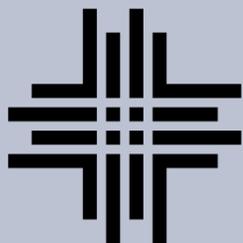


MEDGRUPO - CICLO 1:
MEDCURSO
2019

RESUMÃO



VOLUME 3
AS VASCULITES
AMILOIDOSE



MEDGRUPO CICLO 1:

MEDCURSO



VÍDEO DE INTRODUÇÃO

Volume 3

REUMATOLOGIA

2019

Cap.1: As Vasculites

O QUE SÃO VASCULITES
GRANULOMATOSE DE WEGENER
POLIARTERITE NODOSA CLÁSSICA
POLIANGEÍTE MICROSCÓPICA
SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS
ARTERITE TEMPORAL E
POLIMIALGIA REUMÁTICA
ARTERITE DE TAKAYASU
VASCULITE ISOLADA DO SISTEMA
NERVOSO CENTRAL
PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN
VASCULITE CUTÂNEA LEUCOCITOCLÁSTICA
VASCULITE CRIOGLOBULINÊMICA
DOENÇA DE BEHÇET
DOENÇA DE KAWASAKI
TROMBOANGEÍTE OBLITERANTE
SÍNDROME DE COGAN

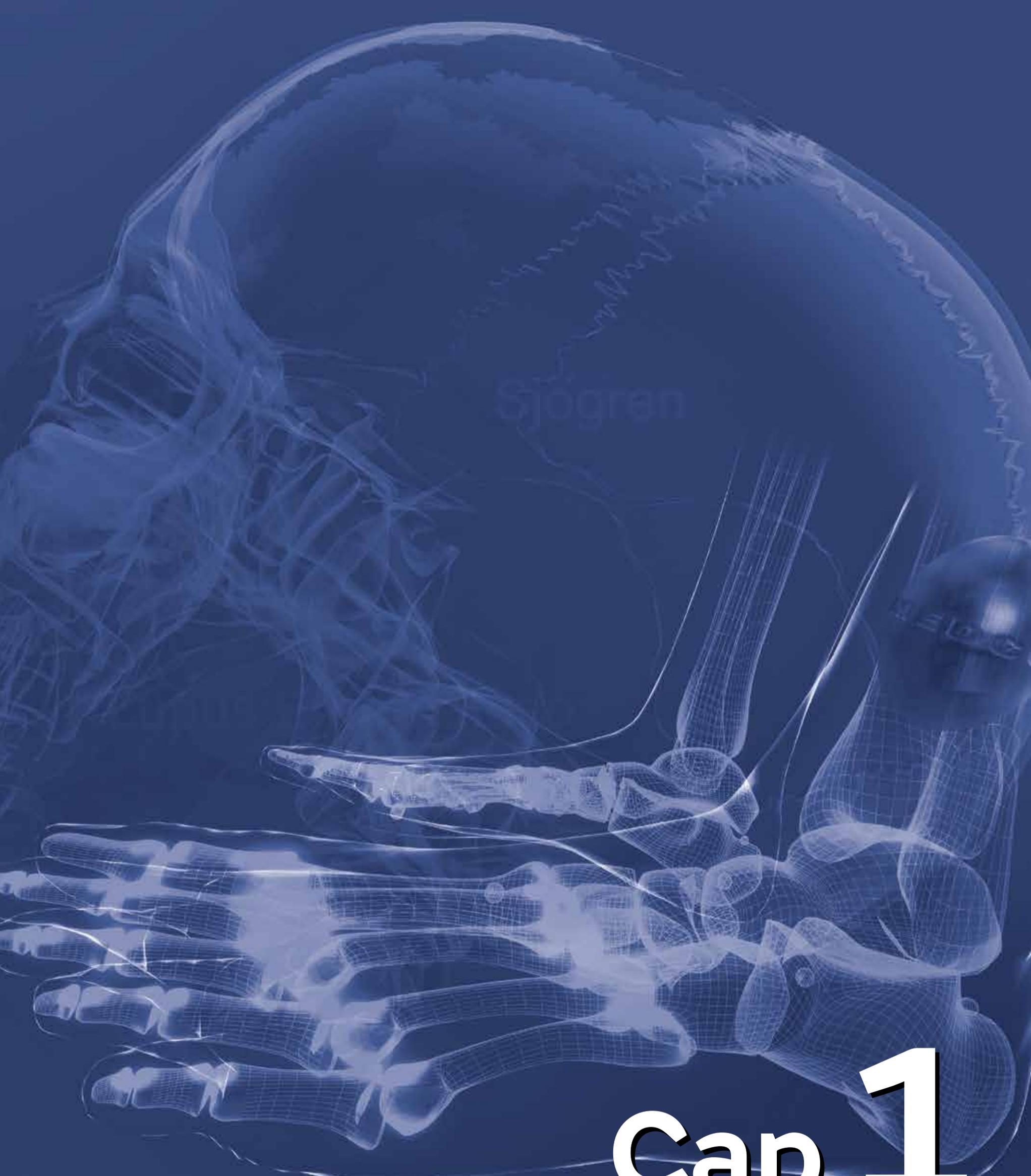
Cap.2: Amiloidoses

INTRODUÇÃO
I - PRINCIPAIS FORMAS CLÍNICAS
1- Amiloidose AA
2- Amiloidose AL
3- Amiloidose ATTR
4- Amiloidose Beta-2-M
II - PATOLOGIA
III - CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA
IV - TRATAMENTO

Área de Treinamento MEDCURSO

Questões de Concursos
Comentários

Valores de Exames Laboratoriais
em Clínica Médica



Cap. 1

AS VASCULITES

AS VASCULITES



Fig. 1A



Fig. 1B

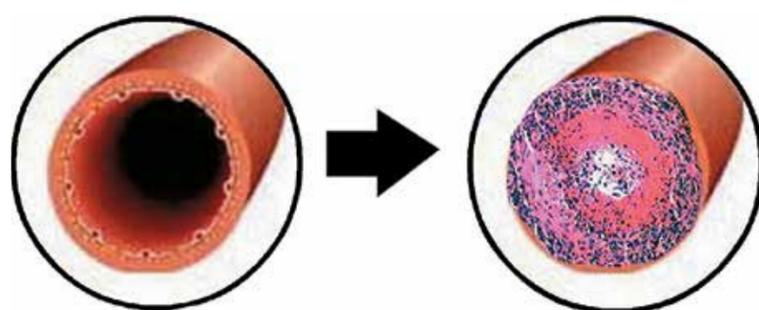


Fig. 1A: Múltiplos infartos renais: autópsia de um paciente com poliarterite nodosa clássica, uma vasculite necrosante que afeta artérias de médio e pequeno calibre, como os ramos da artéria renal. Histologicamente (à direita), uma vasculite necrosante se caracteriza por edema infiltrado inflamatório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

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

O QUE SÃO VASCULITES?

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

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

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

Neste capítulo discutiremos o importante grupo das **Vasculites Sistêmicas Primárias**, descrevendo as principais "Síndromes Vasculíticas" encontradas na prática médica. Veremos a Poliarterite Nodosa Clássica e a Poliarterite Microscópica (PAN e PAM), a Angeíte de Churg-Strauss, a Granulomatose de Wegener, a Arterite Temporal, a Púrpura de Henoch-Schönlein e muitas outras... Apesar de serem classicamente primárias, algumas dessas síndromes também podem se manifestar como vasculites secundárias, a exemplo da PAN clássica, que pode estar associada à infecção crônica pelo vírus da hepatite B.

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



ATENÇÃO

Quais são as consequências de uma vasculite?

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

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

PATOGÊNESE

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

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

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

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

Mas o que são, afinal, os famosos ANCA?

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

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

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

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

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

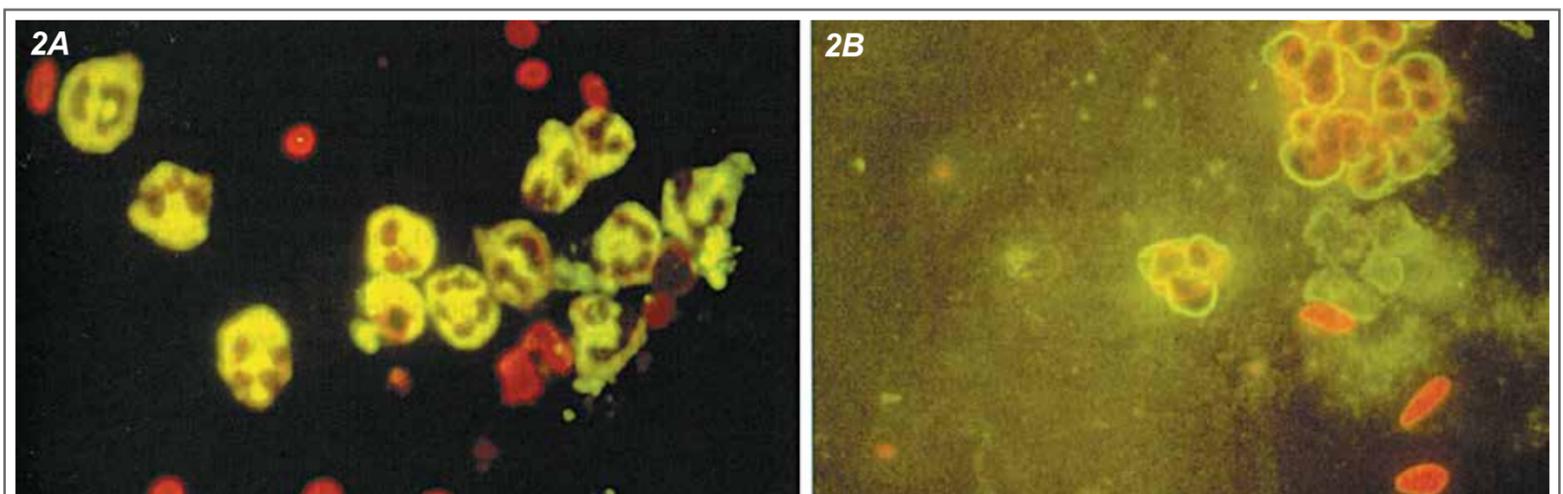


Fig. 2: Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilo (ANCA). **2A:** Padrão C-ANCA (citoplasmático), específico para G. Wegener.

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

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

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

SAIBA MAIS

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

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

apresentam este mecanismo, por deposição de imunocomplexos contendo antígenos do VHB.

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

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

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

CLASSIFICAÇÃO

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

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

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

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

SAIBA MAIS

Atualização da Nomenclatura das Vasculites

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

A maioria dos pacientes com síndromes vasculíticas se apresenta inicialmente como um “desafio diagnóstico”. Com frequência, surge alguma evidência de disfunção inexplicada de um ou mais órgãos, como resultado da **isquemia tecidual seletiva**. Manifestações inespecíficas de um estado inflamatório sistêmico, como astenia, anorexia, febre e perda de peso, costumam estar presentes. Também são comuns lesões cutâneas **purpúricas, ulceradas, nódulos subcutâneos** e sintomas musculoesqueléticos, como **mialgia e poliartralgia** e até artrite.

ABORDAGEM CLÍNICO-DIAGNÓSTICA

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

Uma segunda importante meta a ser alcançada é a **definição da síndrome específica** presente, porque as diversas condições podem requerer

condutas completamente diferentes. Algumas vasculites têm um curso geralmente benigno e autolimitado, como a púrpura de Henoch-Schönlein, que pode necessitar apenas de medicamentos sintomáticos, ou a vasculite relacionada a drogas, que usualmente remite com a retirada do agente responsável. Outras, como a poliarterite nodosa e a granulomatose de Wegener, podem apresentar uma evolução fulminante se não tratadas de modo imediato e agressivo. Ainda há casos de muitas vasculites secundárias, em que é fundamental a abordagem direcionada para a doença subjacente.

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

Há muitas características típicas de cada síndrome vasculítica, embora nenhuma seja exclusiva... Seja como for, a anamnese e o exame físico são de grande utilidade para o diagnóstico (**Tabela 3**).

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

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

Tab. 2: As pseudovasculites.

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

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

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

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

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

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

1. Quadro clínico e laboratorial não indica um local a ser biopsiado.
2. O risco da biópsia supera o da angiografia,

por exemplo, no envolvimento do intestino, cérebro, aorta e seus ramos.

3. Suspeita-se do acometimento de artérias de grande e médio calibre em locais que manifestam riqueza de achados à angiografia (ex.: artérias renais).

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

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

PRINCÍPIOS TERAPÊUTICOS

Uma vez estabelecido o diagnóstico de vasculite, a etapa seguinte é a definição da conduta a ser tomada. Como visto, as vasculites primá-

rias representam um espectro extremamente amplo de doenças. Um conceito inicial a ser considerado é o do **risco-benefício**. Algumas vasculites podem ser muito graves, porém, os efeitos colaterais de algumas drogas também. A meta, então, é não supertratar doenças leves, nem subtratar doenças graves. Sempre que possível, a terapêutica empregada deve se basear em evidências da literatura!

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

Veja algumas regras gerais...

Normalmente, as vasculites limitadas ao acometimento cutâneo, associadas ou não a sintomas constitucionais ou musculoesqueléticos leves, são tratadas apenas com sintomáticos, embora esses pacientes devam sempre ser mantidos em observação, de modo a detectar precocemente o surgimento de uma manifestação orgânica mais grave.

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

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

Via de regra, uma vez alcançada a remissão da doença, a prednisona é desmamada de forma gradual para que não haja exacerbação do quadro. A corticoterapia em dias alternados parece diminuir a toxicidade (*síndrome de Cushing secundária*, com **diabetes mellitus**, osteoporose, catarata e outros). É importante ressaltar que a cor-

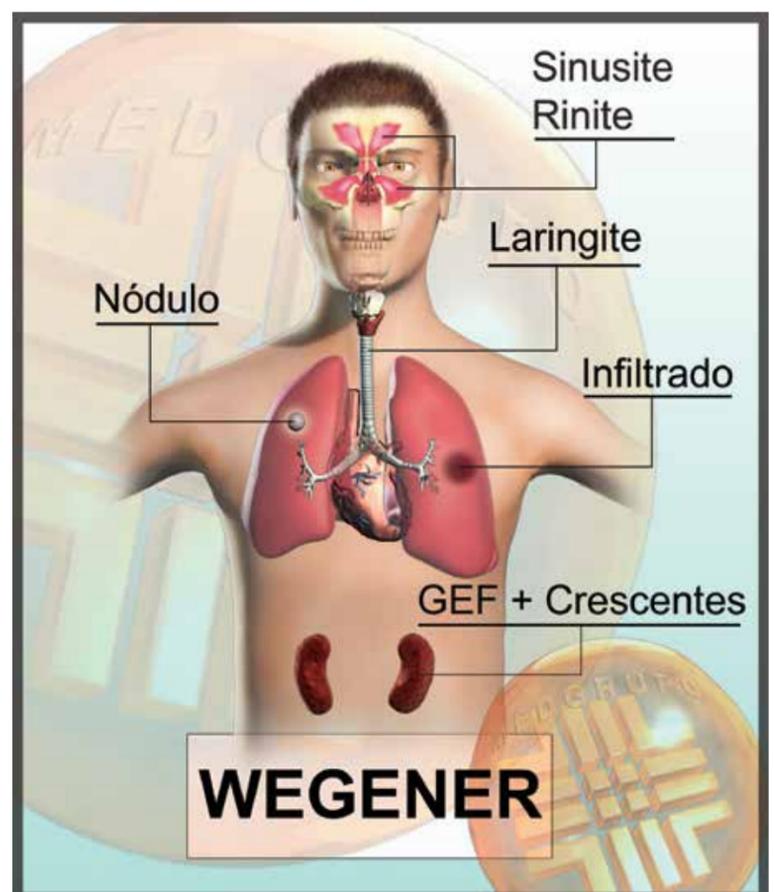
ticoterapia em dias alternados não tem lugar no início do tratamento, na indução da remissão...



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

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

GRANULOMATOSE DE WEGENER



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

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

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

1- Trato respiratório superior:

- Rinite/sinusite: rinorreia purulento-sanguinolenta, úlcera nasal, necrose septal.
- Estomatite/faringite: úlcera oral, dor de garganta.

- *Laringite: rouquidão, estridor (estenose subglótica).*
- *Otite média/mastoidite: otorreia, otalgia, hipoacusia.*
- 2- **Pulmões:** *infiltrado, hemorragia alveolar (hemoptise), nódulos, cavitações, pleurite.*
- 3- **Rins:** *glomerulite focal e segmentar necrosante, crescentes, GN rapidamente progressiva, uremia.*
- 4- *Sintomas constitucionais: mialgias, poliartralgia.*
- 5- *Traqueia e brônquios: traqueobronquite, estenose, ulceração.*
- 6- *Olhos: episclerite, pseudotumor orbitário.*
- 7- *Pele: lesões purpúricas/papulosas, úlceras, nódulos subcutâneos.*
- 8- *Neuro: mononeurite múltipla.*

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

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

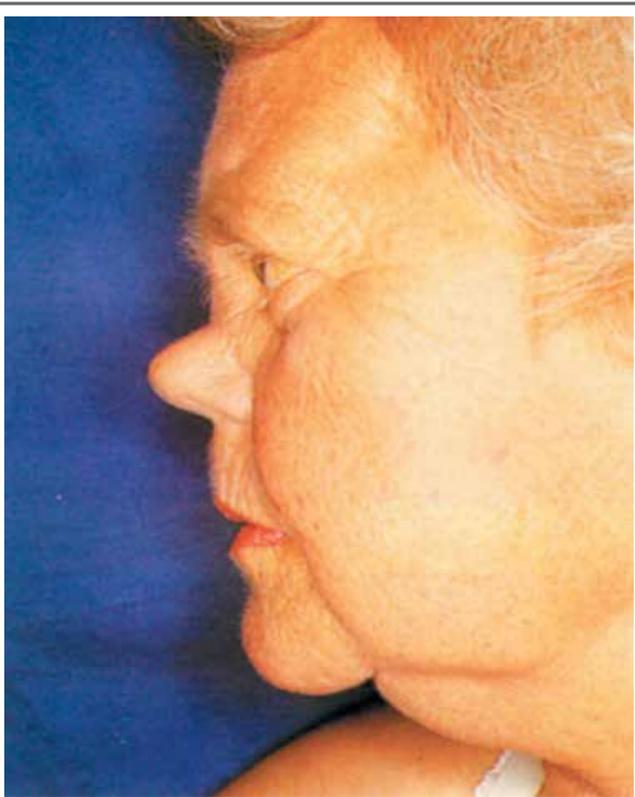


Fig. 3A: Nariz em sela na granulomatose de Wegener.



