qual é a lesão cutânea típica da SAAF? Como a SAAF não é uma vasculite (isto é, não ocorre agressão inflamatória primariamente direcionada contra a parede do vaso), não podemos esperar a ocorrência das alternativas A, C ou D. O que boa parte dos portadores de SAAF apresenta é o famoso *livedo reticular*, que nada mais é do que uma alteração de coloração da pele (geralmente nas extremidades), onde um aspecto “marmóreo” ou “chamuscado” se instala, sendo justificado pela presença de pequenas arteríolas dérmicas intensamente vasoconstritoras ou trombosadas, lado a lado com arteríolas dérmicas dilatadas (dilatação compensatória à isquemia adjacente). Resposta certa: B.



60 COMENTÁRIO Apesar do risco gestacional imputado pela presença de LES (aumento na incidência de complicações materno-fetais), não podemos afirmar que a gravidez esteja absolutamente contraindicada em portadoras dessa doença. As lúpicas têm fertilidade, de um modo geral

preservada, e o efeito da gravidez sobre a atividade clínica da doença é variável, podendo haver exacerbação especialmente durante o puerpério. Quanto maior o período de remissão do LES antes da concepção, melhor tende a ser o prognóstico tanto para a mãe quanto para o feto. Resposta certa: B.



61 COMENTÁRIO A combinação de *poliartralgia + fenômeno de Raynaud* numa paciente *jovem do sexo feminino* deve levar à suspeição de uma doença do colágeno. Como rastreamento laboratorial para esta possibilidade foi solicitado o teste **anti-ENA** (antiantígenos nucleares extraíveis), um exame que sugere a presença, no soro da paciente, de um ou mais dos seguintes autoanticorpos: **anti-Ro/SSA**, **anti-La/SSB**, **anti-RNP**, **anti-Sm**, **anti-Scl-70** e/ou **anti-Jo-1**. Vale lembrar que a positividade do anti-ENA, geralmente, se acompanha de positividade do FAN (Fator Antinuclear) de padrão “salpicado”. Para nos aproximarmos ainda mais de um diagnóstico específico, vale solicitar, individualmente, o anticorpo ou anticorpos que mais provavelmente serão encontrados em cada caso de acordo com as características clínicas analisadas. Vamos nos focar então na natureza dos sintomas apresentados e correlacioná-los com as diferentes possibilidades diagnósticas. A positividade para anti-Ro e anti-La de maneira simultânea é sugestiva de *síndrome de Sjögren*. Nesta condição, a queixa principal costuma ser a “síndrome seca” (xerostomia + xeroftalmia), em geral, numa mulher de meia-idade. Logo, a letra E representa uma hipótese pouco provável para o caso. A presença do anti-DNA não justifica a positividade do anti-ENA, logo, as letras C e D não poderiam ser marcadas. Poliartralgia é uma queixa inespecífica que se correlaciona a várias doenças autoimunes, incluindo o lúpus eritematoso sistêmico, que como todos sabem, é uma das principais colagenoses em pacientes jovens do sexo feminino (portanto, sempre uma hipótese a ser considerada). Um dos autoanticorpos mais específicos do LES (presente, contudo, em apenas 30% dos casos, mas que justifica a positividade do anti-ENA) é o **Anti-Sm**. Logo, seria interessante solicitá-lo, pensando na possibilidade de LES. Já o fenômeno de Raynaud, apesar de também poder aparecer em várias doenças reumatológicas (incluindo o LES), é uma alteração mais

característica da esclerose sistêmica. Deveríamos solicitar então o *anti-Scl-70* (antitopoisomerase I), que nem foi citado nas alternativas? Pense. Existem duas formas clínicas principais de apresentação da esclerose sistêmica: (1) cutânea limitada, associada ao autoanticorpo anticentrômero e (2) cutânea difusa, associada ao anti-Scl-70. Na primeira, o fenômeno de Raynaud precede em meses ou anos o surgimento de alterações cutâneas, ao passo que, na segunda, o fenômeno de Raynaud geralmente aparece ao mesmo tempo em que as alterações cutâneas. Os autoanticorpos da esclerose sistêmica são **MUTUAMENTE EXCLUSIVOS**, isto é, o paciente tem um ou o outro. Ora, se o diagnóstico para esta paciente for esclerose sistêmica, é mais provável que ela tenha a forma cutânea limitada da doença (associada ao anticentrômero, um marcador sorológico que **NÃO** justifica a positividade do anti-ENA). O anti-Scl-70, como já dissemos, é mais característico da forma **CUTÂNEA DIFUSA** de esclerose sistêmica, um tipo de apresentação da doença em que o fenômeno de Raynaud já vem acompanhado de alterações cutâneas desde o início do quadro. Assim, é pouco provável que o diagnóstico para esta paciente seja esclerose sistêmica forma cutânea difusa e, por este motivo, a solicitação do anti-Scl-70 não será custo-eficaz. Num paciente que apresenta manifestações sugestivas de esclerose sistêmica, como o fenômeno de Raynaud, mas que também apresenta alterações igualmente compatíveis com outras doenças autoimunes, como poliartralgia, temos sempre que considerar a possibilidade de uma **síndrome de sobreposição** (*Overlap Syndrome*), que também é chamada de Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC). Nesta patologia, manifestações clínicas características de múltiplas doenças autoimunes aparecem ao mesmo tempo, sobrepondo-se num mesmo paciente. O autoanticorpo esperado na DMTC é o **anti-RNP**, que justifica um anti-ENA positivo! Logo, melhor resposta: B.



62 COMENTÁRIO O diagnóstico de síndrome do anticorpo antifosfolípido pode ser confirmado pela presença de manifestações clínicas características (trombozes espontâneas recorrentes e/ou “morbidade gestacional”, como abortos repetitivos) associadas à demonstração dos autoanticorpos esperados nessa doença, como o anticoagulante lúpico, o anticardiolipina e/ou o anti-beta-2-glicoproteína-1.

Lembre-se de que para satisfazer o critério laboratorial (isto é, positividade dos referidos autoanticorpos) é preciso que sua pesquisa seja positiva em 2 ocasiões distintas com pelo menos 12 semanas de intervalo entre cada dosagem. Plaquetopenia e livedo reticular são duas alterações igualmente frequentes na SAAF, porém, não fazem parte dos critérios formais de diagnóstico! Resposta certa: E.



63 COMENTÁRIO Quase 100% dos portadores de esclerose sistêmica se queixam da ocorrência do **fenômeno de Raynaud**. Vale lembrar que, na forma cutânea limitada da doença o fenômeno precede as demais manifestações clínicas em meses ou anos, e na forma

cutânea difusa o fenômeno, geralmente, aparece junto com o acometimento cutâneo, podendo aparecer também logo antes ou logo depois (dentro do primeiro ano de doença), o que é útil para diferenciar entre as duas formas. Resposta certa: C.



64 COMENTÁRIO Aumento de parótidas, de forma crônica ou recorrente, associado, com o passar do tempo, a sintomas como xerostomia e xeroftalmia (a famosa “síndrome seca”) são alterações bastante sugestivas do diagnóstico de Síndrome de Sjögren, uma condição de natureza autoimune em que ocorre infiltração linfocítica das glândulas exócrinas do corpo, mas que pode acometer também diversos outros órgãos e tecidos (ex.: pulmões, rins, SNC e articulações). A história familiar

de doença autoimune reforça tal hipótese, bem como o fato de o paciente ser do sexo feminino (assim como em outras condições reumatológicas, a síndrome de Sjögren predomina em mulheres). Vale lembrar que ela pode ser PRIMÁRIA (não associada a nenhuma outra doença) ou SECUNDÁRIA (associada a outras doenças autoimunes no mesmo paciente). A forma com maior probabilidade de apresentar manifestações extraglandulares é a primária. Resposta certa: B.



65 COMENTÁRIO Além de queixas clínicas gerais (ex.: cefaleia e fadiga) alguns marcadores de laboratório também são úteis para acompanhar o grau de atividade inflamatória do LES, permitindo, por exemplo, a detecção precoce de recidiva num paciente que vinha bem controlado com medicação. A Velocidade de Hemossedimentação (VHS) é um marcador de fase aguda inespecífico que sem dúvida nenhuma está aumentado no LES ativo (caindo, por conseguinte, quando a atividade da doença subside). Mas o FAN, por outro lado, quando positivo, não precisa ser dosado novamente no futuro, pois seus títulos não se correlacionam com a atividade da doença! O mesmo pode ser dito em relação aos autoanticorpos antifosfolípidos (ex.: anticardiolipina e anticoagulante lúpico) e o anti-Sm

(o mais ESPECÍFICO do LES). Já o anti-DNA “nativo” ou “dupla-fita” é não apenas um marcador de risco para nefrite lúpica como também seus níveis refletem de forma linearmente direta o grau de atividade da nefrite (portanto, são úteis para o acompanhamento da doença)! Outro marcador que acompanha a atividade da nefrite (e de outras manifestações do LES em geral) é a hipocomplementemia, particularmente o consumo da fração C3 do complemento (via alternativa). O C4 (via clássica) pode estar normal ou levemente reduzido. Azotemia (aumento de ureia e creatinina) pode ser encontrada mesmo na ausência de nefrite ativa, por exemplo, quando o paciente evoluiu com IRC secundária à perda de boa parte do parênquima renal. Resposta certa: C.