Fig. 3B: Perfuração do septo.

Trato Respiratório Superior

Um dos grandes marcos da doença é a ocorrência de inflamação granulomatosa na mucosa do trato respiratório superior (com ou sem vasculite associada), presente em 95% dos casos. Em consequência deste processo, o pa-

ciente tipicamente se apresenta com um quadro clínico de rinosinusite (com coriza piossanguinolenta), obstrução nasal, ulcerações em palato e septo, não raro evoluindo com perfurações e, até mesmo, “nariz em sela” (**FIGURA 3**), que representa a destruição completa do septo nasal, com colabamento da ponte do nariz... Otite média serosa (por bloqueio da tuba de Eustáquio) e mastoidite também são comuns, secundárias à doença na cavidade nasofaríngea. Alguns pacientes evoluem com perda auditiva irreversível... Podem ocorrer ainda estenoses subglótica, traqueal e brônquica, que quando combinadas ao quadro clínico típico (trato respiratório superior + inferior + glomerulonefrite) sugerem muito o diagnóstico desta condição! Cerca de 16% dos pacientes evoluem com estenose subglótica importante (cicatrices), causando sinais e sintomas de obstrução respiratória alta.

Pulmões

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

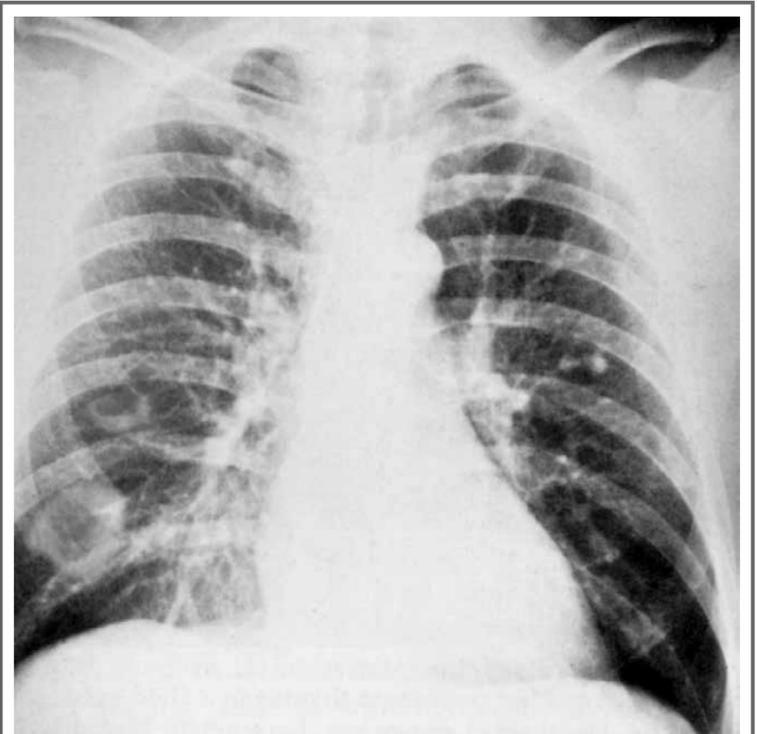


Fig. 4: Acometimento pulmonar clássico na granulomatose de Wegener: infiltrados e cavitações.

Rins

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

ença! Pode haver também vasculite das artérias renais e nefrite intersticial.

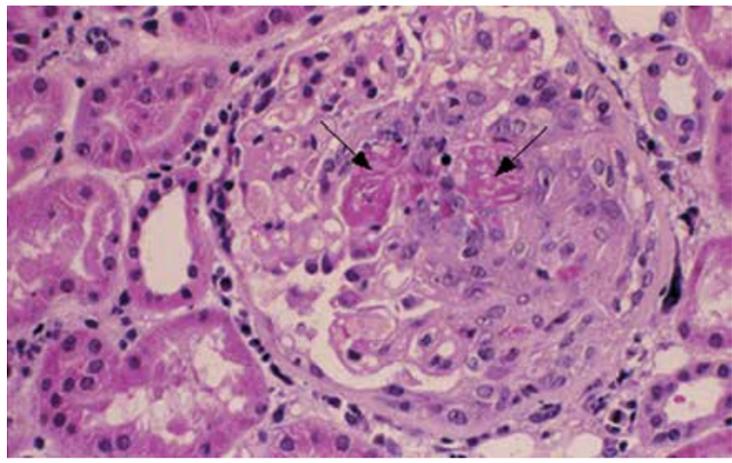


Fig. 5: Lesão glomerular necrosante (setas) na granulomatose de Wegener: GN proliferativa focal e segmentar.

Olhos

O comprometimento ocular é comum (cerca de **50%** dos casos) e extremamente variável, com conjuntivite, *ceratite ulcerativa periférica*, episclerite, esclerite, uveíte, neurite óptica e uma forma típica de inflamação fibrogranulomatosa retrorbital, originando um quadro de *pseudotumor da órbita*, com exoftalmia dolorosa (**FIGURA 6**).



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

Pele

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

Sistema musculoesquelético

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

Outros

Em um quarto dos casos ocorrem manifestações neurológicas, sendo a mais comum a meningite asséptica (segundo o *Cecil*) ou a mononeurite múltipla (segundo o *Kelley*)... Podem ocorrer ainda polineuropatia e disfunção de

pares cranianos! O acometimento cardíaco é incomum (< 10%), em geral na forma de uma pericardite ou, mais raramente, vasculite coronariana e cardiomiopatia. Envolvimento das glândulas parótidas, trato gastrointestinal, mamas, próstata e testículos são raríssimos.

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

Por fim, um dado novo na literatura: recentemente foi demonstrado que os portadores de GW apresentam um risco inesperadamente aumentado de **Tromboembolismo Venoso (TVP/TEP)**. Inclusive, esse risco chega a ser 7x maior que o dos pacientes lúpicos e portadores de artrite reumatoide (os quais já possuem risco bem acima da população geral)! Não há nenhuma recomendação para anticoagular profilaticamente esses doentes, porém, devemos ficar ainda mais atentos à possibilidade de TEP no diagnóstico diferencial das queixas pulmonares... Um grande complicador do TEP na GW é a ocorrência de hemorragia alveolar (hemoptise), que contraindica o emprego de anticoagulantes e agentes fibrinolíticos (muitas vezes sobrando apenas o *filtro de veia cava*).

DIAGNÓSTICO

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

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

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

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

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

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

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

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

SAIBA MAIS *Wegener versus uso de cocaína*

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

TRATAMENTO

Até meados do século XX, a doença era universalmente letal dentro de poucos meses após o início do acometimento renal... Hoje, felizmente, existem esquemas terapêuticos bastante eficazes, baseados na imunossupressão agressiva. O tratamento de escolha ainda é a combinação de **ciclofosfamida**, na dose de 2 mg/kg/dia, com **prednisona**, na dose de 1 mg/kg/dia. Esse esquema leva à melhora significativa em mais de 90% dos casos, sendo que em 75% ocorre remissão completa. Com o tratamento adequado, a sobrevida em dez anos gira em torno de 90%!!! A dose de ciclofosfamida deve ser ajustada de modo a manter a contagem leucocitária em torno de 3.000 cel/microL (o que dá cerca de 1.500 neutrófilos/microL), reduzindo-se, assim, o risco de infecções bacterianas graves. Lembre-se que os usuários de terapia imunossupressora combinada (citotóxico + corticoide) devem fazer profilaxia contra a pneumocistose (SMX-TMP 3x semana).

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

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

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

SAIBA MAIS

Ciclofosfamida VO diária versus Ciclofosfamida IV mensal

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

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

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

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

álise. O mesmo procedimento vale para os casos associados aos anticorpos Antimembrana Basal Glomerular (MBG).

POLIARTERITE NODOSA CLÁSSICA E POLIANGEÍTE MICROSCÓPICA

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

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

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

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

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

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

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



ATENÇÃO

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

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS POLIARTERITE NODOSA CLÁSSICA

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

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

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

O sistema nervoso periférico é acometido com frequência (50% dos casos), podendo ocorrer

mononeurite múltipla, mononeurite simples ou mesmo polineuropatia simétrica distal. O sistema nervoso central é envolvido em **20%** dos casos, podendo haver cefaleias, convulsões ou acidentes vasculares.

MONONEUROPATIA MÚLTIPLA OU “MONONEURITE MULTIPLEX”:

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

Em **60%** dos casos de poliartrite nodosa ocorre vasculite das artérias renais e suas divisões (especialmente as artérias interlobares), resultando com frequência em **infartos renais**, hipertensão renovascular (que pode vir a ser maligna) e insuficiência renal progressiva. Não há glomerulite, portanto, o sedimento urinário é inocente, a não ser por discreta proteinúria e, eventualmente, hematuria. A glomerulite (sedimento urinário “ativo”) é uma manifestação típica da PAN microscópica... Todavia, como o paciente costuma se tornar gravemente hipertenso por um mecanismo “renovascular” (arterite obliterativa das interlobares), é comum o encontro de glomerulopatia (ex.: GESF), bem como outras formas de lesão microvascular relacionadas à hipertensão arterial sistêmica.



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

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

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

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

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

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS POLIANGÉITE MICROSCÓPICA

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

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

A glomerulite é semelhante à encontrada na granulomatose de Wegener: crescêntrica e pauci-imune (ANCA positiva), com evolução rapidamente

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

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

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

DIAGNÓSTICO

Os achados laboratoriais inespecíficos incluem elevação da Velocidade de Hemossedimentação (VHS) e da proteína C reativa, anemia normocítica normocrômica (“anemia de doença crônica”), **leucocitose neutrofílica** entre 20.000-40.000/mm³, **trombocitose**, hipoalbuminemia leve e hipergamaglobulinemia. O fator reumatoide é encontrado com maior frequência que o fator antinuclear. Na PAN microscópica, o sedimento urinário pode revelar cilindros hemáticos e dismorfismo eritrocitário, que fazem o diagnóstico de glomerulonefrite. Proteinúria e elevação das escórias nitrogenadas são vistas em ambas as formas de PAN... A associação da poliarterite nodosa com o HBsAg já foi citada. O diagnóstico da PAN clássica é confirmado pelos critérios da **Tabela 4**.

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

CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO (DIAGNÓSTICO) DE PAN

- 1- Perda de peso de mais de 4 kg
- 2- Livedo Reticular
- 3- Dor ou Hipersensibilidade Testicular
- 4- Mialgias, Fraqueza (excluindo as cinturas escapular e pélvica)
- 5- Mononeuropatia ou Polineuropatia
- 6- Hipertensão Arterial Diastólica > 90 mmHg de início recente
- 7- Ureia > 80 mg/dl ou Creatinina > 1,5 mg/dl
- 8- Presença de marcadores sorológicos de infecção ativa pelo vírus da hepatite B
- 9- Aneurismas ou oclusões de artérias viscerais à arteriografia
- 10- Biópsia de Artéria de pequeno/médio calibre contendo neutrófilos



Fig. 8: Acometimento renal da PAN: estenoses e dilatações evidentes.

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

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

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

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As primeiras condições a serem excluídas, com base nos aspectos clínicos e exames complementares, são as outras vasculites necrosantes sistêmicas, como a granulomatose de Wegener e a síndrome de Churg-Straus, as causas de pseudovasculite (**Tabela 2**) e as doenças associadas à poliarterite nodosa secundária.

Deve-se fazer a ressalva que a distinção com as formas graves de vasculite, como a granulomatose de Wegener não é essencial para o tratamento, o qual é semelhante e deve ser iniciado de imediato.

TRATAMENTO

Se não forem tratadas, a poliarterite nodosa e a poliangeíte microscópica apresentam uma

sobrevida de menos de 15% em cinco anos. Assim sendo, costumam ser empregados esquemas agressivos com **prednisona + ciclofosfamida** que, como assinalado acima, seguem o protocolo já descrito para granulomatose de Wegener. No caso da poliangeíte microscópica, também tem sido aceito o uso combinado de **prednisona + rituximab**.

Há autores que defendem a utilização da **pulsoterapia** com corticosteroides (metilprednisolona) nos casos de evolução fulminante, como forma de atingir mais prontamente o controle da doença e diminuir a toxicidade final. A **plasmaferese** está indicada nos casos de GN rapidamente progressiva com síndrome urêmica e necessidade de diálise.

Também há quem recomende um esquema apenas com a prednisona, na dose de 60 mg/dia, para as formas limitadas da doença que não comprometam órgãos viscerais... Em tais casos, a grande maioria dos pacientes alcança a remissão apenas com esse tratamento.

A mortalidade é maior no primeiro ano, resultando da gravidade da doença, da toxicidade do tratamento ou de infecções superpostas, tendo um pior prognóstico os indivíduos com mais de 65 anos de idade e os que apresentam insuficiência renal. A chance de recidiva chega a 25% na poliangeíte microscópica, porém, gira em torno de 10% na poliarterite nodosa clássica. Geralmente há boa resposta à reinstituição da terapêutica em ambos os casos. Alguns pacientes necessitam de corticosteroides indefinidamente, como manutenção, podendo ser empregada a azatioprina nesses casos com o intuito de “poupar” corticoides.

Outras terapias que estão sendo utilizadas em estudos são o metotrexate, a gamaglobulina venosa e diversos anticorpos monoclonais contra componentes pró-inflamatórios.

Na poliarterite nodosa associada à hepatite B crônica (HBsAg positivo), a abordagem

se baseia no tratamento antiviral combinado ao uso de corticoides e, nos casos graves ou refratários, plasmaferese.

SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

A síndrome de **Churg-Strauss**, que recebe também a denominação de **angeíte granulomatosa alérgica**, é uma vasculite necrosante sistêmica que acomete vasos de **médio e pequeno calibre**.

Não se conhecem sua etiologia e patogenia, mas tudo leva a crer que a doença seja causada por múltiplos fenômenos imunomediados. A notável coexistência de rinite/asma/eosinofilia/IgE elevada sugere reações de hipersensibilidade imediata. Já a **associação aos ANCA** levanta a possibilidade de participação desse autoanticorpo na gênese da doença, enquanto a característica presença dos granulomas pode estar relacionada ao fenômeno de hipersensibilidade tardia.

SAIBA MAIS

Churg-Strauss induzido pelo tratamento da asma

*Existe correlação estatística comprovada entre a síndrome de Churg-Strauss e o uso de antagonistas de leucotrieno (ex: montelucaste), empregados no tratamento da asma... Porém, atualmente se acredita que **NÃO haja uma relação verdadeiramente causal entre essas drogas e a doença!!!** Parece que, pelo fato dos antagonistas de leucotrieno permitirem grandes reduções na dose de corticoide em alguns pacientes, ocorreria o “desmascaramento” de uma síndrome de Churg-Strauss subjacente, que então poderia se expressar de maneira mais robusta e completa (fase vasculítica – ver adiante)! Veremos que a síndrome de Churg-Strauss (ao contrário das demais vasculites ANCA positivas) responde muito bem à corticoterapia isolada, e por isso alguns doentes com asma grave relacionada à síndrome podem na verdade nunca receber o diagnóstico de vasculite, pois o próprio tratamento da asma grave com corticoide sistêmico acaba controlando a verdadeira doença de base...*

Esta rara doença, que no passado foi intensamente confundida com a poliarterite nodosa, acomete mais homens que mulheres, numa relação de **2:1**, e tem um pico de incidência entre **30-40 anos**.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- 1- Sintomas constitucionais: febre, mialgias, artralgias.
- 2- Asma (geralmente grave).
- 3- Eosinofilia ($> 1.000/mm^3$).
- 4- Sinusite, rinite, polipose nasal.
- 5- Mononeurite múltipla.
- 6- Infiltrado pulmonar eosinofílico, “migratório”.
- 7- Miocardite eosinofílica (maior causa de óbito).

8- Gastroenterite eosinofílica: diarreia, dor abdominal.

9- Glomerulite focal e segmentar (geralmente branda!).

A doença costuma ser dividida em três fases:

1. **Período prodrômico**, que pode durar muitos anos, consistindo de rinite alérgica, polipose nasal e asma.
2. **Fase eosinofílica**, caracterizada por eosinofilia sanguínea e tecidual, por exemplo: pneumonia eosinofílica e/ou gastroenterite eosinofílica.
3. **Fase vasculítica**, manifestada pela *vasculite sistêmica*, que surge em média três anos após o início da asma.

Essas fases se confundem em alguns casos, e a doença eosinofílica infiltrativa pode ter caráter recidivante. A asma precede a síndrome de Churg-Strauss em quase todos os casos, e o seu menor tempo de duração pré-vasculite indica um pior prognóstico. Com frequência, vai se tornando grave até o aparecimento da vasculite, quando, inesperadamente, costuma entrar em remissão. Além da asma, são comuns os sintomas de rinite e sinusite alérgicas, bem como a formação de pólipos nasais.

No início da doença, são comuns febre, mal-estar, anorexia e perda de peso. Muitas vezes também há mialgias, artralgias ou até artrites, que podem acometer qualquer articulação e podem ser migratórias. Em até **70%** dos casos há lesões cutâneas, sendo mais comuns a púrpura palpável e, de forma bastante típica, nódulos subcutâneos, por vezes ulcerados.

O acometimento pulmonar se dá em **70%** dos pacientes, com infiltrados esparsos intersticiais ou alveolares transitórios, com frequência associados a nódulos sem cavitação e derrames pleurais (**FIGURA 9**).



Fig. 9: Acometimento pulmonar na vasculite de Churg-Strauss.

Mononeurite múltipla e, por vezes, polineuropatia, são encontrados em até **70%** dos casos. O sistema nervoso central é quase sempre poupado.

A doença cardíaca é pouco comum (cerca de 14%), mas atualmente é a principal causa de morte na síndrome de Churg-Strauss!

Pode haver acometimento miocárdico, pericárdico ou coronariano. A forma mais comum de acometimento cardíaco da doença é a **miocardite** (cardiomiopatia), manifestando-se como insuficiência cardíaca congestiva e edema pulmonar.

O trato gastrointestinal é envolvido em 50% dos pacientes, manifestando-se por dor abdominal, diarreia, hemorragia e perfuração, em decorrência de uma gastroenterite eosinofílica.

O envolvimento renal atinge cerca de um terço dos casos e normalmente não compromete sua função de forma importante. São observados glomerulonefrite segmentar e focal, vasculite ou mesmo nefrite intersticial eosinofílica.

DIAGNÓSTICO

Anemia, leucocitose, trombocitose e aumento do VHS são comuns. A **eosinofilia** ocorre virtualmente em todos os casos, geralmente com mais de 1.000 eosinófilos/ml. Pode haver fator reumatoide positivo em baixos títulos. A IgE está elevada em 75% dos casos. Cerca de **50%** dos pacientes apresentam ANCA positivo, no padrão **p-ANCA** (lembre-se: devemos confirmar tal achado com a dosagem do *antimieloperoxidase*). As angiografias costumam ser normais.

A biópsia pode ser muito sugestiva da doença, virtualmente confirmando o diagnóstico diante do quadro clínico clássico, por exemplo: presença de vasculite necrosante associada à granulomas extravasculares com grande número de eosinófilos de permeio (infiltração eosinofílica, eventualmente o próprio “granuloma eosinofílico”), num doente com história de asma progressiva de início na vida adulta, associada à rinite alérgica, à polipose nasal e à vasculite cutânea, além de sinais e sintomas sistêmicos inespecíficos... Todavia, o critério histopatológico atualmente não é considerado obrigatório para o diagnóstico da síndrome, pois, apesar de bastante específico, é pouco sensível (a maioria dos doentes não apresenta os achados típicos nas primeiras biópsias). Os sítios preferenciais para biópsia são os pulmões e a pele. O diagnóstico pode ser auxiliado pelos critérios da **Tabela 5**.

Tab. 5: Na presença de pelo menos quatro destes seis critérios temos um diagnóstico de Churg-Strauss. Perceba como o diagnóstico é possível mesmo na ausência do critério histopatológico...

1- Asma
2- Eosinofilia > 10%
3- Mononeuropatia ou Polineuropatia
4- Infiltrados Pulmonares Migratórios nas Radiografias
5- Anormalidades dos Seios Paranasais
6- Eosinófilos Extravasculares à Biópsia

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dados clínicos, como a asma; laboratoriais, como a eosinofilia; e achados típicos na biópsia (eosinófilos extravasculares) excluem as outras vasculites sistêmicas. Do mesmo modo, a pneumonia eosinofílica crônica e a síndrome hipereosinofílica são afastadas pela clínica, a não associação à alergia e a ausência de vasculite ou granulomas.

TRATAMENTO

Quando não tratada, a doença apresenta uma sobrevida em cinco anos de apenas 25%. A terapia de escolha é a **prednisona**, na dose de 1 mg/kg/dia durante 2-3 meses. Na maioria dos casos, os imunossupressores citotóxicos NÃO são necessários!

Comumente a remissão completa é alcançada e, uma vez conseguida, as recaídas podem chegar a 25%. A monitorização da contagem de eosinófilos é útil no acompanhamento, pois em geral as recaídas são precedidas por seu aumento... A maioria dos autores considera que a síndrome de Churg-Strauss possui prognóstico geral bem melhor que o da poliarterite nodosa.

A ciclofosfamida pode ser adicionada quando houver falha do corticoide, bem como nos casos mais graves. Diante de um quadro grave, o tratamento preconizado deve ser similar aos já descritos para outras vasculites necrosantes. As mesmas considerações também são válidas quanto à utilização da pulsoterapia. Atualmente o **rituximab** (anticorpo monoclonal anti-CD20) tem sido estudado em portadores de doença refratária ao uso de corticoide + imunossupressor.

ARTERITE TEMPORAL E POLIMIALGIA REUMÁTICA

A **Arterite Temporal**, também conhecida como arterite de células gigantes, arterite craniana e arterite granulomatosa, é a *vasculite sistêmica primária mais comum em adultos*, com uma prevalência de 2 casos a cada 1.000 pessoas da faixa etária acima de 50 anos. Esta vasculite acomete artérias de **grande e médio calibre**.

A **Polimialgia Reumática** é uma entidade ainda mais comum do que a arterite temporal: prevalência de 7 casos a cada 1.000 pessoas com mais de 50 anos. Esta síndrome se caracteriza por dor e rigidez da região cervical, cinturas escapular e pélvica, associada a sintomas constitucionais (perda ponderal, fadiga, febre) e marcadores de atividade inflamatória sistêmica (aumento do VHS, anemia de doença crônica e hipergamaglobulinemia).

Diversos autores acreditam que a polimialgia reumática faça parte do espectro clínico da arterite de células gigantes, já que está presente em **40-50%** dos pacientes acometidos por

esta vasculite; porém, esta hipótese ainda não foi totalmente confirmada. A associação entre as duas condições é fortalecida por compartilharem os mesmos aspectos epidemiológicos.

A idade média de início é de **60-75 anos**, sendo extremamente raro o acometimento de indivíduos com menos de 40 anos. A relação entre homens e mulheres é de **1:2** (junto com a arterite de Takayasu, são as únicas vasculites que predominam em mulheres). Há um predomínio na raça **branca**, sendo a doença muito rara em negros...

A etiologia e a patogenia dessas condições são desconhecidas, mas parece que o processo de inflamação vascular é ocasionado por um antígeno (ainda não identificado), que se localiza na camada adventícia das artérias. Estudos onde se recuperaram linfócitos T CD4+ nos tecidos infiltrados mostraram que existe uma “expansão clonal restrita” dessas células; isto é, apenas alguns poucos linfócitos que reconhecem o mesmo antígeno sofreram proliferação, sugerindo que o processo provavelmente é direcionado contra tal antígeno específico. Sabemos também que existe agregação familiar na arterite de células gigantes, e nestes casos, se observa associação com o **HLA-DR4**.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Polimialgia Reumática

- 1- Sintomas constitucionais.
- 2- Dor e rigidez matinal na região cervical e cinturas escapular e pélvica.
- 3- Marcadores inflamatórios positivos.

Arterite Temporal

- 1- Sintomas constitucionais.
- 2- Cefaleia (geralmente domina o quadro).
- 3- Claudicação de mandíbula.
- 4- Polimialgia reumática.
- 5- Distúrbios visuais (pode evoluir para amaurose).
- 6- Acometimento do arco aórtico (claudicação de MMSS).

Embora o início possa ser abrupto, na maioria das vezes a sintomatologia é insidiosa, frequentemente evoluindo durante semanas ou meses até que se estabeleça o diagnóstico. Os sintomas constitucionais costumam estar presentes, como fadiga, anorexia, perda ponderal e febre baixa, sendo que a arterite de células gigantes é uma causa importante de febre de origem obscura ou perda ponderal inexplicada em indivíduos > 50 anos.

Polimialgia Reumática

O envolvimento musculoesquelético manifesta-se tipicamente por **dor e rigidez matinal** e pós-reposo, que são referidas pelos pacientes como sendo de localização muscular. O envolvimento é proximal e simétrico, incluindo a

região cervical, as cinturas escapular e pélvica. Não há fraqueza muscular (apenas dor e rigidez). Esse quadro, na verdade, deve-se a uma discreta sinovite das grandes articulações (ombro e quadril). Por serem articulações revestidas por uma musculatura proeminente, no exame físico não se percebem os sinais de artrite. Já foi bem documentada a ocorrência de sinovite em articulações periféricas, ocorrendo em 15-75% dos casos. Os sintomas constitucionais devem estar presentes. Perda ponderal, fadiga e febre baixa são os mais referidos.

Arterite de Células Gigantes (Arterite Temporal)

Seu quadro clínico típico reflete a localização dos vasos mais acometidos, que são as artérias temporais superficiais, mandibulares, oftálmicas e ciliares posteriores.

A cefaleia é a manifestação mais comum, ocorrendo em 70% dos casos e usualmente surgindo precocemente no início da doença. Geralmente é unilateral, temporal ou frontotemporo-occipital. Costuma ser exacerbada pelo frio, toque no escalpo e durante o período noturno. Por vezes desaparece mesmo com a doença em atividade.

Hipersensibilidade do couro cabeludo é comum, especialmente sobre as artérias temporais e occipitais, nas quais podem ser verificados nódulos ou até infartos cutâneos. As artérias podem estar espessadas, nitidamente visíveis (**FIGURA 10**), apresentando ou não sinais flogísticos, e terem pulsação diminuída ou mesmo ausente.

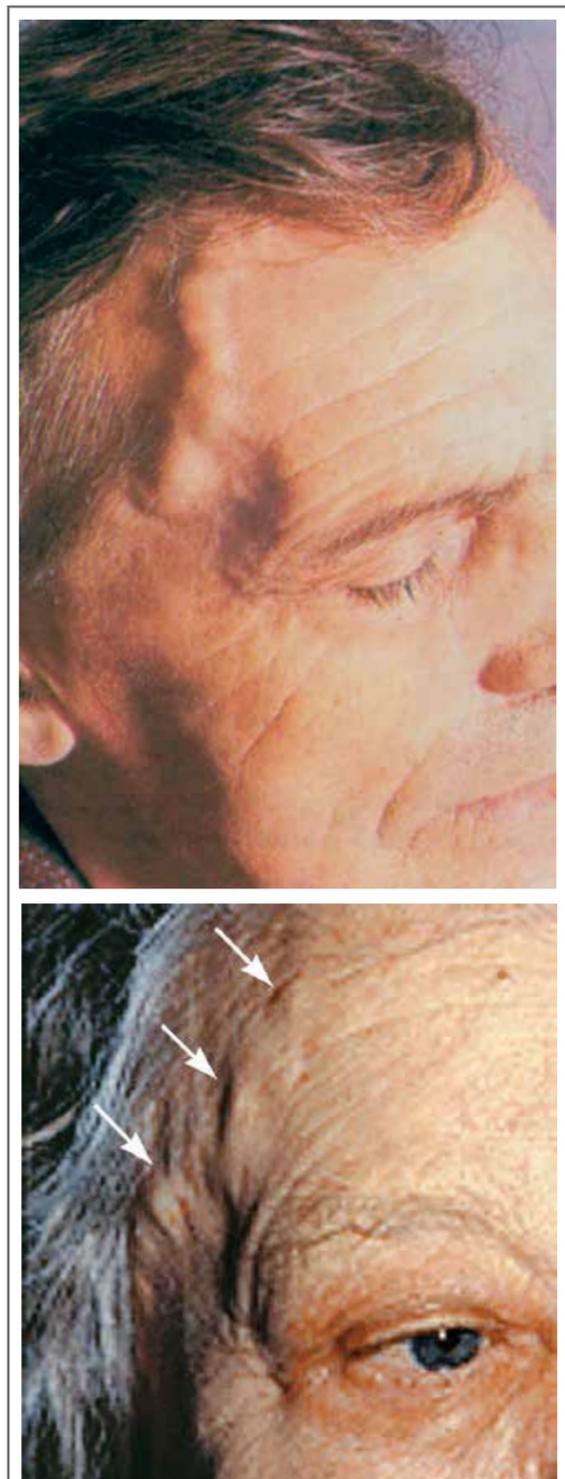


Fig. 10: Artérias temporais espessadas na arterite temporal.

Ocorre polimialgia reumática em **40%** dos casos de arterite de células gigantes, podendo preceder, acompanhar ou ter início após o surgimento da vasculite.

Uma manifestação típica é a claudicação envolvendo os músculos mastigatórios (**claudicação de mandíbula**), a língua e a musculatura da faringe. **Esse sintoma é quase patognômico de arterite temporal!!** Nos casos mais graves, pode haver trismo.

Distúrbios visuais foram descritos em 25-50% dos casos e constituem uma urgência médica. Resultam de lesão das artérias oftálmicas ou seus ramos ciliares posteriores (que irrigam o nervo óptico). Pode haver diminuição da acuidade visual, amaurose fugaz ou mesmo **perda visual completa** e indolor, frequentemente irreversível. Em até 50% desses casos, o mesmo ocorrerá com a visão contralateral se não for iniciado o tratamento.

Pode ocorrer evidência clínica de acometimento do arco aórtico e seus grandes ramos (tal como na arterite de Takayasu) em **15%** dos pacientes, com o surgimento de sensibilidade no trajeto das artérias, sopros e claudicação dos membros superiores. A dilatação aneurismática da aorta pode levar à regurgitação valvar, além de predispor a dissecação aórtica. Já foram descritos infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e infartos localizados em outros órgãos, em consequência à arterite temporal.

O acometimento das artérias intracranianas é bastante raro e se manifesta por ataques isquêmicos transitórios ou acidentes vasculares encefálicos. O sistema nervoso periférico também é quase sempre poupado, mas pode surgir mononeurite múltipla ou polineuropatia.

DIAGNÓSTICO

Os achados laboratoriais frequentes são uma anemia normocítica normocrômica, leucocitose normal e ocasional elevação discreta das plaquetas. **O VHS é tipicamente elevado e utilizado como marcador de atividade da doença.** Encontra-se quase sempre acima de 50 mm/h (normal: até 10 mm/h, para homens, e até 15 mm/h, para mulheres).

Podemos encontrar discreta elevação das enzimas hepáticas, principalmente da fosfatase alcalina, sem qualquer consequência clínica. Outro achado curioso que pode ser encontrado é o aumento de fatores do complemento.

A biópsia da artéria temporal é o exame padrão-ouro no diagnóstico da arterite de células gigantes, mostrando um infiltrado linfocítico com granulomas contendo células gigantes multinucleadas. Pela natureza focal das alterações histológicas, deve-se escolher um local com evidência clínica de acometimento! Um segmento de artéria com 3-5 cm deve ser coletado, e diversos cortes histológicos devem

ser obtidos. A biópsia normal não exclui o diagnóstico, nem mesmo quando repetida do lado oposto. Se a biópsia não puder ser realizada prontamente, porém houver necessidade de tratamento imediato (ex: sintomas visuais, que demandam corticoterapia urgente), o diagnóstico não será prejudicado se o procedimento for feito nas próximas duas semanas.

A suspeita de polimialgia reumática não é considerada indicação para a biópsia da artéria temporal se não houver suspeita clínica de arterite. O seu diagnóstico depende de critérios clínicos (**Tabela 6**).

Tab. 6: Critérios diagnósticos para polimialgia reumática: todos necessários.

Idade superior a 50 anos
Dor e rigidez matinal (maior que 30min) em pelo menos duas das seguintes regiões:
- Cervical
- Cintura escapular
- Cintura pélvica
VHS maior que 40 na primeira hora
Duração dos sintomas por um mês
Nenhuma outra doença presente

A biópsia muscular na polimialgia reumática é normal ou revela apenas alterações compatíveis com atrofia por desuso. Da mesma forma, a eletroneuromiografia é normal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A polimialgia reumática deve ser diferenciada de certas entidades. A fibromialgia caracteriza-se pelos **tender points** e não apresenta alterações laboratoriais. Na polimiosite há elevação das enzimas musculares e anormalidades na eletromiografia e na biópsia muscular.

Outras doenças que podem simular a polimialgia reumática são infecções crônicas, como a endocardite bacteriana subaguda, neoplasias malignas, infecções virais, hipotireoidismo e outras colagenoses.

As condições que geram confusão com a arterite de células gigantes são outras vasculites, especialmente a arterite de Takayasu, a amiloidose com comprometimento vascular e a arterosclerose predominante dos segmentos superiores com elevação da velocidade de hemossedimentação por outro motivo.

TRATAMENTO

A arterite temporal e a polimialgia reumática são entidades que apresentam uma **resposta dramática aos glicocorticoides**. A não melhora após 48-72h inclusive torna ambos os diagnósticos bastante improváveis!!!

Na arterite temporal, iniciam-se doses altas de **prednisona**, entre **60-80 mg/dia**. A remissão costuma ser rápida, tanto pela clínica quanto pela queda na velocidade de hemossedimentação, permitindo a redução gradual da dose da prednisona após o primeiro mês, chegando ao sexto mês em cerca de 10 mg/dia. A partir daí, mantêm-se baixas doses até completar dois anos de tratamento, quando este é então interrompido. Recaídas podem ocorrer com a diminuição muito rápida do glicocorticoide, exigindo novo aumento da dose. São mais comuns no primeiro ano, mas podem ocorrer após encerrado o tratamento.