66 COMENTÁRIO Cianose nas mãos após exposição ao frio nos remete à possibilidade de fenômeno de Raynaud. O fenômeno de Raynaud pode aparecer de forma isolada (“doença de Raynaud”), bem como pode estar associado a diversas doenças autoimunes. Contudo, a colagenose tipicamente associada a esta manifestação é a esclerose sistêmica progressiva (antigamente denominada “esclerodermia”), cuja forma “cutânea limitada” (que habitualmente se manifesta como síndrome CREST) apresenta também um típico acometimento esofágico (DRGE grave e disfagia). Poliartrite com *rash* malar eritematoso e citopenias no hemograma, em uma mulher jovem, são achados que nos remetem ao diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico, uma doença multissistêmica em que diversos autoanticorpos são espontânea e descontroladamente produzidos, levando à lesão inflamatória de múltiplos órgãos e tecidos (no caso das células hematológicas, as penias são decorrentes de opsonização celular e remoção acelerada pelo baço). Uma história de importante

“morbidade gestacional” (ex.: múltiplos abortamentos espontâneos e/ou partos prematuros) aventam a hipótese de síndrome do anticorpo antifosfolípido, mesmo que não haja história de eventos tromboembólicos prévios. Lembre-se de que apenas com o critério “morbidade gestacional” é possível firmar o diagnóstico de SAAF, desde que, é claro, o critério imunológico também seja respeitado (positividade de um ou mais anticorpos antifosfolípidos dosados repetidamente com pelo menos 12 semanas de intervalo). A colagenose caracterizada pela infiltração linfocítica das glândulas exócrinas do corpo, particularmente as glândulas lacrimais ou salivares, é a síndrome de Sjögren, que pode aparecer de forma isolada ou como complicação secundária de outras doenças autoimunes (ex.: AR e LES). Enfim, a doença autoimune caracterizada por miosite + dermatite, e que pode ser desencadeada pela presença de uma neoplasia (isto é, pode ser uma “síndrome paraneoplásica”) é a DERMATOMIOSITE. Resposta certa: B.



67 COMENTÁRIO Diversas doenças autoimunes levam a um risco aumentado de linfoma não Hodgkin quando comparado à população geral, incluindo a síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e doença celíaca. Dentre essas condições, a que apresenta risco proporcionalmente

maior é a síndrome de Sjögren (risco 6,5 vezes maior do que a população geral; o LES leva a um risco 2,7 vezes maior). É esperado que 5-10% dos pacientes com síndrome de Sjögren desenvolvam linfoma não Hodgkin durante a vida. Portanto, resposta correta: letra C.



68 COMENTÁRIO Portadores da síndrome de Sjögren têm um risco de desenvolver linfoma 40 vezes maior que o da população normal, risco esse que tende a se expressar nos indivíduos com história de doença prolongada. O tipo de linfoma mais comumente associado ao Sjögren é o linfoma não Hodgkin, particularmente o subtipo extranodal de células B da zona marginal (antigo linfoma MALT). Os sítios mais comuns de surgimento de um linfoma no portador de Sjögren são justamente as glândulas salivares e lacrimais, englobando também os

linfonodos cervicais. Entre os achados que sugerem linfoma no contexto de um Sjögren de longa data, podemos citar: aumento persistente de parótidas, vasculite cutânea, neuropatia periférica e crioglobulinas circulantes. Leucopenia e consumo de complemento não são manifestações clássicas do linfoma associado à síndrome de Sjögren, mas sugerem que esta condição não deve ser primária como se supôs inicialmente, podendo, na realidade, ser secundária a um quadro de LES. Resposta certa, de qualquer forma: D.



69 COMENTÁRIO A questão descreve um caso clínico sugestivo de síndrome de Sjögren e fala sobre as alterações laboratoriais características dessa doença. Veja bem: todas as alternativas aqui presentes expressam achados possíveis e comuns nos exames complementares dos portadores de Sjögren, exceto a letra C! Apesar de alguns doentes de fato apresentarem leucopenia, plaquetopenia ou mesmo anemia hemolítica autoimune, por se tratar de con-

dição inflamatória, espera-se o encontro de HIPERgama-globulinemia, e não HIPOgama-globulinemia. Vale lembrar que o Fator Antinuclear (FAN) é positivo em 80-90% dos casos de Sjögren, e o Fator Reumatoide (FR) é visto em 75-90%. Anti-Ro e anti-La são dois autoanticorpos característicos desta condição, ainda que não sejam suficientemente específicos (pois também podem ser positivos em outras doenças, como o LES, por exemplo). Resposta certa: C.



70 COMENTÁRIO Frente a uma adolescente do sexo feminino apresentando eritema malar fotossensível, poliartrite e anemia, ninguém duvida que o diagnóstico provável para este caso seja realmente LES! Se a paciente apresenta HAS e edema, estamos diante de um caso provável de nefrite lúpica, que deve ser investigado PELO MENOS com urina tipo I, *clearance* de creatinina e proteinúria de 24 horas. Os demais exames citados pela opção B são adequados para avaliar a atividade de doença, especialmente no caso do anti-DNAs, devido

a sua forte associação com nefrite lúpica. A opção A é excluída pelo anti-CCP (relação com artrite reumatoide) e ANCA (relação com vasculites necrosantes) e a opção D pelo anticentrômero (relação com esclerose sistêmica), que não têm utilidade alguma no caso em tela. A biópsia poderá ser considerada APÓS esta avaliação inicial, com intuito não só de confirmar a hipótese de nefrite lúpica na vigência de alterações compatíveis, como também estabelecer a classe de nefrite e obter informações prognósticas importantes. Gabarito: opção B.



71 COMENTÁRIO Criança com 10 anos de idade apresentando quadro inflamatório sistêmico (febre, queda do estado geral, artralguas, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia, hiporexia) associado a eritema facial (*rash* malar), pancitopenia (diminuição de hemácias, leucócitos e plaquetas) e polisserosite (derrame pleural e pericárdico). Qual dentre as opções propostas se correlaciona de forma adequada com a principal hipótese diagnóstica? Vamos por eliminação (de baixo pra cima). Seria a leishmaniose visceral (calazar) uma hipótese razoável aqui? A resposta é não. Veja: ainda que no calazar o quadro clínico seja de febre prolongada e linfadenopatia/hepatoesplenomegalia com pancitopenia, não se espera nesta condição o surgimento de *rash* malar, e polisserosite! Além do mais, a biópsia de medula óssea (exame bastante sensível e específico para o diagnóstico de calazar, permitindo a

visualização direta das leishmanias), foi normal. As opções C e B referem-se à mesma possibilidade diagnóstica: neoplasia hematológica. Um raciocínio semelhante também se aplica aqui: *rash* malar e polisserosite não são achados esperados, e a biópsia de medula óssea normal descarta esta possibilidade diagnóstica. Os sinais e sintomas descritos, na realidade, são absolutamente compatíveis com um quadro de Lúpus Eritematoso Sistêmico. Uma alteração bastante prevalente no LES (positiva em 98% dos casos), que serve como critério adicional para o diagnóstico, é a presença de um FAN (Fator Antinúcleo) positivo. Logo, é mandatário solicitar o FAN neste caso, e sua positividade, neste caso em particular, CONFIRMARIA o diagnóstico, pois passaríamos a contar 4 critérios diagnósticos (*rash* malar, citopenias, serosite e FAN positivo). Resposta certa: A.



72 COMENTÁRIO A nefrite lúpica é uma das complicações mais frequentes do LES, aparecendo em cerca de 70% dos indivíduos em algum momento ao longo da evolução da doença e, se não tratada, induz à perda da função renal na imensa maioria dos acometidos, já que

a forma mais encontrada de nefrite lúpica é justamente seu subtipo mais grave (classe IV). Vale lembrar que, junto com as infecções, a nefrite lúpica representa uma das causas mais comuns de óbito na primeira década de doença. Resposta certa: D.



73 COMENTÁRIO Questão muito simples! A única associação possível encontra-se na letra A. Vamos fixar:

- Anti-Sm = marcador específico para lúpus;
 - Anti-Ro = síndrome de Sjögren;
 - Anti-RNP = doença mista do tecido conjuntivo;
 - Anti-Histona = lúpus induzido por drogas;
 - Anti-DNA = lúpus em atividade com nefrite.
-



74 COMENTÁRIO De acordo com os critérios revisados do SLICC (2012), o diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) passou a ser estabelecido pela presença de: - pelo menos 4 dos 17 critérios, sendo no mínimo 1 clínico e 1 imunológico (ex.: FAN, anti-DNAs, anti-Sm, anticorpos antifosfolípídeos, queda do complemento,

Coombs direto na ausência de anemia hemolítica...); OU - nefrite lúpica comprovada por biópsia associada a FAN ou anti-DNAs. Portanto, atente para a “pegadinha” da questão! O único anticorpo capaz de “comprovar o diagnóstico de lúpus” é o anti-DNAs, na eventual presença de uma nefrite isolada. Resposta: LETRA D.



75 COMENTÁRIO O lúpus farmacoinduzido caracteriza-se pelo desenvolvimento de sintomas semelhantes aos do lúpus eritematoso sistêmico idiopático (exceção feita ao acometimento renal e do SNC, que não é esperado no LES farmacoinduzido), relacionados temporalmente ao uso de determinadas drogas. Em geral, o quadro se desenvolve quando há exposição por período prolongado à medicação. A interrupção do tratamento resolve a

sintomatologia em semanas a meses. As drogas mais classicamente implicadas são **procainamida** e **hidralazina**. A lista de drogas é extensa, e inclui ainda: *penicilamina*, *diltiazem*, *metildopa*, *isoniazida*, *quinidina*, *infiximabe*, *etanercepte*, entre outras. Pode haver variabilidade na intensidade dos sintomas de acordo com a droga causadora, mas a doença costuma ter curso mais brando que o LES idiopático. Resposta certa: A.