Nos casos em que doses de manutenção de corticoide relativamente altas se fazem necessárias, podem ser tentados a azatioprina ou o metotrexato como alternativas “poupadoras de corticoide”, sendo os resultados dos estudos disponíveis bastante variados, porém, em nenhum deles se demonstrou grande benefício... Infelizmente, esses pacientes em geral “não escapam” de doses cumulativas elevadas de corticoide, e em até 65% dos casos se observam comorbidades secundárias a seus paraefeitos (infecções, diabetes, osteoporose, osteonecrose, distúrbios metabólicos e psiquiátricos). Lembre-se que diversas medidas para reduzir o impacto dos glicocorticoides devem acompanhar seu uso crônico: reposição de cálcio (1.500 mg/dia), vitamina D (800 UI/dia) e bisfosfonados em doses profiláticas (ex.: alendronato 35 mg/dia)...

Também devemos associar **AAS em baixas doses** (ex.: 100 mg/dia) nos pacientes com arterite temporal! Essa conduta reduz a incidência de complicações isquêmicas relacionadas à doença (ex.: lesão do nervo óptico, AVC, IAM). Portadores de complicações urgentes, como *amaurose fugaz*, devem receber corticoides em doses elevadas, empregando-se, de preferência, a estratégia da **pulsoterapia** (metilprednisolona IV 1 g/dia por três dias).

A polimialgia reumática responde dramaticamente a baixas doses de **prednisona**, como **10-20 mg/dia**, em uma ou duas tomadas, havendo melhora significativa já nas primeiras 24 horas. A prednisona é gradualmente reduzida, após o controle inicial, sendo inteiramente retirada em um ou dois anos. Alguns pacientes serão incapazes de interromper o uso da prednisona, e doses equivalentes a 2-3 mg/dia poderão ser continuadas indefinidamente, o que parece ser seguro. O metotrexate também pode ajudar a “desmamar” o corticoide em alguns casos.

ARTERITE DE TAKAYASU

A arterite de Takayasu, também conhecida como **síndrome do arco aórtico** e “**doença sem pulso**”, é uma vasculite que se caracteriza pelo acometimento preferencial da aorta e seus ramos primários.

Sua etiologia não é conhecida, assim como sua patogenia, mas acredita-se que estejam envolvidos mecanismos imunológicos, com participação importante de linfócitos T.

É uma doença rara, que acomete tipicamente mulheres jovens. Na maioria das vezes, a idade de início é entre **15-25 anos** e a proporção masculino/feminino é de **1:9**.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- 1- *Sintomas constitucionais (na apresentação).*
- 2- *Envolvimento subclávio (93%): claudicação de membros superiores.*
- 3- *Envolvimento carotídeo (58%): tontura, síncope, sopro carotídeo.*
- 4- *Envolvimento aórtico (47%): insuficiência aórtica.*
- 5- *Envolvimento da artéria renal (38%): hipertensão renovascular.*
- 6- *Envolvimento íleofemoral (17%): claudicação de membros inferiores.*
- 7- *Outros: miocardite, retinopatia, episclerite.*

No início da doença, predominam os sintomas sistêmicos, como cansaço, anorexia, perda de peso, sudorese noturna, mialgias e artralgias. Sobrevém então a fase oclusiva, que leva às clássicas manifestações de insuficiência arterial. Foram documentados quatro padrões de envolvimento:

Tipo I – arco aórtico e seus ramos;

Tipo II – aorta torácica descendente e abdominal e seus ramos;

Tipo III – acometimento simultâneo dos tipos I e II;

Tipo IV – acometimento da artéria pulmonar.

Os sinais mais típicos são os sopros vasculares, mais frequentemente encontrados sobre as artérias subclávias (principal), carótidas e aorta abdominal, e os pulsos diminuídos ou mesmo ausentes, em simetria variável, notavelmente nas artérias radiais, ulnares e braquiais.

É característico um quadro em que a pressão arterial e os pulsos nos membros superiores estão reduzidos em relação aos membros inferiores, o que recebe a denominação de “coarctação invertida”.

Como consequência, surgem claudicação e parestesia nos membros superiores, cefaleia, tonteira postural e síncope. A hipertensão arterial é comum, em razão da estenose das artérias renais (renovascular), diminuição da complacência do leito arterial como um todo, estenose da aorta abdominal ou hipersensibilidade do barorreflexo do seio carotídeo.

Além das lesões estenosantes, pode haver dilatações que, envolvendo a raiz da aorta, propiciam o surgimento de insuficiência valvar aórtica.

A combinação de hipertensão arterial, insuficiência aórtica e, eventualmente, insuficiência coronariana (por estenose ostial – presente em < 10% dos pacientes), pode resultar em insuficiência cardíaca. Já foi relatado também miocardite verdadeira.

Outra causa comum de morbidade é o acometimento ocular, que inclui *deficits* visuais e amaurose fugaz, que podem ser posturais, além de uma retinopatia que nem sempre é devida à hipertensão arterial. Manifestações menos frequentes incluem episclerite, irite, artrite, glomerulonefrite membranoproliferativa, pleurite, pericardite, fenômeno de Raynaud e eritema nodoso.

DIAGNÓSTICO

É comum haver anemia, discreta leucocitose e hipergamaglobulinemia. O VHS está quase sempre elevado, porém não é fidedigno como marcador de atividade da doença.

A angiografia é o grande procedimento diagnóstico e deve englobar toda a aorta. Os achados incluem estenoses e oclusões de grandes vasos, evidência de aumento da circulação colateral, dilatações pós-estenóticas e formações aneurismáticas fusiformes. A parede vascular também costuma ter aspecto irregular em seu contorno interno. Os vasos mais acometidos, especialmente em suas porções proximais, são as artérias subclávias (principal: 93% dos pacientes), carótidas (58%) e renais (38%).

Exames de imagem não invasivos, como a tomografia computadorizada helicoidal e a angiorressonância nuclear magnética, também mostram alterações nos vasos, mas são menos acurados que a angiografia. A biópsia mostra uma vasculite com infiltrado predominantemente mononuclear e granulomas (células gigantes), mas só pode ser realizada em peças cirúrgicas. O diagnóstico é confirmado pelos critérios da **Tabela 7**.

Tab. 7: Critérios para a classificação (diagnóstico) da arterite de Takayasu. Devem estar presentes pelo menos três destes seis critérios:

- | |
|---|
| 1- Idade de início da doença inferior a 40 anos. |
| 2- Claudicação de extremidades. |
| 3- Diminuição do pulso de uma ou ambas artérias braquiais. |
| 4- Diferença de pressão arterial maior que 10 mmHg entre os membros superiores. |
| 5- Sopro sobre as artérias subclávias ou aorta abdominal. |
| 6- Estreitamentos ou oclusões da aorta, de seus ramos primários ou de artérias proximais dos membros à arteriografia. |

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial envolve uma grande variedade de doenças que podem acometer os

grandes vasos arteriais, entre as quais podemos listar: lúpus eritematoso sistêmico, espondiloartropatias soronegativas, arterite de células gigantes, policondrite recidivante, doença de Behçet, síndrome de Cogan, tromboangeíte obliterante, aortite secundária à febre reumática, aortite sífilítica, aneurismas micóticos, coarctação congênita, neurofibromatose e arterite actínica.

TRATAMENTO

Apesar de a doença de Takayasu ter um curso variável, inclusive com a *remissão espontânea*, o tratamento deve ser sempre realizado em virtude da possível morbimortalidade (em geral consequente à insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico ou insuficiência renal).

Glicocorticoides são a primeira escolha, diminuindo rapidamente as lesões inflamatórias, com melhora dos pulsos e dos sintomas isquêmicos. A droga de primeira linha é a **prednisona** em dose imunossupressora (1 mg/kg/dia), reduzida lentamente após a remissão para uma dose de manutenção de 5-10 mg/dia, embora alguns autores advoguem o início com doses menores, como 30 a 45 mg/dia... O **metotrexato** tem sido considerado uma opção valiosa nos casos refratários ao corticoide, sendo administrado semanalmente na dose de 15-25 mg. Atualmente diversos autores já têm preconizado o uso de **mofetil micofenolato** (1.500 mg 12/12h) no tratamento de manutenção da remissão, para poupar o doente dos efeitos colaterais da corticoterapia prolongada...

Estenoses vasculares irreversíveis podem ser contornadas com a realização de **by-pass** cirúrgico ou, mais modernamente, dilatadas através de angioplastia. Se possível, esses procedimentos devem ser realizados somente com a doença em remissão, caso contrário, podem ser comprometidos pelo aparecimento de novas estenoses. A *cirurgia de Bentall* (troca da valva aórtica + arco aórtico e implante das coronárias no enxerto) às vezes é indicada nos casos de insuficiência aórtica grave com repercussão hemodinâmica.

VASCULITE ISOLADA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A *vasculite isolada do sistema nervoso central* é uma doença rara, de etiologia desconhecida, porém cada vez mais identificada, que se caracteriza por vasculite restrita aos vasos do sistema nervoso central. Atinge mais homens do que mulheres (**1,5:1**), com idade média entre **30-50 anos**. Ainda não foram elaborados critérios diagnósticos para essa síndrome.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- 1- Cefaleia (mais precoce e mais comum)
- 2- Sinais neurológicos focais (transitórios ou permanentes)
- 3- Convulsões
- 4- Desorientação, amnésia, distúrbio comportamental
- 5- Quadro restrito ao SNC

O quadro é quase sempre puramente neurológico e absolutamente inespecífico. O sintoma mais comum é a cefaleia, que pode se apresentar em qualquer padrão, sendo muitas vezes grave, acompanhada de náuseas e vômitos, podendo permanecer durante semanas a meses. Além da cefaleia, podem ocorrer quaisquer sinais neurológicos focais, frequentemente intermitentes, simulando os clássicos *ataques isquêmicos transitórios*.

As alterações das funções mentais também podem ser diversas, desde uma leve amnésia, passando por desorientação e alterações de comportamento, até queda do nível de consciência e coma (neste último estágio o prognóstico é péssimo).

Convulsões surgem em **20%** dos casos e, mais raramente, amaurose por oclusão da artéria central da retina. Já foi descrita a doença com acometimento limitado à medula espinhal. Sintomas sistêmicos são muito raros, mas já foram relatados: febre, perda de peso, artralgias e mialgias.

DIAGNÓSTICO

O laboratório inespecífico pode trazer alterações do tipo VHS elevado. O exame do liquor não diferencia a vasculite isolada do SNC de outras afecções, pois costuma estar alterado (elevação de proteínas e pleocitose linfocítica), excetuando-se a angiopatia benigna do SNC (ver adiante). A TC contrastada e a RNM podem revelar lesões hipercaptantes, infartos ou hemorragias.

É necessário, para o diagnóstico de vasculite isolada do sistema nervoso central, que se excluam todas as doenças que possam apresentar os ilimitados (e nada específicos) sinais e sintomas neurológicos dessa síndrome... A lista, extensa, inclui doença cerebrovascular, infecções, neoplasias, drogas, colagenoses, outras vasculites e diversas condições menos comuns...

A **angiografia cerebral** é um exame importante, revelando áreas multifocais de estenoses intercaladas a aneurismas (achado típico), irregularidades e oclusões, acometendo artérias cerebrais de médio e pequeno calibre. *Essas alterações, contudo, não são suficientes para confirmar o diagnóstico, pois são encontradas em diversas outras entidades do SNC, incluindo infecções!!!* Por isso, a confirmação necessita da **biópsia** cerebral e leptomenígea,

demonstrando vasculite granulomatosa... As vasculites sistêmicas e as colagenoses devem ser afastadas!

SAIBA MAIS

Muitos casos que recebem o diagnóstico de vasculite primária do SNC sem a realização de biópsia cerebral e leptomenígea (isto é, com base apenas nos aspectos clínicos e arteriográficos característicos), representam, na verdade, a **angiopatia “benigna” do SNC** ou a **angiopatia cerebral pós-parto**... Nestas entidades não existe “vasculite” verdadeira (isto é, não ocorre inflamação na parede dos vasos), apenas alterações angiopáticas causadas por um fenômeno – ainda incompreendido – de vasoespasma difuso e recorrente! Tais doenças acometem preferencialmente **mulheres jovens**, caracterizando-se por surgimento agudo de cefaleia associada a deficits focais (na vasculite isolada do SNC se observa leve predomínio em homens e curso clínico mais “subagudo”). O liquor costuma ser normal. Caso se suspeite de angiopatia “benigna” do SNC devemos repetir a arteriografia em 4-8 semanas, tempo necessário para o processo se resolver espontaneamente (o aspecto de múltiplas estenose e dilatações desaparece!). A diferenciação é muito importante por dois motivos: (1) o prognóstico dessas entidades é um pouco melhor que o da vasculite isolada do SNC; (2) não é necessário lançar mão de imunossupressão agressiva (corticoide + ciclofosfamida)... Apesar do termo “benigna”, a angiopatia benigna do SNC também pode deixar graves sequelas neurológicas...

TRATAMENTO

Como a doença pode ter um curso bastante grave, deve ser tratada tão logo diagnosticada. O esquema preconizado inclui glicocorticoides em altas doses, como **prednisona** 1-2 mg/kg/dia, por pelo menos três semanas, com diminuição gradual nos meses seguintes, combinada à **ciclofosfamida** 2 mg/kg/dia, esta mantida por pelo menos um ano após a remissão. A angiopatia benigna do sistema nervoso central e a angiopatia cerebral pós-parto, como vimos, não devem ser abordadas com imunossupressão agressiva. Elas até podem ser inicialmente tratadas com breves cursos de glicocorticoide, porém, seu tratamento se baseia no uso de vasodilatadores, como a **nimodipina** (um antagonista de canais de cálcio diidropiridínico).

PÚRPURA DE HENoch-SCHÖNLEIN

A púrpura de Henoch-Schönlein, também chamada de *púrpura anafilactóide*, é uma vasculite sistêmica que acomete preferencialmente pequenos vasos. **É a vasculite mais comum da infância**, com uma incidência estimada em

9 casos por 100.000 habitantes, sendo incomum em adultos. Tem discreta predominância no sexo masculino, e a idade média de início é aos cinco anos (varia entre **3-20 anos**).

A etiologia da doença ainda não foi esclarecida, porém mais de 50% dos casos são **precedidos por uma infecção do trato respiratório superior** associada a diversos vírus, micoplasma, estreptococos e outras bactérias. Também já foram implicados como “desencadeantes”: drogas (penicilinas, eritromicina, quinidina), vacinação contra inúmeros agentes, alimentos, picadas de insetos e até exposição ao frio.

Mecanismos imunológicos parecem estar implicados, envolvendo uma **hiperprodução de IgA** e deposição tecidual de imunocomplexos contendo esta imunoglobulina.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- 1- *Púrpura palpável (nádegas e MMII)*
- 2- *Artralgia ou artrite*
- 3- *Dor abdominal*
- 4- *Nefropatia por IgA: glomerulite*

O início em geral é agudo, com os sintomas aparecendo sequencialmente em alguns dias a semanas. A **púrpura palpável (FIGURA 1B – pág. 11 – e FIGURA 11)** ocorre em 100% dos casos em algum momento, sendo mais comum nas nádegas e membros inferiores.



Fig. 11: Púrpuras (petéquias) palpáveis na vasculite de Henoch-Schönlein.

Poliartralgias acometem a maioria dos pacientes, assim como a **artrite**, mais comum nos **joelhos** e **tornozelos** (grandes articulações). Nos lactentes, principalmente, é comum ocorrer edema subcutâneo no dorso das mãos e pés, região periorbital, fronte, couro cabeludo, perineo e bolsa escrotal.

O trato gastrointestinal é envolvido na grande maioria dos casos, com **dor abdominal**, náuseas, vômitos e diarreia com muco e sangue decorrentes da vasculite mucosa. Esses sintomas são causados por edema e hematomas murais. Em 5% dos pacientes ocorre hemorragia digestiva significativa e, em 2%, *intussuscepção*, geralmente ileoileal.

A **lesão renal** é observada em até **50%** dos casos. Geralmente branda e assintomática. Porém, os achados vão desde alterações “nefríticas” discretas no sedimento urinário até glomerulonefrite crescêntica rapidamente progressiva. A lesão básica é a deposição de IgA e vários componentes do complemento, mais frequentemente no mesângio, o que leva diversos autores a considerarem a doença de Berger, ou nefropatia por IgA, dentro do espectro da púrpura de Henoch-Schönlein, como uma forma limitada ao rim, que incide numa faixa etária média mais elevada. A doença renal raramente evolui para insuficiência renal crônica, acreditando-se que essa propensão seja proporcional à idade do paciente, ou seja, *o comprometimento renal é mais comum e mais grave em adultos...*

Manifestações descritas, porém pouco frequentes, incluem: formação de nódulos subcutâneos semelhantes aos *nódulos reumatoides*, orquite, miocardite, pancreatite, hemorragia pulmonar e intramuscular, neuropatia periférica e envolvimento dos olhos e sistema nervoso central.

A púrpura de Henoch-Schönlein costuma ter um curso *autolimitado*, normalmente de **4-6 semanas**, sendo comum a ocorrência de recidivas, especialmente no primeiro ano após o surto inicial, antes da remissão definitiva.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito essencialmente em bases clínicas, apoiado na **tétrade** de *púrpura, artralgia/artrite, dor abdominal e hematúria*. São comuns anemia e leucocitose leves. As plaquetas e os testes de coagulação estão normais!!!

Metade dos pacientes tem **elevação da IgA** sérica e, alguns, da IgM. O complemento está normal. A biópsia das lesões cutâneas revela uma típica **vasculite leucocitoclástica** (ver adiante), com a imunofluorescência revelando depósitos de IgA e C3. A biópsia renal é raramente realizada. O EAF (Elementos Anormais nas Fezes) geralmente mostra a presença de hemácias.