76 COMENTÁRIO Questão difícil. Veja bem: o enunciado descreve um quadro clássico de **Dermatomiosite (DM)**! Temos lesão muscular (mialgia, fraqueza proximal, aumento de CPK) associada às lesões específicas da DM (*heliótopo* e *pápulas de Gottron*). Como se trata de uma criança (“escolar”), podemos dizer que o diagnóstico mais completo é “DM juvenil”. Uma das grandes diferenças clínicas entre a DM do adulto e a DM juvenil é a maior incidência de *calcinosis cutis* (calcinose cutânea) nesta última! A calcinose, quando presente, em geral reflete uma doença que “demorou a ser tratada”. Sua ocorrência era bem maior no passado (30-50% na DM juvenil) em comparação com dados atuais (6% num

recente estudo britânico). Logo, a calcinose é um marcador clínico de prognóstico adverso, refletindo, geralmente, a existência de uma maior “carga” de lesão muscular e cutânea. Muitos marcaram a letra C aqui: a vasculite intestinal é outro fator ominoso que acontece na DM juvenil, agravando o prognóstico do paciente (pois geralmente é necessário ressecar os segmentos intestinais acometidos, com necessidade de nutrição parenteral no pós-operatório e risco de síndrome do intestino curto em alguns casos). No entanto, a forma como a vasculite intestinal geralmente se expressa nessa doença é através da **PERFURAÇÃO INTESTINAL** (com peritonite ou fístulas), e não propriamente com “hemorragia digestiva”. Resposta certa: A.



77 COMENTÁRIO Mesmo sem lembrar de “cor e salteado” todos os novos critérios de classificação do LES, você não poderia esquecer a correta interpretação do sistema proposto pelo SLICC em 2012. De acordo com esta revisão, para receber um diagnóstico de LES é preciso ter 4 dos 17 critérios, sendo PELO MENOS UM CLÍNICO E PELO MENOS UM LABORATORIAL ou então ter NEFRITE LÚPICA CONFIRMADA POR BIÓPSIA. Logo, a

única alternativa que não se adequa a este conceito é a letra C, que cita apenas critérios clínicos de LES (o tipo de anemia que entra como critério é a anemia HEMOLÍTICA AUTOIMUNE, e não a anemia de “doença crônica”). Vale ressaltar ainda que no quesito “artrite” não é preciso ter um acometimento de pelo menos 4 articulações, e sim pelo menos DUAS! As demais opções citam combinações de critérios válidos. Resposta certa: C.



78 COMENTÁRIO Questão conceitual e direta. O esquema terapêutico de escolha para o lúpus “cutâneo-articular” consiste no emprego de um antimalárico, que pode ser a cloroquina ou a hidroxiclороquina. Trata-se, na

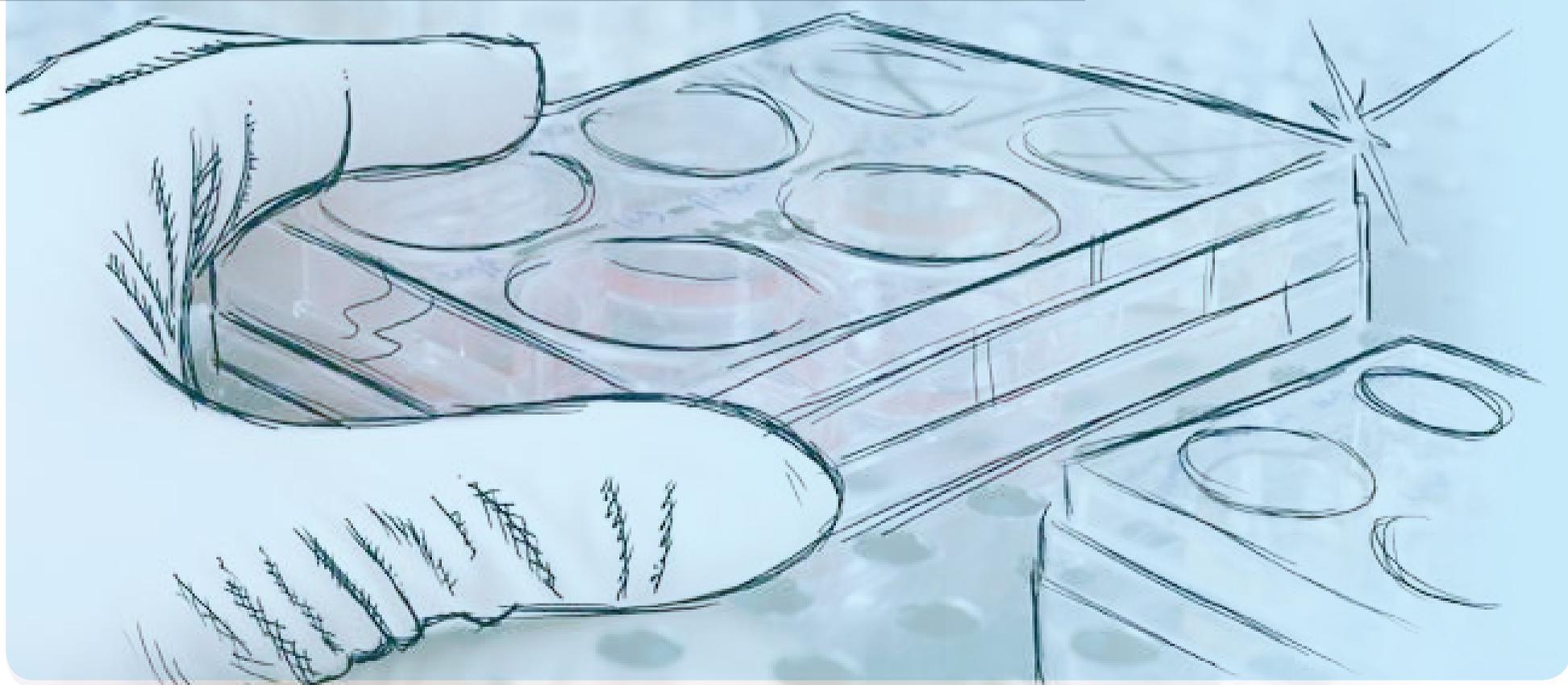
realidade, de um tratamento mais imunomodulador do que imunossupressor. Na prática, a preferência recai sobre a hidroxiclороquina, pelo fato de ser menos tóxica ao epitélio retiniano do que a cloroquina. Resposta certa: D.



79 COMENTÁRIO Vamos analisar as alternativas da questão: a) Nas crianças, em que os efeitos dos hormônios sexuais são presumidamente mínimos, a relação entre sexo feminino/masculino é de 3:1, enquanto que nos adultos esta relação pode variar entre 7:1 até 15:1 (INCORRETA). b) Homens com LES possuem uma maior tendência a evoluir com doença renal, envolvimento do

SNC, trombose e doença cardiovascular do que as mulheres (CORRETA). c) Idosos tendem a apresentar evolução mais branda (CORRETA). d) Além de possuir alta especificidade para o diagnóstico de LES, o anti-DNA dupla hélice possui relação com a atividade da doença e com o acometimento renal, configurando assim, valor prognóstico (CORRETA). Alternativa A correta.

Exames Laboratoriais em Clínica Médica



VALORES DE EXAMES LABORATORIAIS EM CLÍNICA MÉDICA

TABELA 1 – BIOQUÍMICA SÉRICA E COAGULAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Sódio	135-145mEq/L	Na+ alto: Diabetes insipidus, Uso de manitol, Diuréticos de alça, Hiperaldosteronismo Na+ baixo: Uso de tiazídicos, Hipovolemia, ICC, Cirrose, SIAD, Ins. supra-renal, Potomania
Potássio	3,5-4,5mEq/L	Quando aumenta? Insuficiência renal; Acidose; Hipoadosteronismo; Insuficiência adrenal primária; Drogas retentoras de K+ (espironolactona, iECA); Hemólise maciça. Diminuído quando: Alcalose metabólica; Diarréia, fistulas digestivas ou vômitos; Tiazídicos ou diuréticos de alça; ATR tipo I e II; Hiperaldosteronismo; Poliúria; Hipomagnesemia; Estenose da artéria renal; Insulina; Beta-agonistas; Hipotermia.
Cálcio	8,5-10mg/dl Cálcio iônico: 1,12-1,32mmol/L (não se altera com hipoalbuminemia, acidose ou alcalose)	Quando aumenta? Hiperparatireoidismo primário ou terciário; Malignidades; Doenças granulomatosas; Hipervitaminose D; Aumento da reabsorção óssea (hipertireoidismo); Síndrome leite-álcali. Quando cai? Hipoparatireoidismo; Hipomagnesemia; Deficiência de vitamina D; Síndrome do osso faminto (pós-paratireoidectomia); Quelantes de cálcio. Ca++ corrigido: Aumentar em 0,8 o valor do Ca++ para cada 1,0mg que a albumina estiver abaixo de 4,0mg/dl.
Fósforo	2,5-4,3mg/dL	Quando sobe? Insuficiência renal; Hipoparatireoidismo; Hipercalemia; Hiper ou hipomagnesemia severas; Acromegalia; Acidose metabólica; Rabdomiólise; Hemólise severa Quando cai? Hiperparatireoidismo primário ou secundário; Hiperglicemia, alcalose ou uso de catecolaminas; Síndrome do osso faminto; SHU; Hiperaldosteronismo; Alcoolismo; Hipomagnesemia.
Magnésio	1,5-2,5mg/dl	Se alto... pensar em insuficiência renal ou iatrogenia Se baixo... pensar em diarréias, diuréticos tiazídicos ou de alça, aminoglicosídeos, anfotericina B, etilismo crônico, síndrome do osso faminto.
Cloro	102-109mmol/L	Aumentado: na desidratação, ATR, perdas digestivas de HCO ₃ , IRA, excessiva reposição do íon por hidratação venosa ou alimentação parenteral. Diminuído: na hiperidratação, perdas excessivas de cloro por via gastrointestinal, acidose metabólica com anion gap aumentado, nefropatias perdedoras de sódio e SIAD.
Bicarbonato	22-26mEq/L	Aumenta... na Hipocalemia, Hiperaldosteronismo, Hiper cortisolismo, uso de iECA, Compensação de acidose respiratória crônica; Hipovolemia; uso de Diuréticos; Vômitos; Adenoma viloso do colon... Diminui... na Insuficiência renal e supra-renal; Acidose láctica; CAD; Rabdomiólise; Intoxicação por etilenoglicol, metanol e salicilatos; ATR; Hipoadosteronismo; Diarréia...
pCO₂	35–45mmHg	Reduz: na dor ansiedade, febre, sepse, hipóxia, compensação de acidose metabólica, crise asmática, estimulação do centro respiratório por outra causa Aumenta: na obstrução de grandes ou pequenas vias aéreas, doenças neuromusculares, sedação, torpor/coma, síndrome de Pickwick, compensação de alcalose metabólica.
pO₂	Acima de 60mmHg	Pode estar reduzida em condições que piorem a troca pulmonar, causando efeito shunt (pneumonias, EAP), distúrbio V/Q (asma, DPOC, TEP), hipoventilação (neuropatias, depressão do centro respiratório), shunt direita-esquerda (tetralogia de Fallot), anemia grave, intoxicação por CO.
pH	7,35 - 7,45	pH alto = alcalose metabólica → hipovolemia, hipocalemia, hiper cortisolismo... alcalose respiratória → hiperventilação (dor, febre, ansiedade, TEP...) pH baixo = acidose metabólica → acidose láctica, rabdomiólise, cetoacidose diabética, ATR... acidose respiratória → obstrução de vias aéreas, doenças neuromusculares...
Lactato	Arterial (melhor): 0,5-1,6mmol/L Venoso: 0,63-2,44mmol/L	Aumenta na Sepse, Choque, Isquemia mesentérica, Insuficiência hepática, Hipoxemia; Acidose por anti-retrovirais ou metformina; Neoplasia maligna, Acidose D-Lática.
Osmolaridade	Osm efetiva: 275-290mmol/L Osm: clássica: 280-295mmol/L	Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal) e glicose. Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal), glicose e uréia.
Uréia	10-50mg/dl	Aumenta classicamente na insuficiência renal. Pode subir em pacientes em dieta hiperprotéica, com hemorragia digestiva e infecções
Creatinina	Mulheres: 0,6-1,2mg/dl Homens: 0,7-1,4mg/dl	Aumenta na insuficiência renal. É mais fidedigna que a uréia como indicador de função renal. Em idosos, sempre calcular o clearance de creatinina, que pode ser baixo apesar de uma creatinina normal.
Tireoglobulina	Pessoas normais: 2-70ng/ml Tireoidectomizados: < 1ng/ml	Aumenta em tireoidites, CA de tireóide, hipertireoidismo ou após palpação vigorosa da glândula. Principal utilidade: segmento de CA pós-tireoidectomia.
Ceruloplasmina	22-58mg/dl	Proteína sintetizada no fígado responsável pelo transporte de cobre no sangue, evitando que este metal circule na sua forma livre. Seus níveis estão reduzidos na doença de Wilson. É um reagente de fase aguda, aumentado em diversas condições inflamatórias (infecciosas, reumatológicas e neoplásticas).
Cobre Total	Mulheres: 85-155mcg/dl Homens: 70-140mcg/dl	O valor do cobre total medido (cobre ligado a ceruloplasmina) está diminuído na doença de Wilson, em função da queda na produção hepática de ceruloplasmina. Este fato pode confundir o médico no momento do diagnóstico desta rara doença... veja, é a dosagem do cobre sérico livre, que se encontra elevada nestes pacientes (>10mcg/dl, em geral encontramos > 25mcg/dl).

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Haptoglobina	36-195mg/dl	Diminuída nas hemólises Aumenta em estados inflamatórios e neoplasias
Creatinoquinas (CK total)	Mulheres : 26-140U/L Homens: 38-174U/L	Útil no diagnóstico e no seguimento de miopatias, incluindo dermatomiosite, hipotireoidismo, doenças infecciosas com miopatia e miopatia induzida por estatinas. Uso limitado no acompanhamento do IAM. Injeções intramusculares, traumas, cirurgias, intoxicação por barbitúricos e uso de anfotericina B também aumentam a CPK.
CK-MB	Até 25U/l	Se eleva nas primeiras 4-6h do IAM, atingindo pico em 12h. Sua elevação é considerada relevante se corresponder a $\geq 10\%$ do valor da CK total.
CK-MB massa	Até 3,6ng/ml	Mais específica que a CK-MB no acompanhamento do IAM
Troponina I	Até 0,5ng/ml - para alguns serviços, 1ng/ml; para outros, 0,25... -	O melhor marcador atualmente para IAM. Começa a subir após 4-6h do evento, mantendo-se elevada por mais de 1 semana.
Mioglobina	Até 90mcg/L	A primeira enzima a se elevar no IAM, mas é inespecífica, elevando-se em qualquer lesão muscular (incluindo rabdomiólise).
Aldolase	Até 7,6U/L	Útil no seguimento de miopatias. Bastante aumentada nas distrofias musculares e outras miopatias. Aumenta também no IAM e neoplasias.
ECA	9-67U/L	Aumentada na histoplasmose e, especialmente, na sarcoidose, onde a normalização de seus níveis indica sucesso no tratamento. Pode aumentar em menor grau em outras doenças granulomatosas pulmonares.
LDH	240-480U/L	Marcador inespecífico de lesão celular (hemólise, IAM, lesão hepática...). Níveis acima de 1000U/L em um paciente HIV+ com infiltrado pulmonar sugerem pneumocistose. Usado em comparação com o LDH do líquido pleural na diferenciação exsudato x transudato.
Amilase	28-100U/L	Aumenta: Pancreatite ou TU de pâncreas, e parotidite (também na IRC, grandes queimados, CAD e abdomes agudos de outra etiologia – especialmente IEM e úlcera péptica perfurada). Macroamilasemia: uma Ig liga a amilase, não permitindo a sua filtração no glomérulo. Resultado: amilase muito alta no soro / muito baixa na urina (na pancreatite aumenta nos dois).
Lipase	<60U/L	Mais específica que a amilase para lesão pancreática. Usar as duas em conjunto. Permanecendo elevada > 2 semanas após uma pancreatite aguda, pode sugerir pseudocisto. Pode aumentar também em outras condições inflamatórias intra-abdominais.
Alanino-transaminase (ALT)	7-41U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa – mais específica que a AST. Aumento acima de 1000U/L tem três principais causas: hepatite viral, isquêmica ou por acetaminofen.
Aspartato-transaminase (AST)	12-38U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa, e nesse contexto, uma relação AST:ALT 2:1 ou maior direciona o diagnóstico para doença hepática alcoólica, ou, menos comumente, evolução para cirrose, doença de Wilson ou hepatite por Dengue. Eleva-se também no IAM e na pancreatite aguda.
Fosfatase alcalina (FA)	Mulheres: 35-104U/L Homens: 40-129U/L	Fígado: Eleva-se na colestase, lesões hepáticas que ocupam espaço (metástases, tumores, granulomas, abscessos), ou doenças infiltrativas do fígado (amiloidose). Hepatites, especialmente as colestatas, também podem elevar a FA. Osso: Aumenta muito (acima de 1000U/L) na doença de Paget. Aumenta também na osteomalácia, metástases ósseas (especialmente as blásticas) e TU ósseos.
Gamaglutamil transpeptidase (gama-GT ou GGT)	Mulheres: 8-41U/L Homens: 12-73U/L	Elevada basicamente nas mesmas situações que a FA, exceto em lesões ósseas (FA elevada + GGT normal = provável lesão óssea). Uma GGT elevada, afastadas outras causas, pode servir como marcador de etilismo.
Bilirrubinas totais	0,3-1,3mg/dl	Sempre avalie a fração predominante em uma hiperbilirrubinemia.
Bilirrubina direta (BD)	0,1-0,4mg/dl	Icterícia com predomínio de BD significa em geral colestase ou lesão hepatocelular. Afastadas doenças que gerem um ou outro, pensar nas síndromes de Dubin-Johnson e do Rotor.
Bilirrubina indireta (BI)	0,2-0,9mg/dl	Icterícia com predomínio de BI, pensar em hemólise, eritropoese ineficaz ou síndrome de Gilbert.
Proteínas totais	6,5-8,1g/dl	As proteínas totais representam o somatório da albumina e das globulinas. Uma relação albumina/globulina abaixo de 0,9 pode significar hiperglobulinemia.
Albumina	3,5-5,0g/dl	Diminuída na cirrose, síndrome nefrótica, desnutrição ou outros estados hipercatabólicos, como a caquexia do câncer.
Globulina	1,7-3,5g/dl	Podem estar aumentadas em doenças auto-imunes, calazar ou algumas doenças hematológicas, às custas da 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)	<ul style="list-style-type: none"> - 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%); 	<ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> - Sem supressão prévia: 5-25mcg/dl - Após supressão com 1mg de dexametasona na noite anterior: < 5mcg/dl 	Valores aumentados (ou não suprimidos) indicam a continuação da investigação para síndrome de Cushing. O teste que se segue à supressão com dexametasona 1mg é mais fidedigno. Colher entre 7-9h.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Teste da cortrosina	Cortisol esperado: > 18mcg/dl	Corresponde à dosagem do cortisol sérico 30-60min após a administração IM ou IV de 250mg de cosinotropina. Se a resposta for abaixo do esperado, temos uma insuficiência supra-renal.
ACTH	6-76pg/ml	Na insuficiência supra-renal: valores baixos apontam ISR secundária; valores altos, ISR primária. No hipercortisolismo: valores altos = doença de Cushing; valores baixos = adenoma de supra-renal.
Aldosterona	4-31ng/dl	A aldosterona se eleva no hiperaldosteronismo primário ou secundário; diminui no hipoaldosteronismo (incluindo o da doença de Adison) e na síndrome de Bartter.
Atividade de Renina (atividade de geração de angiotensina I)	0,5-2,1ng/ml/h	Uma atividade de renina baixa classifica um hipo ou hiperaldosteronismo como hiporreninêmico (pensaremos em nefropatia diabética ou hiperaldosteronismo primário). A renina estará aumentada nas causas secundárias de hiperaldo (ex.: hipertensão renovascular) ou nas causas primárias de hipoaldosteronismo (ex.: insuficiência supra-renal primária).
Gastrina	< 100pg/ml	Eleva-se em resposta à hipocloridria (gastrite atrófica, infecção pelo <i>H. pylori</i> , anemia perniciosa) e, principalmente na síndrome de Zollinger-Ellison, onde costuma passar dos 1000pg/ml.
Teste de supressão do GH	Positivo se < 1mcg/L	Nesse teste, o GH é dosado 1-2h após a administração de 75g de glicose por via oral. Teste positivo diagnóstica acromegalia.
Somatomedina C (IGF-I)	16-24 anos: 182-780ng/ml 25-39 anos: 114-492ng/ml 40-54 anos: 90-360ng/ml > 54 anos: 71-290ng/ml	Funciona como screening para acromegalia. Níveis elevados indicam prosseguimento da investigação.
Hemoglobina glicada (HbA1c)	4,0-6,0%	Aumentada no diabetes mal-controlado. Níveis de até 7,0% são tolerados no tratamento do DM. Não é usada no diagnóstico.
Glicemia de jejum	70-125mg/dl	- Duas dosagens ≥ 126 ou uma dosagem > 200 + sintomas de DM = diagnóstico de DM - Duas dosagens entre 100-125 = estado pré-diabético
Glicemia pós-prandial (2h após 75g de glicose VO)	Até 140mg/dl	- Se ≥ 200 mg/dl = DM - Se entre 140-199 = intolerância à glicose
Peptídeo C	0,5-2,0ng/ml	No DM tipo I, níveis indetectáveis No DM tipo II, níveis $> 0,1$ ng/dl
Colesterol total	Desejável: inferior a 200 mg/dl Limítrofe : de 200 a 239 mg/dl Elevado : superior a 239 mg/dl	Importante observar as frações
Colesterol-LDL	Ótimo: < 100 mg/dl Sub-ótimo: 100-129 mg/dl Limítrofe: 130-159 mg/dl	Encontrado por um cálculo \Rightarrow LDL = CT - (TG/5 + HDL). A escolha por manter o LDL no nível ótimo, sub-ótimo ou limítrofe depende do risco cardiovascular do paciente. Em pacientes com aterosclerose significativa, o alvo é 70mg/dl.
Colesterol-VLDL	< 30mg/dl	Obtido por um cálculo: TG/5
Colesterol-HDL	≥ 40 mg/dl em homens ≥ 50 mg/dl em mulheres	Um HDL ≥ 40 mg/dl é considerado protetor contra eventos cardiovasculares. Obesos, sedentários e tabagistas tendem a ter o HDL baixo. O exercício pode elevá-lo.
Triglicerídeos (TG)	≤ 150 mg/dL	Valores altos estão relacionados a um alto risco cardiovascular e valores > 400 associam-se a pancreatite aguda.
Ácido Úrico	Mulheres: 2,5-5,6mg/dl Homens: 3,1-7,0mg/dl	Útil no seguimento da hiperuricemia e todo o seu espectro de complicações.
Homocisteína	4,4-14 μ mol/L	Valores elevados na deficiência de folato ou de vit. B12. Outras causas: genética, sedentarismo, tabagismo e hipotireoidismo. Hiper-homocisteinemia é fator de risco independente para doença coronariana.
Ácido Metilmalônico	70-270mmol/L	Níveis aumentados sugerem deficiência de cobalamina, mas não de folato.
Cobalamina (Vit. B12)	200-900pg/ml	Níveis baixos = carência de B12 / entre 200-300pg/ml = faixa de incerteza