Apesar de um diagnóstico clínico – pelo reconhecimento da tétrade clássica – poder ser geralmente estabelecido, sabemos que em cerca de 25% dos casos a doença pode ter uma apresentação atípica, pelo menos no início do quadro... A fim de auxiliar o clínico nesta situação, diversos critérios de classificação foram propostos, sendo mais empregados na prática os do ACR e da EULAR/PRES (tabela a seguir).

CRITÉRIOS DE PHS PELO *American College of Rheumatology* (ACR)

Pelo menos dois dos abaixo devem estar presentes:

- Púrpura palpável.
- Idade de início \leq 20 anos.
- "Angina Intestinal" (dor abdominal pós-prandial, diarreia com sangue).
- Biópsia demonstrando granulócitos na parede de pequenas artérias e/ou vênulas.

CRITÉRIOS DE PHS PELA *European League Against Rheumatism/Pediatric Rheumatology European Society* (EULAR/PRES)

Púrpura palpável (na ausência de trombocitopenia ou outras formas de coagulopatia) + pelo menos um dos abaixo:

- Dor abdominal difusa.
- Artrite ou Artralgia.
- Biópsia de tecido afetado demonstrando a predominância de depósitos de IgA.

Quando há acometimento abdominal mais intenso (dor refratária, sangramento, intussuscepção), nefrite grave ou lesão neurológica relacionada à PHS (raro), utiliza-se **prednisona** 1-2 mg/kg/dia por duas semanas, reduzindo-se gradualmente a dose num curto período de tempo. Pacientes com proteinúria maciça ou glomerulonefrite rapidamente progressiva recebem pulsoterapia com **metilprednisolona** (30 mg/kg/dia por três dias), e muitos autores recomendam associar plasmaférese e drogas citotóxicas (ex.: ciclofosfamida) nesta situação. Também já foram descritas outras intervenções, como uso de azatioprina, ciclosporina e gamaglobulina, com resultados variáveis e controversos.

Nos pacientes com oclusão intestinal por intussuscepção devemos tentar a resolução do quadro através do **enema baritado** (redução hidrostática da intussuscepção). Em casos de falha, é mandatória a redução pela via cirúrgica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial precisa ser feito com as condições que cursam com vasculite cutânea, como reações a drogas; com outras causas de glomerulonefrite, como a GNPE; com doenças associadas à artrite, como a febre reumática, a artrite idiopática juvenil e as leucemias; além das doenças multissistêmicas que, principalmente no início de sua evolução, podem sobrepor seus quadros clínicos aos da púrpura de Henoch-Schönlein, como as colagenoses e outras vasculites.

O **Edema Hemorrágico Agudo** é um importante diagnóstico diferencial da PHS em crianças pequenas (< 2 anos de idade). Trata-se de uma vasculite leucocitoclástica restrita à pele, caracterizada pela combinação de *febre + edema em face, mãos, pés e saco escrotal + equimoses cutâneas* (geralmente de tamanho bem maior que as petéquias da PHS). As lesões predominam nas extremidades, poupando o tronco. Não ocorre envolvimento de outros órgãos, e por isso o estado geral da criança é bom, exceto pela presença do *rash*, muitas vezes assustador para os pais... Os elementos que permitem a pronta diferenciação entre esta entidade e a PHS são: *menor faixa etária, edema intenso associado ao rash, lesões equimóticas grandes, e ausência de acometimento renal ou gastrointestinal*. O prognóstico é igualmente excelente, e na maioria das vezes não há necessidade de tratamento imunossupressor.

TRATAMENTO

A púrpura de Henoch-Schölein é uma doença autolimitada e benigna, apresentando prognóstico excelente! Assim, na maioria dos casos, necessita-se apenas de repouso e analgésicos. Cerca de 10-40% dos pacientes apresentarão pelo menos um episódio de recorrência, e tais episódios devem ser tratados de maneira idêntica.

VASCULITE CUTÂNEA LEUCOCITOCLÁSTICA

A vasculite cutânea leucocitoclástica, também conhecida como *vasculite por hipersensibilidade*, é uma síndrome vasculítica que acomete arteríolas, capilares e, principalmente, as vênulas pós-capilares da derme. **É a causa mais comum de vasculite acometendo a pele**, atingindo ambos os sexos, assim como todas as faixas etárias.

Em cerca de 70% dos casos, essa forma de lesão está associada a algum fator desencadeante identificável, seja uma vasculite sistêmica primária ou outra doença à distância (ver adiante). Somente em 30% das vezes nenhuma causa é encontrada (*vasculite cutânea idiopática*). Nesta última situação, o processo imunoinflamatório é levado a efeito pela deposição de **imunocomplexos** nos vasos cutâneos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- 1- *Púrpura palpável*
- 2- *Lesões tipo urticária*

A lesão cutânea mais comum é a púrpura palpável (FIGURA 1B – pág. 11 – e FIGURA 11). O processo inflamatório aumenta a permeabilidade vascular, causando extravasamento de seu conteúdo, que inclui as hemácias. Ocorre então uma sequência característica, de evolução rápida: mácula eritematosa, pápula e púrpura. As lesões costumam ser difusas, simétricas, de diversos tamanhos, ocorrendo com mais frequência nos membros inferiores e, nos pacientes acamados, na região sacral. Essa distribuição preferencial nas regiões de declive é explicada pela maior pressão hidrostática nas vênulas pós-capilares. Cada lesão individual costuma evoluir em uma a quatro semanas, podendo deixar máculas hipercrômicas em seu lugar após a resolução.

A segunda lesão cutânea em frequência é a **lesão urticariforme** que, quando presente, dá origem ao termo “vasculite urticarial”. Urticária refere-se a lesões cutâneas eritematopapulares confluentes e migratórias, de centro edematoso e pálido (**FIGURA 12**). As lesões desse tipo diferem da urticária comum em três pontos:

- Cada lesão dura de 72 a 96 horas (na *urticária comum* elas duram minutos ou poucas horas)
- Em vez de prurido, existe dor e sensação de queimação
- Frequentemente deixa uma hiperpigmentação residual



Fig. 12: Forma urticariforme da vasculite leucocitoclástica.

Outros tipos de lesão que podem ocorrer são: vesículas, nódulos, placas eritematosas, infartos, ulcerações, livedo reticular e lesões “eritema multifome-símiles”.

Sintomas sistêmicos muitas vezes estão presentes, como mal-estar, anorexia e febre baixa. Podem ocorrer ainda artralgias e mialgias. **A grande maioria dos pacientes tem um episódio único que evolui para a cura espontânea em semanas a meses.** Porém, cerca de 10% terão um curso recorrente ao longo de meses a anos.

DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A vasculite cutânea idiopática é um diagnóstico de exclusão. A biópsia de pele revela venulite ou arteriolite neutrofílica com **leucocitoclasia** (presença de debris de núcleos de neutrófilos).

A vasculite cutânea que ocorre em várias síndromes vasculíticas primárias é idêntica à vasculite cutânea leucocitoclástica, sendo, entretanto, diferenciada pela ocorrência de outros tipos mais graves de lesão cutânea (úlceras, nódulos subcutâneos etc.) e pela vasculite orgânica.

O quadro vasculítico cutâneo não é diferenciável das vasculites secundárias a uma grande variedade de doenças: hipersensibilidade a drogas, infecções, colagenoses, neoplasias.

É fundamental avaliar o uso recente de drogas como **penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas, diuréticos tiazídicos, furosemida, fenitoína, hidralazina e alopurinol**, sendo que nestas duas últimas podemos encontrar pesqui-

sa de ANCA positiva. Também devem ser avaliadas diversas infecções virais, bacterianas (endocardite, meningococo, gonococo etc.) e por rickettsia.

Neoplasias ocultas podem ser reveladas apenas com o passar do tempo, e não se justifica uma investigação profunda a sua procura, além de exames mais simples como uma radiografia de tórax, uma hematoscopia e uma eletroforese de proteínas. Deve-se ainda realizar a pesquisa de crioglobulinas e de deficiências no sistema complemento.

Por fim, têm que ser afastadas outras causas de pseudovasculite, como mixoma atrial, ateroembolismo, escorbuto e outras.

TRATAMENTO

Como na maioria dos casos as lesões não causam sintomas e acabam por desaparecer espontaneamente, **nada precisa ser feito**. Quando há prurido, costumam ser utilizados anti-histamínicos. Em alguns casos podem ser combinados os antagonistas H1 e H2 na tentativa de melhores resultados. Frequentemente, as queixas são de ordem estética. Nesse caso, **um breve curso de corticoides orais** pode ser de grande valia.

O maior problema está nos casos recidivantes crônicos, que não justificam o risco dos efeitos colaterais do uso de corticoides a longo prazo... Aliás, é comum não haver resposta à corticoterapia! Existem relatos de sucesso, nesses casos, com a utilização de **colchicina**, 0,6 mg duas vezes ao dia, dose que costuma ser bem tolerada. A dapsona também tem tido defensores. Nos casos mais severos ou refratários, a azatioprina pode ser satisfatória, porém, há pacientes que não respondem a nenhum desses tratamentos, tendo que conviver com a doença por muitos anos... Pelo menos se trata de uma situação que não ameaça a vida!

VASCULITE CRIOGLOBULINÊMICA

A vasculite crioglobulinêmica faz parte do grupo das vasculites cutâneas leucocitoclásticas, juntamente com a púrpura de Henoch-Schönlein e a vasculite por hipersensibilidade. Para compreender esta síndrome vasculítica, é necessária uma revisão do conceito de crioglobulinas e da classificação das crioglobulinemias.

Este assunto recebeu grande atenção recentemente, após algumas importantes descobertas...

DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

Primeiramente, o que são **crioglobulinas**? São imunoglobulinas com a propriedade de formar precipitados em baixas temperaturas

in vitro (4° C) e se dissolver na temperatura corporal (37° C). Por ocorrerem no frio, esses precipitados recebem o nome de *crioprecipitados*. O criócrito corresponde ao percentual de volume de SORO que se precipita em baixas temperaturas, sob centrifugação, sendo uma medida indireta da concentração sérica de crioglobulinas. Cuidado! As crioglobulinas não devem ser confundidas com as crioaglutininas. Estas últimas são imunoglobulinas capazes de aglutinar hemácias quando o sangue (e não o soro) é colocado em baixas temperaturas...

Existem três tipos de crioglobulinemia na prática médica:

1- **Tipo I** (monoclonal): Neste caso, as crioglobulinas são imunoglobulinas monoclonais, capazes de se autoagregarem. Geralmente são da classe IgG ou IgM. O termo “monoclonal” quer dizer que todas são derivadas do mesmo clone de plasmócitos ou linfócitos B. A crioglobulinemia tipo I pode estar presente nas neoplasias hematológicas linfoproliferativas (alguns linfomas B) ou plasmocitárias (mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström). Costumam se manifestar com sinais de obstrução microvascular (acrocirose, fenômeno de Raynaud, gangrena de dedos e neuropatia periférica). É neste tipo que são encontrados os maiores criócritos (superiores a 50%).

2- **Tipo II** (mista): Neste caso, as crioglobulinas são mistas, ou seja, complexos de duas imunoglobulinas – a primeira é uma IgM monoclonal com propriedade de fator reumatoide (capaz de se ligar à porção Fc da IgG humana), e a segunda é uma IgG policlonal (funcionando como antígeno). No crioprecipitado, juntamente a este “complexo antígeno-anticorpo”, pode haver componentes do complemento, fibronectina, lipoproteínas e antígenos virais ou bacterianos. A crioglobulinemia tipo II pode ser essencial (idiopática) ou secundária a processos infecciosos, inflamatórios ou neoplásicos. As principais etiologias identificáveis são: (1) infecções (ex.: hepatites B e C); (2) hepatopatias crônicas (ex.: cirrose alcoólica, hepatite autoimune); (3) collagenoses (ex.: lúpus, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren) e (4) neoplasias linfoproliferativas (geralmente linfomas não Hodgkin de células B). Nos dias de hoje, sabemos que a maioria dos casos (cerca de 95%) da antes chamada “essencial” decorre na verdade de uma resposta imunológica anômala e exagerada à infecção pelo vírus da hepatite C!!! Assim, podemos afirmar que a **hepatite C** é a principal causa de crioglobulinemia tipo II, seguida pela hepatite B, o LES, a artrite reumatoide e os linfomas não Hodgkin de células B. Nos linfomas B, a crioglobulinemia tipo II é ainda mais comum do que a tipo I (70% *versus* 25% dos casos).

3- **Tipo III** (policlonal): As crioglobulinas também são “mistas”, mas a IgM com atividade de fator reumatoide é policlonal (ao invés de

monoclonal, como na tipo II). São complexos policlonais de IgM-IgG. A crioglobulinemia tipo III é sempre secundária a algum processo infeccioso, hepático ou inflamatório (sendo raramente neoplásico). É o tipo mais comum das hepatites, infecções (ex.: endocardite bacteriana subaguda) e collagenoses. Pessoas normais podem ter crioglobulinas tipo III, porém em baixos títulos. Quando o criócrito está acima de 1%, os sintomas aparecem, semelhantes aos da tipo II, porém com um acometimento infrequente dos glomérulos e nervos periféricos.

M ANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

1- *Púrpura palpável*

2- *Poliartralgia*

3- *Glomerulonefrite membranoproliferativa*

4- *Neuropatia periférica/mononeurite múltipla*

As crioglobulinas podem se precipitar na parede vascular, principalmente nos vasos de pequeno calibre e microvasos (arteríolas, capilares, vênulas), induzindo uma reação inflamatória – vasculite. **O tipo de crioglobulinemia mais associado à vasculite é o tipo II.** Os locais de maior tendência à precipitação são a pele, os dedos e os glomérulos. Podemos explicar a precipitação nos pequenos vasos digitais em razão da redução na temperatura, comum nessa região.

Como era de se esperar, as manifestações clínicas são decorrentes do comprometimento destas estruturas. O achado mais comum é a **púrpura palpável**, em nádegas e membros inferiores, idêntica à púrpura das demais vasculites leucocitoclásticas. O fenômeno de Raynaud e, eventualmente, a isquemia e necrose de dedos, também podem ocorrer em alguns casos.

Metade dos pacientes com crioglobulinemia tipo II desenvolve **glomerulonefrite membranoproliferativa**, com imunodépósitos capilares PAS positivos, formados por precipitados de crioglobulinas. A lesão renal geralmente é assintomática, sendo revelada pela presença de proteinúria, hematuria dismórfica e/ou cilindrúria no EAS. As escórias nitrogenadas encontram-se na faixa normal na maioria dos pacientes. No entanto, poucos casos evoluem com síndrome nefrótica e insuficiência renal.

Outros achados relativamente comuns são: poliartralgias e **neuropatia periférica** sensorial (parestésias) e, eventualmente, um quadro típico de mononeurite múltipla.

DIAGNÓSTICO

O consumo de complemento é umas das principais características da vasculite crioglobulinêmica! Como regra geral, considera-se que as demais síndromes vasculíticas não consomem complemento!!! Todavia, existe uma exceção a essa regra... Apesar de ser relativa-

mente específico da crioglobulinemia, é possível observar hipocomplementemia em casos de *Poliarterite Nodosa*, especialmente quando o paciente também for portador do vírus da hepatite C ou B (e apresentar crioglobulinas circulantes)... Os níveis do componente C4 encontram-se reduzidos, enquanto os de C3 estão mantidos. Esse perfil de hipocomplementenemia indica consumo apenas dos componentes iniciais da via clássica (ao contrário da GNDA pós-estreptocócica, onde predomina a redução dos níveis de C3).

Alguns pacientes apresentam uma falsa leucocitose (que pode chegar a 50.000/mm³) e trombocitose. O motivo é a formação de crioprecipitados no sangue, que podem ser confundidos pelo aparelho *Coulter* e contados como leucócitos e plaquetas. A diferenciação deve ser feita por um esfregaço de sangue periférico...

A pesquisa de crioglobulinas no soro pode confirmar o diagnóstico. O sangue deve ser colhido em jejum (para evitar a influência dos lipídeos) em um tubo sem anticoagulante e transportado ao laboratório em água aquecida a 37°C. O soro deve ser colocado a 4°C para promover a precipitação das crioglobulinas após 48-72h. O tipo de crioglobulina é determinado pela imunoeletroforese. Um método semiquantitativo para o diagnóstico da crioglobulinemia é a determinação do *criócrito*, realizado através da colocação do soro previamente resfriado em um capilar de micro-hematócrito, seguido de centrifugação. O criócrito pode chegar a 50% na tipo I, mas é de apenas 2-7% na tipo II e de 1-3% na tipo III.

A biópsia das lesões purpúricas confirma o diagnóstico, ao revelar vasculite leucocitoclástica associada aos crioprecipitados ocluindo alguns vasos, corados pelo PAS. A biópsia renal geralmente não é necessária, mas caso seja realizada, o achado é característico: glomerulite membranoproliferativa com agregados de microtrombos PAS-positivos.

As diversas causas de crioglobulinemia devem ser pesquisadas, orientando-se a investigação pelo tipo (I, II ou III). Aqui o tipo que mais nos interessa é o tipo II (crioglobulinemia mista), a mais associada à síndrome vasculítica. Nesse caso, é obrigatória a pesquisa do vírus da **hepatite C**, através da sorologia (anti-HCV ELISA) e/ou do PCR para o RNA viral. Ela será positiva em até 95% dos casos. Vale ressaltar: entre 5% a 15% de todos os pacientes com hepatite C desenvolvem crioglobulinemia tipo II!

T R A T A M E N T O E P R O G N Ó S T I C O

A doença pode ter um curso brando, moderado ou grave. Os casos fulminantes costumam ser tratados com plasmaferese, corti-

coide e imunossupressores (ciclofosfamida). O rituximab (anticorpo monoclonal anti-CD20) está sendo estudado como substituto dos imunossupressores... Prednisona na dose de 40-60 mg/dia pode ser suficiente nos casos brandos e moderados.