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Folato	2,5-20ng/ml	Abaixo de 2ng/ml, confirmada a deficiência de ácido fólico como etiologia da anemia macrocítica; acima de 4ng/ml, afastada. Entre 2-4ng/ml, faixa de incerteza
Ferro	60-150mcg/dl	Quando aumenta? Hemocromatose idiopática, Eritropoese ineficaz (talassemia, anemia megaloblástica), Hepatite aguda grave. Quando diminui? Anemia ferropriva (geralmente < 30mcg/dl), Anemia de doença crônica.
Ferritina	Mulheres: 10-150ng/ml Homens: 29-248ng/ml	Principal marcador sérico das reservas corporais de ferro. Aumentada na anemia de inflamatória (de doença crônica) e na hemocromatose; reduzida na anemia ferropriva.
TBIC	250-360mcg/dl	Quando aumenta? Anemia ferropriva (também na gestação e uso de alguns ACO) Quando reduz? Anemia de doença crônica, hemocromatose, hipertireoidismo, desnutrição.
Saturação de transferrina (Ferro sérico/TBIC)	30-40%	Geralmente só baixa de 20% na anemia ferropriva. Diminui também na anemia de doença crônica e síndrome urêmica. Aumenta na hemocromatose e na talassemia.
Protoporfirina livre eritrocitária (FEP)	Até 30mcg/dl	Mede os níveis de protoporfirina não-ligados ao ferro. Se o ferro está baixo, aumenta a fração livre da protoporfirina. Essa elevação ocorre tanto na anemia ferropriva quanto na intoxicação por chumbo.
Chumbo	População geral: ≤ 10mcg/dl População exposta: ≤ 40mcg/dl Tolerância máxima: ≤ 60mcg/dl	Dosar nos pacientes suspeitos de intoxicação por esse elemento, e periodicamente nos com exposição ocupacional (baterias, fabricação de plásticos, funilaria de automóveis...).
G6PD (eritrocítica)	> 100mU/bilhão de eritrócitos	Abaixo disso, deficiência de G6PD (avaliar história de hemólise).
Proteína C reativa (PCR)	Até 0,5mg/dl	Existe variabilidade na faixa de normalidade entre laboratórios. A PCR se eleva já no primeiro dia de um processo infeccioso bacteriano, e funciona como um dos marcadores séricos de piora ou melhora do processo. A PCR também se eleva na febre reumática aguda e na vasculite reumatóide. Elevações crônicas parecem traduzir alto risco de eventos coronarianos.
VHS (velocidade de hemossedimentação)	Mulheres: até 20mm/h Homens: até 15mm/h	Eleva-se basicamente em estados inflamatórios/infecciosos e nas anemias, sendo um marcador bastante inespecífico. Doenças que podem cursar com VHS>100: infecções bacterianas, LES, FR, arterite temporal e neoplasias. Um VHS próximo a zero pode ser uma pista importante na febre amarela.
Mucoproteínas	Até 4mg/dl	São os últimos marcadores a se elevarem na FR e só se normalizam com o fim da atividade de doença, não sofrendo efeito dos salicilatos. Também se elevam em outras condições inflamatórias/infecciosas.
Beta2-Microglobulina	< 0,27mg/dl	Pode se elevar em diversas patologias inflamatórias, como hepatites, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, AIDS, sarcoidose e em pacientes com leucemias, linfomas e alguns tumores sólidos e patologias que cursam com a diminuição da filtração glomerular. Tem sido muito usada no estadiamento do mieloma múltiplo.
CH50	170-330U/ml	Reflete a atividade total do sistema complemento. Seus níveis estarão diminuídos em doenças que formem imunocomplexos (ex.: LES, GNPE)
C3	67-149mg/dl	Reflete a atividade da via alternada, especificamente. Diminui na GNPE, LES e crioglobulinemias. Aumenta em processos infecciosos agudos.
C4	10-40mg/dl	Afere a atividade da via clássica. Geralmente está reduzido nas imunodeficiências genéticas relacionadas ao complemento.
C1q	10-25mg/dl	Também mede atividade da via clássica, diminuindo no LES, na vasculite por AR, em algumas GN membranoproliferativas, e na crioglobulinemia mista tipo II.
D-dímero	Até 500ng/ml	Extremamente útil como triagem diagnóstica para TEP/TVP em pacientes de baixo risco. Lembrar que também aumenta nas seguintes condições: IAM e angina instável; CIVD e fibrinólise primária maciça; hematomas; cirurgias; pré-eclâmpsia.
TAP	12,7 – 15,4s	Avalia deficiências dos fatores da via extrínseca da coagulação. Aumenta na CIVD, fibrinólise primária, uso de cumarínicos (é o teste para ajuste de dose dessas drogas). É normalmente a primeira das provas de função hepática a se alterar na insuficiência hepática aguda ou crônica.
PTT	26,3 - 39,4s	Altera-se com o uso de heparina não-fracionada, nas hemofilias, CIVD e na deficiência do complexo protrombínico. A SAAF, apesar de ser um estado de hipercoagulabilidade, prolonga o PTT in vitro.
Tempo de coagulação	5-10min	Método obsoleto, mas clássico, que mede a atividade total dos fatores de coagulação, sem discriminar a via acometida. Baixa sensibilidade e especificidade.
Tempo de sangramento	< 7,1min	Prolongado nas trombocitopenias, nos distúrbios da função plaquetária e na fragilidade capilar.
Tempo de trombina	14,4 – 18,4s	Útil na detecção (triagem) de disfibrinogenemias. Aumenta, portanto, na CIVD, fibrinólise, uso de heparina não-fracionada, doenças hepáticas, paraproteinemias. Útil na monitoração da terapia fibrinolítica.
Fibrinogênio	200-400mg/dl	Diminui na CIVD e na fibrinólise primária. Aumenta nas condições inflamatórias/infecciosas, por ser proteína de fase aguda

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Produtos de degradação da fibrina (PDF)	Até 5mcg/ml (até 1mcg/ml em alguns laboratórios)	Tipicamente aumentados na CIVD e fibrinólise primária, ou ainda na TVP/TEP, grandes coágulos, IAM, inflamação ou algumas doenças hepáticas.
Antitrombina III	22-39mg/dl ... ou... 70-130%	A dosagem de ATIII faz parte de um conjunto de exames para a investigação de trombofilia que abrange a pesquisa do fator V de Leiden, a pesquisa da mutação G20210A do gene da protrombina, a dosagem de homocisteína, a dosagem de proteína S (total e livre), a dosagem funcional de proteína C e a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos. Causas de deficiência de ATIII: primária, CIVD, SHU, insuficiência hepática, síndrome nefrótica, trombose venosa, infecção e pré-eclâmpsia.
Proteína C	70-140% (total) 70-130% (funcional)	Causas de deficiência de proteína C: primária, anticoagulante oral, insuficiência hepática, trombose venosa, infecção, neoplasias, CIVD, deficiência de vitamina K, SDRA, cirurgia, diálise, SHU, PTT e doença falciforme.
Proteína S	70-140%	A deficiência de proteína S pode ser primária ou adquirida. As principais causas de deficiência adquirida incluem quadros inflamatórios agudos, insuficiência hepática, deficiência de vitamina K, uso de anticoagulante oral, CIVD, PTT, síndrome nefrótica, gestação, uso de estrogênios, insuficiência renal e doença falciforme.
Resistência à proteína C ativada (fator V de Leiden)	Tempo \geq 120s... ou... Relação > 2,1	Pacientes com tempo inferior a 120s têm resistência à proteína C ativada. Mais de 90% destes pacientes têm a mutação chamada fator V de Leiden.