Na vigência de hepatite C, esta deve ser tratada da forma habitual – maiores detalhes no bloco de Hepatologia. O tratamento antiviral promove a redução dos níveis séricos de crioglobulina e melhora dos sintomas nos pacientes que apresentam resposta virológica satisfatória! Se o doente não responder e a viremia pelo HCV retornar a níveis elevados, a síndrome vasculítica associada à crioglobulinemia tipo II também retorna com todos os seus sinais e sintomas. Em tais casos, uma remissão completa passa a ser evento incomum (somente em 7% dos pacientes).

DOENÇA DE BEHÇET

A **doença de Behçet** é uma vasculite sistêmica que envolve artérias e veias de qualquer calibre. Possui uma distribuição mundialmente heterogênea, não sendo tão rara em torno do Mediterrâneo e no Japão, porém, é pouco comum no norte da Europa e nas Américas... Ambos os sexos são igualmente acometidos, e a idade de início situa-se em torno de **25-35 anos**. O sexo masculino e os indivíduos mais jovens costumam ter manifestações mais graves.

A sua causa e patogenia não são conhecidas, mas fenômenos imunológicos estão inquestionavelmente envolvidos, tendo sido demonstrada a presença de anticorpos contra células endoteliais e da mucosa oral. Pacientes com doença prolongada acabam desenvolvendo também anticorpos **antialfa enolase** (uma enzima da via glicolítica) e ***Antisaccharomyces Cerevisiae* (ASCA)**, este último o mesmo anticorpo encontrado nos casos de doença inflamatória intestinal (um dos mais importantes diagnósticos diferenciais da doença de Behçet)... Parece haver ainda um componente genético, pois nas populações orientais se observa notável relação da doença com a presença do **HLA-B51**. Em tais casos é comum a ocorrência da doença em vários membros da família.

M A N I F E S T A Ç Õ E S C L Í N I C A S

- 1- *Úlceras aftosas orais recidivantes*
- 2- *Úlceras genitais recidivantes*
- 3- *Pseudofoliculite, patergia*
- 4- *Uveíte anterior, uveíte total ("panuveíte", pode levar à amaurose)*

A história natural da doença é tipicamente marcada por remissões e exacerbações, ocasionalmente gerando sequelas graves, até mesmo fatais.

As **úlceras aftosas orais** (**FIGURA 13**) são o primeiro sinal (obrigatório) da doença de Behçet, podendo seguir seu curso recorrente, de forma isolada, durante anos. São tipicamente dolorosas, medindo de 2 a 10 mm, com base necrótica amarelada circundada por halo eritematoso, superficiais ou mais profundas, únicas ou múltiplas, surgindo em qualquer local da mucosa oral ou faringe, tendo uma duração de uma a três semanas. Não deixam cicatrizes.



Fig. 13: Ulcerações orais na doença de Behçet.

Pode haver ulcerações similares em qualquer parte do tubo digestivo, especialmente o esôfago e a região ileocecal, sendo ocasionalmente profundas e apresentando risco de perfuração, com suas consequências catastróficas.

As **úlceras genitais recorrentes** (**FIGURA 14**) são menos comuns, ocorrendo no pênis, bolsa escrotal, vulva, vagina ou colo uterino. Assemelham-se às orais em sua morfologia, mas não costumam ser dolorosas. Um fato interessante é que *as úlceras genitais da doença de Behçet nunca acometem a glande nem a uretra*, e, diferentemente das úlceras orais, costumam deixar cicatrizes (principalmente na bolsa escrotal).

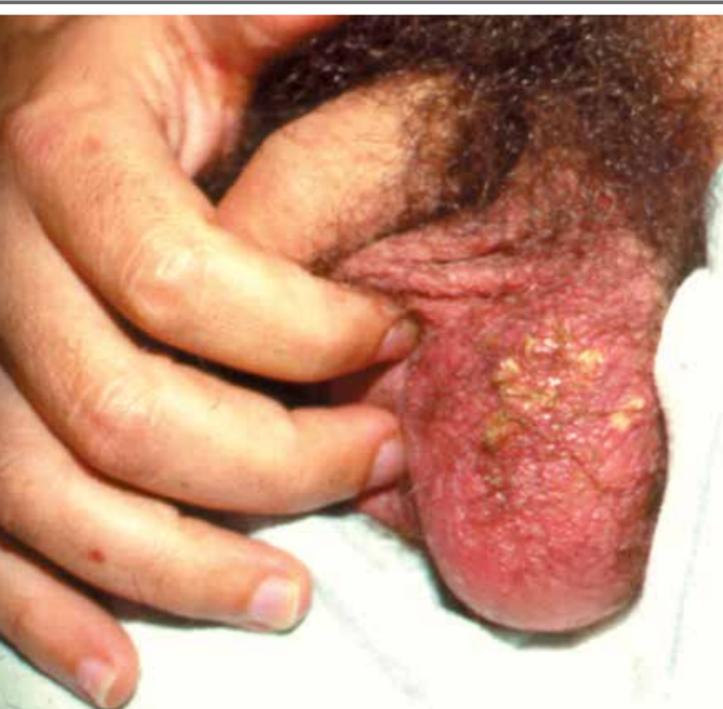


Fig. 14: Ulcerações genitais na doença de Behçet.

A grande maioria dos pacientes apresenta uma dentre várias lesões cutâneas típicas. Entre elas, podemos citar: (1) **pseudofoliculite** e lesões acneiformes (**FIGURA 15**), surgindo na face, no tronco ou nos membros; e (2) eritema nodoso.

A **patergia** representa uma hiper-reatividade da pele a qualquer traumatismo. É normalmente



Fig. 15: Lesões acneiformes na doença de Behçet.

pesquisada através da injeção intradérmica de pequeno volume de salina ou apenas por uma picada de agulha, que desencadeiam uma pequena pápula ou pústula, sendo realizada a leitura em 24 a 48 horas. Esse fenômeno não é confinado à pele, ocorrendo, por exemplo, exacerbação de uma sinovite após artrocentese ou formação de um aneurisma em local de cateterização arterial. A patergia não é comumente observada nas populações do Ocidente da forma como é vista nos países do Mediterrâneo Oriental (ex.: Turquia) e Japão, onde o teste é positivo em 70% dos casos. Não obstante até 7% dos indivíduos normais podem apresentar essa reação.

O **envolvimento ocular** é outro fator marcante na doença de Behçet. Conjuntivite e episclerite podem ocorrer, porém, o sinal mais característico e mais grave é a **uveíte anterior com hipópio** (camada de leucócitos – pus – precipitados na câmara anterior do olho) (**FIGURA 16**). Sua presença está associada à existência de grave lesão vascular retiniana. Além do acometimento anterior do olho, também se observa uveíte posterior, que atinge e danifica a retina. Cerca de 20% dos pacientes com uveíte acabam evoluindo com perda da visão.



Fig. 16: Uveíte com hipópio na doença de Behçet. Observar camada de leucócitos (pus) precipitada na câmara anterior (seta).

O **sistema nervoso central** é acometido em 5-10% dos casos, podendo ocorrer síndrome piramidal, ataxia cerebelar, meningite asséptica, trombose de seios durais e outros quadros. Cerca de 80% dos pacientes com acometimento neurológico desenvolvem alterações cerebrais parenquimatosas difusas, particularmen-

te com envolvimento do tronco cerebral (a chamada “síndrome de neuro-Behçet”). O prognóstico é péssimo nesses casos... Neuropatias periféricas são notavelmente raras, mas pares cranianos podem ser atingidos.

O acometimento vascular é bastante amplo. **Tromboflebitides superficiais** são comuns. A trombose venosa profunda ocorre em até 5% dos casos, envolvendo vasos dos membros, assim como as veias cavas e supra-hepáticas, originando quadros graves. A **síndrome da veia cava superior** (por trombose deste grande vaso) é outra complicação descrita. Curiosamente, eventos embólicos são raros. As artérias também estão sujeitas a oclusões, bem como às formações aneurismáticas que apresentam ruptura espontânea. São típicos os **aneurismas da artéria pulmonar** que guardam o risco de rompimento, causando hemoptise maciça fatal. A **vasculite de artéria pulmonar** cursa com dispneia, tosse, dor torácica e hemoptise, devendo ser diferenciada do Tromboembolismo Pulmonar (TEP)! Casos de TEP são tratados com anticoagulação e, eventualmente, fibrinolíticos, mas a vasculite de artéria pulmonar deve ser tratada apenas com drogas imunossupressoras...

Manifestações mais raras incluem cistite, epididimite, glomerulonefrite e, nos casos mais prolongados, amiloidose secundária (amilóide do tipo AA).

Os pacientes frequentemente apresentam sintomas inespecíficos, como cansaço, perda de peso e febre baixa, ocorrendo comumente artralgias e mialgias. A artrite também não é rara, geralmente num padrão oligoarticular de membros inferiores, não erosiva, mas que em alguns casos pode cronificar.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da doença de Behçet baseia-se em critérios clínicos (Tabela 8), já que não há nenhum dado de exame complementar que sugira especificamente essa síndrome.

Tab. 8: Critérios para a classificação (diagnóstico) de doença de Behçet. Todos os critérios devem ser observados por um médico, sendo que o terceiro deve ser observado por um oftalmologista. Um paciente é considerado como tendo doença de Behçet se o primeiro critério estiver presente, associado a pelo menos dois dos restantes.

- | |
|---|
| 1- Úlceras orais aftosas: recorrendo pelo menos três vezes em um ano (CRITÉRIO OBRIGATÓRIO). |
| 2- Úlceras genitais aftosas: recorrentes (em bolsa escrotal, pênis, vulva ou colo uterino). |
| 3- Lesões oculares: uveíte anterior e/ou posterior, ou vasculite retiniana. |
| 4- Lesões cutâneas: pseudofoliculite, lesões papulopustulosas ou acneiformes, eritema nodoso. |
| 5- Patergia: pápula eritematosa (maior ou igual a 2 mm) no local da introdução de uma agulha (5 mm de profundidade, obliquamente), com leitura em 48h. |

Alguns pacientes apresentam anemia e leucocitose discretas e elevação da velocidade de hemossedimentação. Não são encontrados os fatores reumatoide, antinuclear ou ANCA. O liquor costuma revelar aumento das proteínas e pleocitose leve nos casos de acometimento neurológico.

Exames de imagem, como tomografias, ressonância nuclear magnética e as angiografias, são de utilidade para avaliar os sinais e sintomas de acometimento de alguns grandes vasos, mostrando as oclusões ou dilatações. Biópsias das lesões cutâneas mostram uma vasculite neutrofílica sem qualquer especificidade.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Devemos incluir basicamente condições que cursam com lesões aftosas orais e qualquer outro dos inúmeros sinais e sintomas relacionados à doença de Behçet. Dessa forma, têm que ser considerados: doença de Crohn (importantíssimo), síndrome de Reiter, síndrome de Stevens-Johnson, doenças dermatológicas como os pênfigos e o líquen plano, mielodisplasias e a SIDA. Também há os casos em que doenças distintas ocorrem em um indivíduo com aftas comuns, gerando confusão com a doença de Behçet. A esclerose múltipla é um dos exemplos.

TRATAMENTO

O tratamento da doença de Behçet nos oferece alguns desafios. Em primeiro lugar porque ela pode ter um curso absolutamente benigno, com lesões orogenitais isoladas, ou apresentar manifestações graves como uveíte, perfuração intestinal, grandes tromboes na síndrome de Budd-Chiari, aneurismas arteriais e envolvimento do sistema nervoso central (ex.: trombose de seio venoso).

Em segundo lugar, os diversos quadros clínicos têm tratamentos diferentes. Por último, os muitos esquemas terapêuticos utilizados carecem de evidências consistentes da literatura, sendo empregados, em grande parte, com base nas opiniões e experiência pessoal dos especialistas.

As úlceras orais podem ser controladas com **corticoides tópicos** ou **colchicina sistêmica** (1,5 a 2 mg/dia). Já para as úlceras do tubo digestivo costumam-se empregar corticoides sistêmicos pelo risco de perfuração, podendo ser associados à sulfassalazina na dose de 2 a 6 g/dia. A **talidomida**, na dose de 50-300 mg/dia, é uma opção nas lesões cutâneas e mucosas, atuando inclusive nas lesões esofágicas e intestinais, mas seu início de ação é bem mais lento que o do glicocorticoide. A artrite aguda é tratada com anti-inflamatórios não hormonais. Nos raros casos crônicos, a sulfassalazina é uma opção.

A **azatioprina** pode ser empregada nos quadros mucosos, cutâneos ou articulares mais severos ou refratários. O metotrexate também é consi-

derado uma opção. A uveíte exige o uso de um imunossupressor acompanhado ou não de glicocorticoide sistêmico. Há experiências favoráveis com a azatioprina 2 a 3 mg/kg/dia, ciclofosfamida 1 a 2 mg/kg/dia e clorambucil 0,1 mg/kg/dia. A ciclosporina, 5-10 mg/kg/dia, tem se revelado um potente e rápido indutor de remissão da uveíte, sendo usual (devido à sua toxicidade e menor capacidade de manter a remissão alcançada) sua substituição posterior pela azatioprina para manutenção. Esta última não é tão eficaz como um indutor de remissão.

A doença do sistema nervoso central também exige imunossupressores, geralmente a ciclofosfamida ou o clorambucil, também com ou sem um glicocorticoide em dose imunossupressora, habitualmente a prednisona, 1 mg/kg/dia. Alguns autores empregam no início pulsos de metilprednisolona, 1 g/dia por três a seis dias para levar rapidamente ao controle do quadro. Recentemente, foi sugerido que o **infiximab** também seria uma opção viável para o combate a certas formas da doença, como a uveíte e o acometimento do SNC.

Tanto na doença neurológica quanto na ocular, o glicocorticoide, quando utilizado, é gradualmente reduzido e suspenso em alguns meses, enquanto os imunossupressores, após atingida a remissão, são diminuídos vagarosamente até uma posologia de manutenção, que é mantida até que o paciente tenha permanecido sem sintomas durante um a três anos.

Por fim, não menos controversa é a abordagem dos eventos trombóticos. Nos casos leves, é utilizada a aspirina em baixas doses. Nas trombozes de grandes vasos, em virtude da baixa incidência de fenômenos embólicos e do risco de diversos eventos hemorrágicos inerentes à doença, diversos autores têm defendido a imunossupressão, e não a anticoagulação dos pacientes...

DOENÇA DE KAWASAKI

A Doença de Kawasaki (DK), antigamente chamada de “síndrome mucocutânea-linfonodal”, é uma vasculite de médios vasos que afeta preferencialmente as **artérias coronárias**. O paciente, tipicamente uma criança, pode apresentar infarto agudo do miocárdio e morte súbita cardíaca.

Em 80% das vezes a DK incide sobre a faixa etária entre **1-5 anos**, predominando no sexo masculino (**1,5:1**) e em crianças asiáticas (ex.: japoneses). Em países desenvolvidos, onde a prevalência de febre reumática é baixa, a DK atualmente é considerada a maior causa de cardiopatia adquirida na infância.

Sua etiologia é desconhecida, mas suspeita-se que a DK possa ser desencadeada por um ou mais agentes infecciosos em crianças geneticamente predispostas, sem, contudo, que algum

patógeno em particular tenha sido confirmado. Diversos fatores de predisposição genética, por outro lado, já foram identificados, como mutações supressoras no gene *ITPKC*, que está envolvido em processos de regulação da atividade dos linfócitos T (na DK os linfócitos T podem ter uma resposta “exagerada” à presença de determinados patógenos).

Assim como acontece na doença de Behçet, **o diagnóstico da forma clássica da DK é puramente clínico**, sendo feito através de seu reconhecimento sindrômico. É importante ter em mente que existe um tratamento eficaz, o qual evita o surgimento de anomalias nas artérias coronárias, como os *aneurismas coronarianos*, desde que ministrado nos primeiros dez dias após o início do quadro. O atraso diagnóstico e, conseqüentemente, a demora na instituição da terapia, resultam numa maior incidência dessas complicações...

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A DK pode ser dividida em três fases evolutivas: (1) **fase febril aguda** – do início da febre até a defervescência, quando as clássicas manifestações mucocutâneas-linfonodais estão presentes (correspondendo, em média, às duas primeiras semanas); (2) **fase subaguda** – do término da febre até o desaparecimento dos demais sintomas, momento em que costumam ocorrer a descamação cutânea nas extremidades, a trombocitose e a formação dos aneurismas coronarianos, sendo sua duração em torno de três semanas; (3) **fase de convalescença** – que vai da melhora clínica até a normalização das provas de atividade inflamatória, o que ocorre, em média, seis a oito semanas após o início da doença.

Os principais sinais da DK são descritos a seguir.

(1) **Febre \geq 5 dias**: considerado o principal sinal da doença, encontra-se presente na maioria dos pacientes e é critério obrigatório para o diagnóstico. A febre é remitente, ou seja, a temperatura oscila, porém, não ocorre defervescência completa, mantendo-se entre 38° a 40°C. Cursa com ou sem rinorreia, e pode durar até cinco semanas entre os não tratados.

(2) **Congestão ocular bilateral**: presente em 88% dos casos. Aparece dentro de dois a quatro dias do início da febre, sendo caracterizada por hiperemia NÃO exsudativa. Diz-se que se trata de uma conjuntivite “bulbar”, pois o eritema fica restrito à conjuntiva que reveste o globo ocular (o “bulbo” do olho), sem acometer a região do limbo (o entorno da córnea). Franca *uveíte anterior* também pode acompanhar o quadro. Via de regra, a congestão ocular regride em uma a duas semanas.