TABELA 2 – O HEMOGRAMA NORMAL

SÉRIE VERMELHA

Hemoglobina	12 a 17g/dL	Pensar nas causas de anemia, caso Hb/Hct baixos. Se elevados, avaliar as causas de policitemia verdadeira (P. vera, DPOC, TU secretor de EPO, Policitemia do fumante) ou espúria (hemoconcentração, Sd. de Gaisbock).
Hematócrito	36 a 50%	
VCM	80-100 fL	Anemias com VCM elevado: síndrome mielodisplásica, anemia megaloblástica, sideroblástica adquirida, hipotireoidismo, hepatopatias, etilismo crônico, AZT, anemia com reticulocitose marcante. VCM normal: anemia ferropriva, inflamatória, aplásica, endocrinopatias, IRC, hepatopatias. VCM diminuído: anemia ferropriva (avançada), inflamatória, sideroblástica hereditária, talassemias.
HCM	28-32 pg	Anemias normocrômicas: ferropriva (inicial), inflamatória (maior parte), maioria das outras anemias. Hipocrômicas: ferropriva (avançada), inflamatória (algumas), sideroblástica, talassemias.
CHCM	32-35 g/dL	
RDW	10-14%	Aumentado principalmente nas anemias ferroprivas e hemolíticas.

PLAQUETAS

Plaquetometria	150-400x10 ³ /mm ³	Causas de trombocitose: Doenças mieloproliferativas, anemia ferropriva, doença de Still ou elevação acompanhando proteínas de fase aguda. Causas de trombocitopenia: PTI, PTT, CIVD, SHU, próteses valvares, LES, HIV, drogas, dengue, CMV, pós-transfusional, hiperesplenismo, anemia megaloblástica, anemia aplásica.
-----------------------	--	--

SÉRIE BRANCA

Leucócitos totais	5-11 x 10 ³ /mm ³	Leucocitose: Infecções/sepse, anemia falciforme, doença mieloproliferativa. Leucopenia: sepsis; 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, angite de Churg-Strauss, várias parasitoses intestinais, insuficiência supra-renal, leucemia eosinofílica, doença de Hodgkin, síndrome hipereosinofílica idiopática, síndrome eosinofilia-mialgia. Eosinopenia: Causada por estados de estresse, como infecções ou pelo uso de glicocorticóide

SÉRIE BRANCA

Neutrófilos	Mielócitos	0%	O quê causa neutrofilia? Infecções bacterianas, fúngicas e, às vezes, viral; uso de corticóide ou de G-CSF; AINE; exercício físico vigoroso; trauma; paraneoplásica. E o desvio para a esquerda? O aumento da contagem de bastões (e até metamielócitos/mielócitos) é mais observado em infecções bacterianas e fúngicas agudas. Causas de neutropenia: Quimioterapia, síndrome de Felty, AR, LES, anemia aplásica, anemia megaloblástica, drogas, neutropenia idiopática, sd. de Chédiak-Higashi.
	Metamielócitos	0%	
	Bastões	1-5%	
	Segmentados	45-70%	
Linfócitos		20-45%	Causas de linfocitose: Infecções virais, tuberculose, coqueluche, tireotoxicose, insuficiência supra-renal, LLC; Linfopenia: ocorre na AIDS, diversas imunodeficiências congênitas, corticoterapia, anemia aplásica, LES, linfomas, sepse.
Monócitos		4-10%	Causas de monocitose: Tuberculose, calazar, malária, doença de Crohn, sarcoidose, colagenoses, leucemias mielóides, síndromes mielodisplásicas, linfoma, endocardite bacteriana subaguda. Causas de monocitopenia: Corticoterapia, stress, infecções, anemia aplásica, leucemias agudas, terapia imunossupressora.

TABELA 3 – O LCR

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Pressão	50-180mmH ² O	A raquimanometria sempre revelará aumento da pressão do LCR nos processos que cursem com HIC (pseudotumor cerebri, tumores intracranianos, meningoencefalites, hemorragia subaracnóide)
Hemácias	Nenhuma	Predominam no LCR após HSA, podendo estar presentes baixas contagens na neurosífilis
Leucócitos	Até 5 mononucleares/mm ³ Linfócitos - 60-70% Monócitos - 30-50% Neutrófilos - nenhum	- Contagem superior a 1000cél. Sugere meningite bacteriana (principal) ou neurosífilis - Linfócitos ou monócitos predominam na tuberculose, tumores, neurosífilis, meningites virais ou fúngicas, SGB, tromboes IC - Polimorfonucleares predominam nas meningites bacterianas ou fases iniciais da TB meníngea.
Proteína Total	Lombar: 15-50mg/dl Cisternal: 15-25mg/dl Ventricular: 6-15mg/dl	Haverá hiperproteinorraquia em processos infecciosos intracranianos (incluindo meningites bacterianas, doença de Lyme, fúngicas, tuberculosa e algumas meningites virais), tumores, abscessos ou hemorragias. Proteína líquórica elevada, sem aumento de celularidade, sugere síndrome de Guillain-Barré (dissociação albumino-citológica)
Albumina	6,6 – 44,2mg/dl	Dividindo-se a albumina do LCR (mg/dl) pela sérica (g/dl) obtemos um índice que permite avaliar a integridade da barreira hemato-encefálica. Índices acima de 9 indicam fragilidade da barreira.
IgG	0,9 – 5,7mg/dl	A determinação de um aumento da produção intra-tecal de IgG é um forte coadjuvante no diagnóstico da esclerose múltipla. Na prática, podemos assumir que uma IgG líquórica aumentada em um paciente com índice de albumina < 9 tem origem intra-tecal, e não sistêmica.
Bandas Oligoclonais	< 2 bandas que estejam no LCR, e não no sangue (coleta pareada)	Tipicamente presentes em 70-90% dos casos de esclerose múltipla. Entretanto, bandas oligoclonais de IgG também podem ser encontradas em diferentes situações como pan-encefalite esclerosante subaguda, encefalite por caxumba, em pacientes com infecção pelo HIV, meningite criptocócica, linfoma de Burkitt, neurosífilis, síndrome de Guillain-Barré, carcinomatose meníngea, toxoplasmose e meningoencefalites virais e bacterianas.
Proteína básica da mielina	< 4µg/L	Já foi muito usada como coadjuvante no diagnóstico de esclerose múltipla, mas vem perdendo valor, por ser inespecífica.
Glicose	40-70mg/dl	Glicorraquia baixa ou < 0,3 vezes a glicose sérica é um dado importante no diagnóstico das meningites bacteriana, tuberculosa e fúngica, (valores baixos a muito baixos). Já nas meningites virais, os níveis variam de normais a discretamente baixos. Outras patologias que cursam com níveis diminuídos são neoplasias com comprometimento meníngeo, sarcoidose, hemorragia subaracnóide.
Cloreto	116-122mEq/L	A hiperclorotorraquia será observada nas meningoencefalites bacterianas, sobretudo na tuberculosa.
Lactato	10-20mg/dl	Diagnóstico diferencial entre meningites e TCE (aumentado na primeira), desde que a pressão de perfusão cerebral esteja dentro da normalidade.
LDH	Até 10% da LDH sérica	Diagnóstico diferencial entre acidente de punção e hemorragia intracraniana (aumentado na última). Níveis elevados também são encontrados no acidente vascular cerebral, tumores do sistema nervoso central e meningites.

TABELA 4 – O EXAME DE FEZES

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Volume	100 – 200g/24h	Um volume aumentado (acima de 400g) define diarreia
Gorduras	< 7g/d	A presença da esteatorreia pode auxiliar o diagnóstico das síndromes de má absorção, tais como doença celíaca, doença de Crohn, pancreatite crônica, fibrose cística do pâncreas e doença de Whipple.
Coproporfirinas	400-1200mcg/24h	Elevam-se na coproporfirina hereditária, na porfiria variegata (surto), porfiria eritropoética, protoporfirina eritropoética, e na porfiria sintomática.
Urobilinogênio	50-300mg/24h	Diminuído/ausente nas icterícias obstrutivas.
Estercobilina	++ a +++	Reações negativas para bilirrubina e estercobilina indicam síndrome coleostática (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, doxorrubicina. 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 patognomônico de “cruz maltesa”...
Largos	Sua principal característica é o diâmetro muito aumentado! São evidência confiável de que já existe insuficiência renal crônica, pois os néfrons remanescentes, por mecanismo compensatório, aumentaram seu tamanho, e portanto os cilindros ali formados tendem a ser maiores...	