(3) **Alterações nos lábios e cavidade oral**: presente em 90% dos casos. Hiperemia, ressecamento, fissuras, descamação e hemorragia

dos lábios. A língua encontra-se hiperemiada e com proeminência de suas papilas – língua “em framboesa” ou “em morango” (**FIGURA 17**). A presença de lesões orais discretas (ex.: úlceras, aftas) fala contra o diagnóstico de DK.

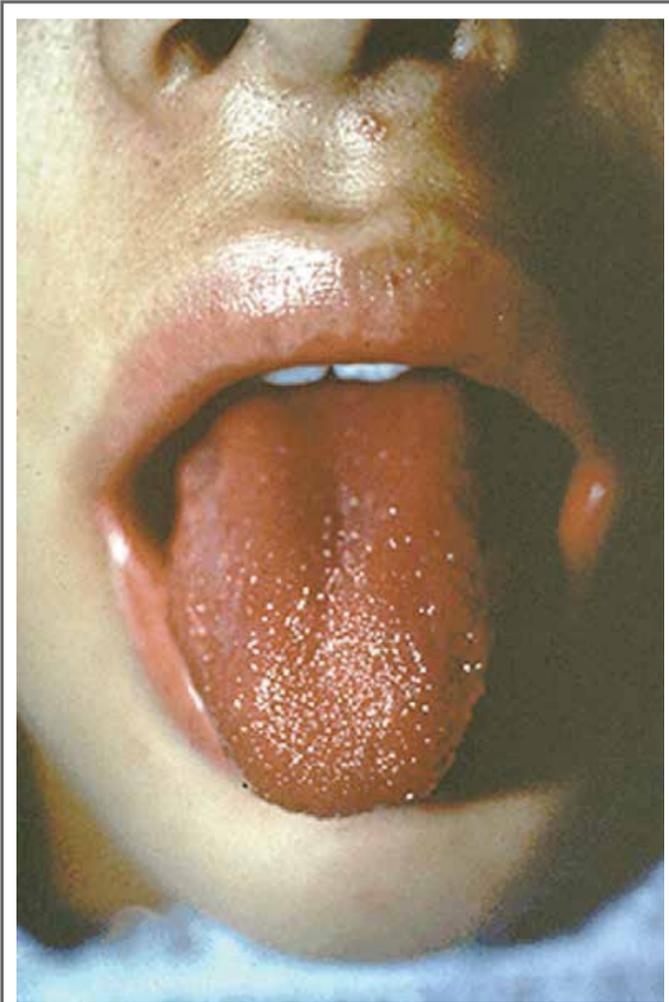


Fig. 17: Língua em framboesa (ou morango), achado clássico da doença de Kawasaki.

(4) **Exantema polimorfo:** presente em 92% dos casos. Surge entre o primeiro e o segundo dia de febre. Acomete inicialmente o tronco e posteriormente as extremidades. Apesar das manifestações cutâneas serem extremamente variáveis (ex.: rash maculopapular, eritema multiforme, eritema generalizado “tipo escarlatina”), a presença de vesículas, pústulas e/ou bolhas torna pouco provável o diagnóstico de DK.

(5) **Alteração nas extremidades:** ocorrem em 88 a 94% dos casos. Eritema e edema palmoplantar (**FIGURA 18**) que aparece dentro de cinco dias de doença e/ou edema endurecido de mãos e pés. Cerca de 10-15 dias após o início do quadro, ocorre uma descamação cutânea periungueal bastante característica da doença.



Fig. 18: Eritema palmar na doença de Kawasaki.

(6) **Linfadenopatia cervical aguda não supurativa:** ocorre em 50 a 75% dos casos (é a manifestação menos frequentemente encontrada), pode ser uni ou bilateral medindo > 1,5 cm (algumas vezes chega até 7 cm de diâmetro). O

gânglio é geralmente firme e doloroso, não apresentando flutuação. Pode estar presente desde o início da doença e ser acompanhado por torcicolo e rigidez de nuca.

Outras alterações clínicas podem surgir em combinações variadas, entretanto, como não representam achados típicos, não fazem parte da descrição sindrômica clássica. Por exemplo: (1) aparelho gastrointestinal: diarreia, vômitos, dor abdominal, íleo paralítico, disfunção hepática com icterícia, hidropsia da vesícula biliar, pancreatite; (2) aparelho musculoesquelético: artrite, miosite, artralgia; (3) aparelho respiratório: rinorreia, dispneia, tosse, faringite necrosante, otite média, pneumonia e efusão pleural; (4) sistema nervoso central: meningite asséptica (que em crianças pequenas é sugerida pela ocorrência de irritabilidade importante), paralisia facial, convulsão e hemiplegia; (5) aparelho urinário: piúria estéril, nefrite intersticial; (6) outros: uveíte, iridociclite, hipoacusia (por surdez neurossensorial), alopecia, reativação do BCG, gangrena de extremidades, necrose de suprarenal, orquite, hidrocele etc.

A DK é uma condição aguda e autolimitada. Sua recorrência é rara, sendo observada em 1-3% dos casos apenas.

DIAGNÓSTICO

A forma “clássica” ou “completa” da DK é diagnosticada em bases puramente clínicas, através do reconhecimento dos principais sinais e sintomas de uma *síndrome de inflamação mucocutânea-lyfonodal* – ver **Tabela 9**. A febre é critério obrigatório, e a forma clássica pode ser definida quando além de febre com duração ≥ 5 dias existem pelo menos quatro dos cinco critérios de inflamação mucocutânea-lyfonodal. Não existe um exame patognomônico, isto é, nenhum exame complementar isolado é capaz de confirmar o diagnóstico na fase aguda da doença, ainda que o encontro de aneurismas coronarianos em crianças assintomáticas possa permitir um diagnóstico retrospectivo no contexto apropriado (ex.: relato de sintomas prévios compatíveis com DK)... O conceito mais importante é: *o diagnóstico da DK deve ser feito sem demora, haja vista que as sequelas coronarianas são potencialmente muito graves e o tratamento oportuno (ver adiante) é capaz de evitá-las!!!*

Tab. 9: Critérios diagnósticos da forma clássica (ou “completa”) da doença de Kawasaki. É preciso possuir o critério obrigatório (FEBRE ≥ 5 DIAS) e pelo menos mais quatro dos demais critérios.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA DOENÇA DE KAWASAKI
Febre ≥ 5 dias (obrigatório)
Congestão Ocular Bilateral Não Supurativa
Alterações em Lábios e Cavidade Oral
Exantema Polimorfo
Alterações nas Extremidades
Linfadenopatia Cervical Aguda Não Supurativa

Nos últimos anos, ficou claro que muitos pacientes com sinais e sintomas que “parecem” Kawasaki, mas não preenchem o critério diagnóstico formal acima descrito, na realidade também possuem a doença, pois passada a fase aguda estão sob risco de desenvolver aneurismas coronarianos... Inclusive, o tratamento oportuno se mostrou igualmente eficaz em prevenir tal desfecho neste subgrupo peculiar de pacientes (que geralmente são crianças com < 6 meses de idade ou pacientes mais velhos, com > 5 anos). Assim, foi necessário criar uma entidade adicional chamada forma “atípica” ou “incompleta” da DK, que pode ser diagnosticada quando o paciente se enquadrar em pelo menos um dos cenários a seguir. Repare que, para o diagnóstico da forma incompleta da doença, a realização de exames complementares é absolutamente imprescindível (os critérios puramente clínicos são pouco sensíveis para a detecção desses pacientes)...

CENÁRIO 1: febre ≥ 5 dias (critério obrigatório) + apenas 2 ou 3 critérios de inflamação mucocutânea-linfonodal (ver **Tabela 9**) + 3 ou mais alterações laboratoriais “suplementares” e/ou ecocardiograma alterado (ver adiante).

CENÁRIO 2: criança com < 6 meses de idade com febre de duração ≥ 7 dias, mesmo na ausência de critérios de inflamação mucocutânea ou alterações em exames complementares, desde que um diagnóstico alternativo não seja mais provável.

As **alterações laboratoriais “suplementares”** a que nos referimos no cenário 1 são as seguintes:

- Aumento de *proteína C reativa* (≥ 3 mg/dl) e/ou *VHS* (≥ 40 mm/h)
- Leucocitose $\geq 15.000/\text{mm}^3$
- Anemia normocítica e normocrômica para a faixa etária
- Trombocitose $\geq 450.000/\text{mm}^3$ após o 7º dia de doença
- Piúria estéril (> 10 leucócitos por campo de grande aumento, com urocultura negativa)
- ALT > 50 U/l
- Albumina sérica ≤ 3 g/dl

As **alterações ecocardiográficas** que podem auxiliar no diagnóstico da forma atípica da DK são: (1) presença de aneurisma coronariano (incomum antes dos dez primeiros dias de doença); (2) espessamento das paredes coronarianas; (3) depressão da contratilidade do VE; (4) regurgitação valvar leve (principalmente mitral); (5) derrame pericárdico.

AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA

Um *ecocardiograma transtorácico*, feito por um cardiologista pediátrico, deve ser realizado imediatamente após o diagnóstico de DK em todos os pacientes. Recomenda-se que este exame seja repetido após 2-3 semanas e, se os resultados forem normais, é feita uma nova avaliação após 6-8 semanas. Para os pacientes que não apresentam anomalias coronarianas em nenhum desses exames, recomenda-se repetir a avaliação cardiológica (com ecocardiograma transtorácico e dosagem de lipídios plasmáticos) após um ano do episódio agudo de DK. Alguns autores sugerem que estes indivíduos devam ser periodicamente acompanhados, com consultas cardiológicas a cada cinco anos para o resto da vida... Pacientes que apresentam anomalias coronarianas a qualquer tempo, assim como aqueles que evoluem com recidiva da doença, devem realizar o ecocardiograma de forma mais frequente a critério médico, devendo inclusive complementar a avaliação com outros métodos diagnósticos (ex.: coronariografia, cardio-RNM, teste de esforço).

T R A T A M E N T O

Na ausência de tratamento, **20-25%** dos portadores de DK evolui com a formação de aneurismas coronarianos. Com o tratamento adequado a incidência dessa complicação cai para menos de 5%... O esquema terapêutico padrão consiste na infusão endovenosa de **imunoglobulina humana**, 2 g/kg de peso em dose única (ministrada ao longo de 10-12 horas), em associação ao uso oral de AAS (Ácido Acetilsalicílico), inicialmente em doses anti-inflamatórias (80-100 mg/kg/dia, dividido em quatro tomadas). Esta dose mais elevada de AAS é mantida por até 48h após o desaparecimento da febre (alguns autores sugerem mantê-la por até 14 dias após a defervescência, mas isso é controverso). Findo este prazo, o AAS passa a ser feito em doses antiplaquetárias (3-5 mg/kg/dia, dose única), sendo mantido até a 6ª ou 8ª semana após o início da doença caso o paciente não apresente alterações coronarianas no ecocardiograma... Para aqueles que desenvolvem tais alterações, o AAS deve ser mantido em doses antiplaquetárias *ad eternum*, tal como é feito para qualquer coronariopata!!!

Vale dizer que os pacientes que apresentam aneurisma coronariano também costumam receber **clopidogrel** (1 mg/kg/dia, dose máx. 75 mg/dia), visando a dupla antiagregação plaquetária, e PODEM receber anticoagulação oral com **warfarina** (dose ajustada para manter o INR entre 2-3) em função do risco de trombose coronária... Tal conduta antitrombótica mais agressiva (antiagregação + anticoagulação) é tipicamente recomendada para os portadores de aneurismas coronarianos “gigantes” (aqueles com > 8 mm de diâmetro luminal).

A imunoglobulina representa a única intervenção terapêutica comprovadamente eficaz em prevenir o surgimento de aneurismas coronários na DK (o AAS isoladamente não obtém o mesmo êxito)! O exato mecanismo de ação é incerto... Seja como for, esta abordagem tende a ser mais eficaz quanto mais precocemente for instituída, de preferência até o **10º dia de doença**. A febre e demais manifestações sistêmicas desaparecem, em média, dentro de 24 horas após a infusão...

De um modo geral o uso de imunoglobulina nestes pacientes é seguro, sendo efeitos adversos infrequentes: calafrios, cefaleia, mialgia e anafilaxia. Vale dizer que as provas de atividade inflamatória (ex.: proteína C reativa) também diminuem nos dias subsequentes ao tratamento, exceção feita à VHS, que tem seus níveis artificialmente **AUMENTADOS!** A explicação é: as imunoglobulinas são macromoléculas com carga positiva que neutralizam as cargas negativas presentes na superfície das hemácias, aumentando sua agregação e precipitação.

É importante não esquecer que as crianças que necessitam utilizar AAS por tempo indeterminado devem ser vacinadas contra **varicela** e **influenza**, com vistas à prevenção da *síndrome de Reye*. A vacina anti-influenza é uma vacina de vírus inativado, e por isso pode ser feita a qualquer momento (recomenda-se uma dose anual antes do inverno). Já a vacina anti-varicela, que é composta por vírus vivo atenuado, deve ser dada preferencialmente 11 meses após a infusão de imunoglobulina, pois os anticorpos presentes neste hemoderivado (cuja meia-vida gira em torno de 11 meses) podem neutralizar o vírus vacinal, reduzindo sua imunogenicidade.

Pacientes **REFRATÁRIOS** à imunoglobulina (persistência ou recidiva da febre 36h após a infusão) devem receber um novo ciclo de imunoglobulina, na mesma dose (2 g/kg de peso). Se ainda assim não houver resposta, o próximo passo é a *pulsoterapia com metilprednisolona* (30 mg/kg). Outras abordagens (ex.: uso de

agentes anti-TNF alfa, como *oifliximab*) não encontram respaldo consistente da literatura... A terapia trombolítica (com rTPA ou estreptoquinase) pode ser utilizada em pacientes que apresentam trombose arterial aguda.

Dependendo do grau de lesão coronariana, pode-se indicar a **angioplastia percutânea** (com ou sem implantação de *stent*), a **cirurgia de revascularização miocárdica** (de preferência utilizando um enxerto arterial, como as artérias mamárias ou radiais, que crescem junto com o paciente e por isso têm menor probabilidade de perder sua patência ao longo do tempo) ou até mesmo o **transplante cardíaco** (ex.: paciente com isquemia miocárdica importante e impossibilidade técnica de realizar a revascularização, como na presença de múltiplos aneurismas em leito coronariano distal).

O prognóstico das crianças sem doença coronariana é excelente, e mesmo os aneurismas coronários pequenos costumam regredir de forma espontânea em 6 a 24 meses. Ainda não está claro na literatura se a história prévia de DK (sem complicações significativas) se associa a um risco aumentado de coronariopatia aterosclerótica no futuro...

Em países desenvolvidos, como o Japão, a mortalidade da DK se situa atualmente em torno de 0,1%. A **Tabela 10** nos fornece uma correlação entre achados histopatológicos e causa mortis em crianças com DK.

TROMBOANGEÍTE OBLITERANTE

A *tromboangeíte obliterante*, também denominada **doença de Buerger**, é uma vasculite que acomete artérias e veias de médio e pequeno calibre, especialmente nas porções distais dos membros. **O paciente típico é um homem jovem tabagista**. A idade média de início é aos **30 anos**, e a proporção de homens para mulheres varia entre **3:1 a 9:1**.

Tab. 10: Correlação entre achados histopatológicos e causas de morte nos pacientes com DK.

ESTÁGIOS/TEMPO	ACHADOS À HISTOPATOLOGIA	CAUSAS DE MORTE
Estágio I 0 a 2 semanas	Perivasculite aguda dos microvasos e pequenas artérias e por perivasculite e endarterite agudas das três artérias coronárias maiores. Pericardite, miocardite e acometimento do sistema de condução AV e endocardite com vasculite.	Miocardite e inflamação do sistema de condução AV.
Estágio II 2 a 4 semanas	Panvasculite das artérias coronárias com aneurisma e formação de trombos nos troncos principais. Miocardite, necrose, lesões do sistema de condução, pericardite e endocardite.	Doença isquêmica do coração, ruptura de aneurismas e miocardite.
Estágio III 4 a 7 semanas	Granulação das artérias coronárias e desaparecimento da inflamação dos microvasos.	Doença isquêmica do coração, ruptura de aneurismas e miocardite.
Estágio IV Mais de 7 semanas até 4 anos	Cicatrização com estenose grave das artérias coronárias principais. Fibrose do miocárdio, necrose, lesões do sistema de condução e fibroelastose endocárdica.	Doença isquêmica do coração (IAM consequente a trombose coronariana).

Não se conhece a causa desta doença, porém, acredita-se na participação de um processo autoimune envolvendo linfócitos T e anticorpos anticolágeno. Foi verificada associação ao HLA-A9 e B5. **A notável relação com o tabagismo** ainda não foi explicada, sendo digno de nota, inclusive, que a doença não acontece em pessoas que não fumam!!!

Esta vasculite possui achados histopatológicos bastante característicos: as artérias distais dos membros apresentam um **trombo oclusivo** contendo microabscessos neutrofílicos, com um infiltrado inflamatório discreto estendendo-se pelas três camadas da parede arterial e para as veias e nervos periféricos adjacentes. O acometimento vascular tende a ser segmentar, isto é, segmentos de 5 a 10 cm do vaso são afetados. Não há necrose da parede vascular. Numa fase posterior o trombo se torna organizado, e o infiltrado inflamatório passa a apresentar células gigantes.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença tipicamente se inicia nos **vasos mais distais dos membros**, com progressão proximal posterior.

Uma variedade de sinais e sintomas surge em decorrência da isquemia das extremidades, havendo alterações de coloração e temperatura da pele, parestesias e disestesias, dor contínua ou claudicação dos pés e panturrilhas e, ocasionalmente, mãos e antebraços.