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

Cristais	Ácido úrico	Só se formam em urinas ácidas. Têm formato de losango, mas podem aparecer como rose-tas (polimorfos). Em quantidades muito grandes geralmente indicam a existência da sín-drome de lise tumoral, especialmente se houver insuficiência renal de causa desconhecida (lembre-se que em linfomas agressivos essa síndrome pode ser espontânea)...
	Cistina	Também só ocorrem em urinas ácidas... Cristais hexagonais são patognomônicos da doença genética chamada cistinúria!
	Oxalato de cálcio	Monohidratado = arredondado. Dihidratado = bipiramidal (“cruz no quadrado”). Não de-pendem do pH urinário. Lembre-se que não necessariamente indicam nefrolitíase, mas em grande quantidade (especialmente no contexto de uma insuficiência renal aguda de etiologia desconhecida) podem ser o único sinal de intoxicação por etilenoglicol...
	Fosfato de cálcio	Só se formam em urinas alcalinas. Têm formato de agulha!
	Estruvita	Exemplo clássico das urinas alcalinas... A produção de amônia em excesso (desdobramen-to da ureia por germes como Proteus e Klebsiella, produtores de urease) reduz a solubi-lidade do fosfato de magnésio normalmente presente na urina... Os cristais têm o típico formato de prismas retangulares e são patognomônicos de ITU pelos germes citados!!!
Células epiteliais	Até 22/ μ L	Células do epitélio tubular são 3x maiores que os leucócitos e sua presença indica que houve Necrose Tubular Aguda. Entretanto, só pelo aspecto microscópico é impossível diferenciá-las das células do trato urinário (que podem aumentar nos tumores uroepite-liais). A presença concomitante de cilindros epiteliais indica que as células observadas derivam do epitélio tubular, enquanto a presença de hematúria não-dismórfica reforça a hipótese de descamação do trato urinário!!!
Bactérias	Ausentes	Sua presença no EAS não significa necessariamente infecção urinária, pois com frequência se trata de contaminação. A suspeita de infecção deve ser confirmada pela urinocultura...
Muco	Ausente	Filamentos de muco são produzidos pelo trato urinário e pelo epitélio vaginal. Quando muito aumentados geralmente indicam contaminação da urina com secreção vaginal...

*Câmara de Neubauer nada mais é que uma pequena lâmina transparente colocada em cima lâmina que será examinada... Ao olharmos pelo microscópio vemos que ela contém uma grade com quatro quadrantes. Cada um desses quadrantes possui 16 “quadrinhos” cujo volume é padronizado (10⁻⁴ mL). Basta contar as células em todos os quadrantes e “jogar” esse número em uma fórmula específica... Assim obtemos a quantidade de células por unidade de volume!

TABELA 2 – MICROALBUMINÚRIA - DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEFROPATIA DIABÉTICA!!!

MÉTODO	MICROALBUMINÚRIA	COMENTÁRIOS
Urina de 24h	30 – 300 mg/dia	Já foi considerado o método padrão-ouro, porém perdeu esse lugar para o chamado “spot urinário” (abaixo). O principal problema é o erro de coleta (coleta incompleta)
Amostra isolada (“spot” urinário)	> 30mg/g ou 0,03 mg/mg	Medimos a relação albumina/creatinina. Atualmente é o método de escolha para a pes-quisa da microalbuminúria... Um resultado positivo deve ser confirmado com mais duas coletas que podem ser feitas ao longo de 3 a 6 meses – dizemos que há microalbuminúria persistente quando 2 dessas 3 amostras são positivas!!!
Urina de 1h ou 2h	20 – 200 μ g/min	Apesar de bastante fidedigno, foi suplantado pelo spot urinário!

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Acidez titulável	200 – 500 mL de NaOH 0,1 N	Ao medir a quantidade de hidróxido de sódio necessária para neutralizar o ácido presente na urina de 24h, estima o total de ácidos fixos produzidos pelo organismo nesse período (ácidos não-voláteis). Aumenta nas acidoses (exceto ATR), na hipocalcemia e nas dietas hiperprotêicas... Diminui nas acidoses tubulares renais (ATR), alcaloses e dieta rica em frutas cítricas.
Ácido aminolevulínico	1,5 – 7,5 mg/dia	Durante uma crise de Porfíria Intermitente aguda a excreção urinária de ALA chega a mais de 10x o limite superior da normalidade!!!
Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)	2,0 – 9,0 mg/dia	Metabólito da serotonina. Quando dosado junto com ela detecta > 2/3 dos tumores neuroendócrinos. Exceção deve ser feita ao carcinoides do intestino grosso, os quais – por não possuírem a enzima dopa-descarboxilase – não aumentam os níveis de 5-HIAA, aumentando apenas a serotonina... Níveis diminuídos na depressão grave e na doença de Hartnup (perda de triptofano na urina - precursor da serotonina)
Ácido homovanílico	2,0 – 7,4 mg/dia	Excreção urinária aumentada nos tumores do sistema nervoso simpático, como feocromocitoma, neuroblastomas e ganglioneuromas
Ácido úrico	250 – 750 mg/dia	Aumentado na crise aguda de gota, anemia hemolítica, síndrome de lise tumoral, doenças linfoproliferativas e uso de diuréticos. Diminuído na gota crônica. Nos casos de nefrolitíase costuma estar > 800 mg/24h em homens e > 750 mg/24h em mulheres...
Ácido vanilmandélico	2 – 7 mg/dia	Utilizado no rastreio do feocromocitoma. Também pode estar aumentado nos neuroblastomas e ganglioneuromas
Aldosterona	< 10 µg/dia	No teste de supressão da aldosterona urinária, o paciente segue uma dieta hipersódica por 3 dias, utilizando também 0,2 mg de Fludrocortisona 2x ao dia... No terceiro dia coleta-se uma urina de 24h, e a excreção de aldosterona deve estar abaixo do valor referido. Caso contrário, dizemos que não houve supressão e existe um estado de hiperaldosteronismo!!! Exemplos: hiperplasia adrenal, síndrome de Conn. O teste NÃO DEVE SER FEITO em pacientes hipocalêmicos (pois esta pode piorar muito)...
Alumínio	5 – 30 µg/L	Intoxicação em nefropatas (água da diálise) ocasiona osteomalácia (deposição de alumínio nos ossos) e disfunção neuromuscular. A deposição ocular pode evoluir para necrose de córnea e na pele pode causar dermatite eczematosa
Arsênio	5 – 50 µg/dia	Intoxicação alimentar por pesticidas ou exposição ocupacional (mineração do cobre). As linhas de Mees (linhas brancas transversas) podem ser observadas nas unhas de pessoas intoxicadas...
Cádmio	Até 2,0 µg/g de creatinina	Exposição na fabricação de ligas metálicas e baterias a base de níquel-cádmio
Cálcio	Homem: 50 – 300 mg/dia Mulher: 50 – 250 mg/dia	Até 5% da população apresenta hipercalcúria. Quando idiopática, é o principal distúrbio metabólico relacionado à nefrolitíase. Aparece também nas doenças ósseas (Paget, metástases, hiperparatireoidismo, mieloma), na sarcoidose, na intoxicação por vitamina D, na acromegalia, uso de corticóides e diuréticos de alça. Reduzido na hipovitaminose D, hipoparatiroidismo e uso de tiazídicos
Catecolaminas Fracionadas	Epinefrina: 4 – 20 µg/dia Norepinefrina: 23 – 106 µg/dia Dopamina: 190 – 450 µg/dia	Utilizadas no diagnóstico do feocromocitoma... Não ingerir alimentos e bebidas que contenham cafeína no período que vai de 2 dias antes da coleta até o final da mesma! Também se deve evitar o tabagismo, o consumo de frutas, e certos medicamentos como os descongestionantes nasais, tetraciclina, levodopa, clonidina, bromocriptina, teofilina, beta-bloqueadores, inibidores da MAO, haloperidol e compostos com vitamina B!
Chumbo	Até 50 µg/g de creatinina	O saturnismo ocorre principalmente na mineração e na fabricação de tintas e cerâmicas (em especial as do tipo "vitrificado")
Cloro	110 – 250 mEq/dia	Aumenta: dieta hipersódica, hipocalcemia, diuréticos, teofilina, síndrome de Bartter. Diminui: dieta hipossódica, diarreia e vômitos, fístulas gastrointestinais, síndrome de Cushing
Cobre	3 – 35 µg/dia	Aumenta na doença de Wilson, hepatite crônica e cirrose biliar primária. É muito útil no acompanhamento da resposta terapêutica nos casos de doença de Wilson...
Cortisol livre	20 – 70 µg/dia	Substituiu a dosagem urinária de 17-hidrocorticosteróides... Seus níveis se correlacionam bem com o hipercortisolismo porque refletem as concentrações da fração do cortisol sérico não-ligada a proteínas (biologicamente ativa)!
Creatinina	800 – 1800 mg/dia	Aumenta: diabetes, hipotireoidismo, dieta hiperprotéica. Diminui: miopatias em fase avançada com perda de massa muscular, insuficiência renal crônica, hipertireoidismo. Diversas dosagens na urina de 24h utilizam a excreção de creatinina como referência (mg/g de creatinina) para avaliar se houve coleta adequada da quantidade total de urina...
Cromo	0,04 – 1,5 µg/L	A deficiência de cromo altera a função do receptor de insulina e causa resistência à insulina e diabetes mellitus!!! A intoxicação aguda pelo cromo causa insuficiência renal e hepática, além de encefalopatia. Nos casos de intoxicação crônica observa-se risco aumentado de câncer
Fósforo	340 – 1300 mg/dia	Aumenta: hiperparatiroidismo, síndrome de Fanconi, doença de Paget, diuréticos. Diminui: hipoparatiroidismo
Hidroxirolina	24 – 87 mg/dia	Aumenta: condições que promovem reabsorção óssea, como hipertireoidismo, doença de Paget, osteomielite. Diminui na desnutrição e nos estados de hipometabolismo ósseo, como o hipotireoidismo e as distrofias musculares
Iodo	> 100 µg/L	Deficiência nutricional leve: 50 – 100 µg/L; Deficiência nutricional moderada: 20 – 49 µg/L; Deficiência nutricional grave: <20 µg/L

TABELA 3 - CONTINUAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Magnésio	6 – 10 mEq/dia	Aumenta: alcoolismo, diuréticos, Bartter. Diminui: baixa ingestão oral, síndromes de má-absorção intestinal, hipoparatiroidismo
Manganês	0 – 10 µg/L	O “manganismo” é caracterizado por encefalopatia (demência), parkinsonismo e cirrose hepática. Exposição principalmente nas indústrias siderúrgica, de fertilizantes e mineração
Mercúrio	0 – 5 µg/g de creatinina	O “hidrargirismo” provoca uma síndrome multifacetada, que inclui: adinamia, fraqueza, anorexia, perda da capacidade de concentração, tremores, diarreia e alterações gengivais (escurecimento)
Metanefrinas totais	Até 1000 µg/dia	Melhor exame para screening do feocromocitoma. Todavia, deve sempre ser solicitado em conjunto com as catecolaminas fracionadas e os ácidos homovanílico e vanilmandélico (para aumentar a especificidade)
Oxalato	14 – 47 mg/dia	A hiperossalúria pode ser idiopática ou intestinal (quadros de esteatorréia, como na doença de Crohn), e associa-se a maior incidência de nefrolitíase (oxalato de cálcio). Níveis muito elevados ocorrem na intoxicação por etilenoglicol e por vitamina C
Piridinolina/ desoxipiridinolina (valor normal para mulheres na pré- menopausa)	Piridinolina: 22 – 89 nmol/ mol de creatinina Desoxipiridinolina: 4 – 21 nmol/mol de creatinina	A densitometria óssea serve para o diagnóstico de osteoporose, mas a monitoração do tratamento a longo prazo é melhor conduzida acompanhando-se os marcadores de reabsorção óssea (seu aumento indica que o osso está “enfraquecendo”)
Potássio	25 – 125 mEq/dia	Aumenta: hiperaldosteronismo, Cushing, doenças tubulointersticiais renais. Diminui: Addison, IRC avançada
Selênio	75 – 120 µg/L	Aumenta: intoxicação exógena por suplementos nutricionais (encefalopatia, convulsões). Diminui: nutrição parenteral total prolongada (sempre repor), escassez endêmica em certas regiões do planeta (nefropatia dos Balcãs). A doença de Keshan é uma cardiomiopatia que acomete jovens de origem asiática relacionada à deficiência de selênio
Serotonina	50 – 200 ng/mL	Pode ser solicitada junto ao ácido 5-hidroxiindolacético para diagnóstico dos tumores carcinóides (no carcinóide de intestino grosso apenas a serotonina estará aumentada)
Sódio	40 – 220 mEq/dia	Aumenta: diurético, Addison, hipotireoidismo, SIADH, Bartter, Gitelman. Diminui: desidratação, dieta hipossódica
Uréia	12.000 – 35.000 mg/dia	Seu clearance subestima a verdadeira taxa de filtração glomerular porque a uréia é reabsorvida nos túbulos renais, logo, não serve para avaliar a função renal... A utilidade desse exame é avaliar a taxa de excreção do nitrogênio
Zinco	266 – 846 µg/L	Intoxicação na indústria de baterias e com certos produtos químicos, como cimento dental, cosméticos e tintas. O quadro agudo é marcado por dor nos membros inferiores, edema e hemorragia pulmonar! A deficiência quase sempre tem origem alimentar, e pode cursar com oligospermia, alopecia, dermatite, diarreia e encefalopatia

TABELA 4 - LÍQUIDO PLEURAL

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Cor	Amarelo citrino	<ul style="list-style-type: none"> Sanguinolento = acidente de punção, câncer. Em derrames relacionados ao Asbesto, a presença de hemorragia não indica necessariamente a existência de mesotelioma, isto é, o derrame hemorrágico nessa situação pode ser BENIGNO!!! Leitoso = quilotórax (lesão no ducto torácico) ou pseudo-quilotórax (pleurites crônicas) Marrom = ruptura de abscesso pulmonar amebiano (“pasta de anchova”) Preto = infecção por Aspergillus Verde-escuro = bile no espaço pleural (ruptura de ducto hepático) Amarelo-esverdeado = característico da artrite reumatóide
pH	~7,60	Existe um gradiente de bicarbonato entre o líquido pleural normal e o sangue (por isso ele é fisiologicamente alcalino)... Nos transudatos, o pH pleural varia de 7,40 a 7,55, enquanto nos exsudatos ele costuma estar na faixa de 7,30 a 7,45... Um pH < 7,30 (acidose) é encontrado com frequência em processos inflamatórios, como o empiema. Quando muito reduzido (ex: < 7,15), indica necessidade de drenagem da cavidade pleural...
Glicose	Igual ao plasma	Relação glicose líquido/glicose plasma < 0,5 indica consumo da glicose por células metabolicamente ativas presentes no espaço pleural (neutrófilos, bactérias, tumor). Este achado é típico dos empiemas, mas também pode ser observado nas neoplasias, nas pleurites autoimunes (ex: LES, AR) e no derrame pleural associado à ruptura do esôfago! Apenas 20% das tuberculoses pleurais cursam com diminuição da glicose no líquido pleural...

TABELA 4 - CONTINUAÇÃO

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. Triglicérides > 200 mg/dL, geralmente > 1000 mg/dL. Tem como causa a obstrução linfática por câncer, mas também é visto na cirrose SEM CÂNCER (a ascite quilosa pode ser encontrada em 0,5% das cirroses não complicadas por neoplasia)!!! • Hemorrágico = se "heterogeneamente hemorrágico", com coagulação do sangue no tubo de coleta, provavelmente se trata de acidente de punção... Porém, caso seja difusamente hemorrágico (róseo), sem coagulação, provavelmente se trata de neoplasia. A peritonite tuberculosa raramente é hemorrágica... • Marrom = paciente extremamente icterico. Se a bilirrubina do líquido for maior que a do plasma, considerar ruptura de vesícula biliar ou úlcera duodenal perfurada...
Gradiente de albumina soro-ascite	-	<ul style="list-style-type: none"> • GASA \geq 1,1 g/dL = hipertensão porta • GASA < 1,1 g/dL = provável doença peritoneal (ex: neoplasia peritoneal, tuberculose peritoneal)
Celularidade	zero	A PBE é definida através de apenas 2 critérios: (1) \geq 250 polimorfonucleares/mL, (2) cultura do líquido ascítico positiva. Como a cultura demora dois dias para ficar pronta, e a sobrevida depende da precocidade do tratamento, o critério (1) é o dado mais importante para a tomada de conduta imediata (isto é, autoriza o início de antibioticoterapia)...
Citologia oncótica	negativo	A carcinomatose peritoneal (metástases para peritônio) apresenta praticamente 100% de positividade na citologia oncótica.

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE BACTERIANA SECUNDÁRIA

Proteína total	-	Sugere PBS: > 1g/dL
Glicose	Igual ao plasma	Sugere PBS: < 50 mg/dL (com frequência a glicose é indetectável)
LDH	40% do plasma	Sugere PBS: > limite superior da normalidade no soro
Amilase	40% do plasma	Sugere PBS: > 40% do valor plasmático. Valores extremamente altos (ex: > 2000 U/L) sugerem pancreatite ("ascite pancreática")

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE TUBERCULOSA

BAAR	negativo	Sensibilidade de 0 a 2%... Não realizar!!!
Cultura	negativo	Se "culturarmos" grandes volumes (> 1L) a sensibilidade aumenta muito... Porém, a maioria dos laboratórios só processa amostras de até 50 mL!!!
Celularidade	zero	Predomínio de mononucleares
ADA (adenosina deaminase)	-	Só é útil nos pacientes sem cirrose. Se o paciente for cirrótico e tiver hipertensão porta, os níveis de ADA serão falsamente baixos...

O método padrão-ouro para o diagnóstico de peritonite tuberculosa é a peritoneoscopia com biópsia e cultura das lesões

TESTES ATUALMENTE CONSIDERADOS INÚTEIS

Lactato, pH, colesterol, marcadores tumorais

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Viscosidade	Alta viscosidade	O líquido sinovial normal tem uma certa filância (podem-se formar "fios" com ele)... Essa propriedade é devida às glicoproteínas secretadas pela sinóvia. Em vigência de processo inflamatório, a intensa atividade proteolítica degrada as glicoproteínas e o líquido perde sua viscosidade natural, tornando-se mais fluido. Líquido francamente purulento (artrite séptica) pode voltar a ter viscosidade aumentada!!!
Celularidade	Acelular	<ul style="list-style-type: none"> • Bacteriana: 50.000 – 150.000 céls/mL, sempre com > 75% de polimorfonucleares!!! • Gota: celularidade variável, geralmente < 50.000 céls/mL com predomínio de polimorfonucleares • Viral: a celularidade varia de acordo com a etiologia... Pode ser normal, mas também pode ser muito elevada!!! • Eosinofilia: infecção parasitária, neoplasia, alergia, doença de Lyme • Hemorragia: líquido hemorrágico ocorre na hemofilia, anticoagulação, escorbuto e tumores articulares ("sinovite" vilonodular pigmentada, sinovioma, hemangioma)
Microscopia de luz polarizada	Ausência de cristais	<ul style="list-style-type: none"> • Urato monossódico (gota): forma de agulha, forte birrefringência negativa. Também podemos encontrar cristais em até 70% dos pacientes durante o período intercrítico... • Pirofosfato de cálcio (pseudo-gota): forma de retângulo ou quadrado, fraca birrefringência positiva • Colesterol: surgem em processos inflamatórios crônicos (ex: artrite reumatóide). Têm formato de placas poligonais. • Gorduras neutras: assim como nos cilindros graxos observados na urina de pacientes com síndrome nefrótica, tais cristais têm o formato de uma cruz maltesa. Ocorrem nas fraturas ósseas com extensão para a cavidade articular...
Biópsia	-	Método "padrão-ouro" para o diagnóstico de artrite tuberculosa