Caracteristicamente, há comprometimento dos pulsos arteriais distais, como os radiais, ulnares, pediosos e tibiais posteriores, enquanto os proximais estão normais. Com o agravamento da isquemia, ocorrem alterações tróficas nas unhas, **ulcerações dolorosas** – notadamente após pequenos traumatismos – e gangrenas (**FIGURA 19**).



Fig. 19: A doença de Buerger

O **fenômeno de Raynaud** é uma manifestação comum. Outro sinal que pode surgir é a **tromboflebite migratória superficial**.

A doença tende a ser progressiva, e sua evolução é determinada pela continuidade do tabagismo, com grande número de pacientes necessitando de uma ou mais amputações...

DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico se baseia nos aspectos clínicos da doença em combinação com uma angiografia compatível. **A tríade clássica de claudicação, fenômeno de Raynaud e tromboflebite migratória é altamente sugestiva**, mas ocorre numa minoria dos casos.

Os achados angiográficos, que são característicos, porém não patognomônicos, incluem múltiplos locais com estenoses segmentares ou oclusões, com evidente circulação colateral, atingindo as artérias distais dos membros, frequentemente de forma simétrica. **Os vasos mais proximais de maior calibre caracteristicamente são poupados, o que auxilia na diferenciação com a aterosclerose**. A biópsia dos vasos não costuma ser necessária, mas confirma a natureza vasculítica da doença.

O diagnóstico diferencial deve incluir a aterosclerose prematura, as doenças do tecido conjuntivo, a arterite de células gigantes, a arterite de Takayasu, os fenômenos embólicos arteriais, a síndrome do desfiladeiro torácico e as doenças hematológicas com síndrome de hiperviscosidade.

TRATAMENTO

Não há tratamento específico para a tromboangeíte obliterante. **A interrupção imediata do tabagismo é a medida mais importante**, pois resulta em alívio ou até parada da progressão da doença!!! A abstinência tem que ser completa, pois mesmo uma quantidade mínima de cigarros fumados está associada à doença ativa.

Outra medida importante é a proteção dos membros contra o frio e o traumatismo, além dos cuidados intensivos com as ulcerações e infecções secundárias. O controle da dor pode exigir narcóticos e mesmo a simpatectomia, que nem sempre apresenta bons resultados. A amputação pode ser necessária para os casos de gangrena, grandes úlceras que não cicatrizam ou dor isquêmica intratável. Deve-se ser o mais conservador possível...

Já foi descrito algum sucesso com o uso de trombolíticos, mas seu emprego não é consensualmente recomendado. Também já foi relatada melhora sintomática em alguns casos com o uso de pentoxifilina e bloqueadores dos canais de cálcio. **Os glicocorticoides e os anticoagulantes não apresentam qualquer eficácia**.

SÍNDROME DE COGAN

Apesar de fazer parte da apostila de vasculites, a *Síndrome de Cogan* (SC) nem sempre se apresenta com vasculite! Sua grande marca clínica – que já nos autoriza a fechar o diagnóstico – é a combinação de **ceratite intersticial + disfunção auditiva e vestibular**. As lesões oculares e audiovestibulares são causadas por infiltração tecidual de leucócitos mononucleares, e não por vasculite localizada...

Entretanto, o que sempre chamou a atenção dos especialistas foi o fato de que uma pequena parcela dos casos se associa a um quadro gravíssimo de vasculite, que pode tanto seguir o padrão da PAN clássica (predominância da lesão em vasos médios), quanto um padrão semelhante ao da arterite de Takayasu (aortite) – sendo este último o tipo mais comum. Síndromes de sobreposição (*overlap*) também já foram reconhecidas, nas quais ambos os padrões vasculíticos aparecem ao mesmo tempo! Cerca de **15%** dos portadores de SC desenvolvem vasculite, e na maioria das vezes o que se observa é um quadro de **aortite**...

Como nas demais síndromes vasculíticas, a etiopatogenia da síndrome de Cogan sempre foi um mistério, porém, recentes descobertas científicas têm mudado um pouco este cenário, sendo digno de nota que isso foi acontecer justamente nesta doença raríssima... Observe o quadro a seguir:

SAIBA MAIS

Os *Reovirus* representam uma grande família de vírus eventualmente encontrados nas fezes e secreções respiratórias. Seu próprio nome – derivado de *Respiratory-Enteric Orphan Virus* – foi cunhado para ressaltar o fato de que nenhum tipo de doença havia sido associado a sua presença (o termo “órfão”, aqui, se refere à ausência de uma doença associada)... Todavia, parece que os reovirus podem causar viroses subclínicas comuns das vias aéreas superiores e trato gastrointestinal... Seja como for, o interessante é que a principal proteína do Reovirus Tipo III (o componente *lambda 1*) apresenta grande mimetismo molecular com o CD148 e a conexina 26, duas proteínas encontradas em abundância na cóclea e na córnea... Ao que tudo indica, estes são os verdadeiros “antígenos de Cogan”, os alvos dos autoanticorpos que seriam os responsáveis pela doença! Tais autoanticorpos já foram purificados do soro dos doentes, e sua infusão em ratos causou um quadro idêntico à SC, com disfunção audiovestibular, ceratite e vasculite em todas as cobaias testadas!!! Este importante achado experimental serve para fortalecer a hipótese de que a etiopatogenia das vasculites primárias pode envolver uma “reação cruzada” a

certos antígenos exógenos, desde que o indivíduo possua uma predisposição genética ao descontrole da tolerância imunológica...

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

São comuns os sintomas constitucionais como astenia, febre e perda ponderal. O acometimento ocular é característico, com a **ceratite** intersticial, manifestada por hiperemia conjuntival e fotofobia. Ocasionalmente há conjuntivite e uveíte. Da mesma forma, é frequente o **envolvimento vestibuloauditivo**, com diminuição da acuidade auditiva, zumbidos, náuseas e vômitos, vertigens e ataxia.

A **aortite** resulta muitas vezes em insuficiência aórtica, com necessidade de troca valvar, e às vezes até mesmo vasculite coronariana, com isquemia miocárdica. Por outro lado, o quadro vasculítico pode ser muito semelhante à poliarterite nodosa... De uma forma geral também são encontrados artralguas e artrites, *rash* cutâneo, linfonodomegalias e hepatoesplenomegalia. As principais complicações são cegueira, surdez, insuficiência aórtica e hemorragia digestiva.

DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico da síndrome de Cogan é feito com base no quadro clínico. São verificados anemia, leucocitose e trombocitose, elevação da velocidade de hemossedimentação e, em alguns casos, crioglobulinas, fator reumatoide e fator antinuclear.

A angiografia pode mostrar as mesmas alterações encontradas na poliarterite nodosa, além da dilatação da raiz da aorta, com ocasional insuficiência da valva aórtica.

O diagnóstico diferencial deve incluir causas infecciosas de ceratite e labirintite, collagenoses e outras vasculites, bem como a *síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada* (uma doença sistêmica onde são afetados diversos tecidos que contêm *melanócitos*, como os olhos (úvea), ouvido interno, SNC e pele).

TRATAMENTO

Corticoides tópicos são eficazes na ceratite. A disfunção vestibuloauditiva e as manifestações da vasculite são tratadas com corticoides sistêmicos em altas doses (prednisona 1-2 mg/kg/dia) + imunossupressores citotóxicos (ciclofosfamida 2 mg/kg/dia), exatamente como em outras complicações graves das vasculites sistêmicas em geral.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Firestein, GS et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2017.
2. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
3. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
4. Clifford A et al. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: an update on use of biological therapies. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Jan;26(1):7–15.
5. Jennette JC et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):1–11.
6. Dammacco F et al. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12;369(11):1035–45
7. De Vita S et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012 Mar;64(3):843–53.
8. Roubaud-Baudron C et al.; French Vasculitis Study Group. Rituximab maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol*. 2012 Jan;39(1):125–30.
9. Salvarani C et al. Adult primary central nervous system vasculitis. *Lancet*. 2012 Aug 25;380(9843):767–77.
10. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
11. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
12. Langford, CA, Klippel, JH, Balow, JE, et al. Use of cytotoxic agents and cyclosporine in the treatment of autoimmune disease. Part 2: Inflammatory bowel disease, systemic vasculitis, and therapeutic toxicity. *Ann Intern Med* 1998; 129:49.
13. Weyand, CM, Goronzy, JJ. Multisystem interactions in the pathogenesis of vasculitis. *Curr Opin Rheum* 1997; 9:3.
14. Langford, CA. Chronic immunosuppressive therapy for systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9:41.
15. Hunder, GG, Arend, WP, Block, DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1065.
16. Jennette, JC, Falk, RJ. Small-vessel vasculitis [see comments]. *N Engl J Med* 1997; 337:1512.
17. Hoffman, GS. Classification of the systemic vasculitides: antineutrophil cytoplasmic antibodies, consensus and controversy [editorial]. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16:111.
18. Niles, JL, Bottinger, EP, Saurina, GR, et al. The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually an ANCA-associated condition. *Arch Intern Med* 1996; 156:440.
19. Rao, JK, Weinberger, M, Oddone, EZ, et al. The role of antineutrophilic cytoplasmic antibody (C-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener granulomatosis. A literature review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123:925.
20. Lhote, F, Guillevin, L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21:911.
21. Langford, CA. Chronic immunosuppressive therapy for systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9:41.
22. Sais, G, Vidaller, A, Jucgla, A, et al. Colchicine in the treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Results of a prospective, randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 1995; 131:1399.
23. Winkelmann, RK, Wilson-Jones, E, Smith, NP, et al. Neutrophilic urticaria. *Acta Dermato-Venereologica* 1988; 68:129.
24. Nurnberg, W, Grabbe, J, Czarnetzki, BM. Urticarial vasculitis syndrome effectively treated with dapsone and pentoxifylline. *Acta Dermato-Venereologica* 1995; 75:54.
25. Whiting-O'Keffe, QE, Stone, JH, Hellman, DB. Validity of a vasculitis activity index for systemic necrotizing vasculitis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2365.
26. Bacon, PA, Moots, RJ, Exley, A, et al. Vital assessment of vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13:275.
27. DeRemee, RA, McDonald, TJ, Harrison, EG, Coles, DT. Wegener's granulomatosis: Anatomic correlates, a proposed classification. *Mayo Clin Proc* 1976; 51:777.
28. Reinhold-Keller, E, Kekow, J, Schnabel, A, et al. Influence of disease manifestation and antineutrophil cytoplasmic antibody titer on the response to pulse cyclophosphamide therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:919.
29. DeGroot, K, Gross, WL. Wegener's granulomatosis: Disease course, assessment of activity and extent and treatment. *Lupus* 1998; 7:285.
30. Geffriaud-Ricouard, C, No'l, LH, Chauveau, D, et al. Clinical spectrum associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies of defined antigen specificities in 98 selected patients. *Clin Nephrol* 1993; 39:125.
31. Pettersson, E, Heigl, Z. Antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA and pANCA) titers in relation to disease activity in patients with necrotizing vasculitis. A longitudinal study. *Clin Nephrol* 1992; 37:219.
32. Jayne, DR, Gaskin, G, Pusey, CD, Lockwood, CM. ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. *QJM* 1995; 88:127.
33. Göbel, U, Eichhorn, J, Kettritz, R, et al. Disease activity and autoantibodies to endothelial cells in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:186.
34. Matteson, EL, Gold, KN, Bloch, DA, Hunder, GG. Long-term survival of patients with giant cell arteritis from the American College of Rheumatology giant cell arteritis classification cohort. *Am J Med* 1996; 100:193.
35. Blanco, R, Martinez-Taboada, VM, Rodriguez-Valverde, V, et al. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: Two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997; 40:859.
36. Guillevin, L, Le Thi Hong, D, Godeau, P, et al. Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: A study in 165 patients. *Br J Rheumatol* 1988; 27:258.
37. Matteson, EL, Gold, KN, Bloch, DA, Hunder, GG. Long-term survival of patients with Wegener's granulomatosis from the American College of Rheumatology Wegener's Granulomatosis Classification Criteria Cohort. *Am J Med* 1996; 101:129.
38. Levy, J. New aspects in the management of ANCA-positive vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1314.
39. Israel, HL. Sulfamethoxazole-trimethoprim therapy for Wegener's granulomatosis. *Arch Intern Med* 1988; 148:2293.
40. Valeriano-Marcet, J, Spiera, H. Treatment of Wegener's granulomatosis with sulfamethoxazole-trimethoprim. *Arch Intern Med* 1991; 151:1649.
41. Stegeman, CA, Cohen Tervaert, JW, de Jong, PE, Kallenberg, CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335:16.
42. Hoffman, GS. Immunosuppressive therapy is always required for the treatment of limited We-

- gener's granulomatosis. *Sarcoidosis Vasc Difuse Lung Dis* 1996; 13:249.
43. Stegeman, CA, Cohen Tervaert, JW, Sluiter, WJ, et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994; 120:12.
 44. Sneller, MC, Hoffman, GS, Talar-Williams, C, et al. An analysis of 42 Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. *Arthritis Rheum* 1995; 38:608.
 45. Langford, CA, Talar-Williams, C, Sneller, MC. Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener's granulomatosis. Long-term renal outcome in patients with glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1836.
 46. de Groot, K, Reinhold-Keller, E, Tatsis, E, et al. Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:2052.
 47. de Groot, K, Reinhold-Keller, E, Tatsis, E, et al. Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's granulomatosis. Methotrexate versus trimethoprim/sulfamethoxazole. *Arthritis Rheum* 1996; 39:2052.
 48. Langford, CA, Talar-Williams, C, Barron, KS, Sneller, MC. A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2666.
 49. Luqmani, R, Jayne, D. EUVAS: European Vasculitis Study Group: A multicenter randomized trial of cyclophosphamide versus azathioprine during remission in ANCA-associated systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:928.
 50. Jayne, DR, Davies, MJ, Fox, CJ, et al. Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1991; 337:1137.
 51. Tuso, P, Moudgil, A, Hay, J, et al. Treatment of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive systemic vasculitis and glomerulonephritis with pooled intravenous gammaglobulin. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:504.
 52. Richter, C, Schnabel, A, Csernok, E, et al. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 1995; 101:2.
 53. Jayne, DR, Chapel, H, Adu, D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000; 93:433.
 54. Haubitz, M, Koch, KM, Brunkhorst, R. Cyclosporin for the prevention of disease reactivation in relapsing ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2074.
 55. Pedersen, RS, Bistrup, C. Etoposide: More effective and less bone-marrow toxic than standard immunosuppressive therapy in systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1121.
 56. Morton, SJ, Lanyon, PC, Powell, RJ. Etoposide in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2000; 39:811.
 57. Lockwood, CM, Thiru, S, Isaacs, JD, et al. Long-term remission of intractable systemic vasculitis with monoclonal antibody therapy. *Lancet* 1993; 341:1620.
 58. Hagen, EC, de Keizer, RJ, Andrassy, K, et al. Compassionate treatment of Wegener's granulomatosis with rabbit anti-thymocyte globulin. *Clin Nephrol* 1995; 43:351.
 59. Nowack, R, Gobel, U, Klooker, P, et al. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: A pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1965.
 60. Kawasaki, T, Kosaki, F, Okawa, S, et al. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974; 54:271.
 61. Yanagawa, H, Yashiro, M, Nakamura, Y, et al. Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Japan: from the nationwide incidence survey in 1991 and 1992. *Pediatrics* 1995; 95:475.
 62. Taubert, KA, Rowley, AH, Shulman, ST. Seven-year national survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:704.
 63. Towbin, JA, Bricker, JT, Garson, Jr A. Electrocardiographic criteria for diagnosis of acute myocardial infarction in childhood. *Am J Cardiol* 1992; 69:1545.
 64. Nakanishi, T, Takao, A, Kondoh, C, et al. ECG findings after myocardial infarction in children after Kawasaki disease. *Am Heart J* 1988; 116:1028.
 65. Garson, Jr A. *The Electrocardiogram in Infants and Children. A Systematic Approach*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1983.
 66. Moran, AM, Newburger, JW, Sanders, SP, et al. Abnormal myocardial mechanics in kawasaki disease: rapid response to gamma-globulin. *Am Heart J* 2000; 139:217.
 67. Ravekes, WJ, Colan, SD, Gauvreau, K, et al. Aortic root dilation in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 2001; 87:919.
 68. Suzuki, A, Kamiya, T, Tsuda, E, et al. Natural history of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Prog Pediatr Cardiol* 1997; 6:211.
 69. Beiser, AS, Takahashi, M, Baker, AJ, et al, for the US Multicenter Kawasaki Disease Study Group. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1998; 81:1116.
 70. Senzaki, H, Masutani, S, Kobayashi, J, et al. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2001; 104:860.
 71. Takahashi, M, Mason, W, Lewis, AB. Regression of coronary aneurysms in children with Kawasaki syndrome. *Circulation* 1987; 75:387.
 72. Akagi, T, Rose, V, Benson, LN, et al. Outcome of coronary artery aneurysms after Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992; 121:689.
 73. Kato, H, Ichinose, E, Yoshioka, F, et al. Fate of coronary aneurysms in Kawasaki disease: Serial coronary angiography and long-term follow-up study. *Am J Cardiol* 1982; 49:1758.
 74. Suzuki, A, Arakaki, Y, Sugiyama, H, et al. Observation of coronary arterial lesion due to Kawasaki disease by intravascular ultrasound. In: *Kawasaki disease: Proceedings of the 5th International Kawasaki Disease Symposium*, Kato, H (Ed), Elsevier, Amsterdam, 1995, p. 451.
 75. Sugimura, T, Kato, H, Inoue, O, et al. Vasodilator response of coronary arteries after Kawasaki disease: Evaluation by intracoronary injection of isosorbide dinitrate. *J Pediatr* 1992; 121:684.
 76. Mitani, Y, Okuda, Y, Shimpo, H, et al. Impaired endothelial dysfunction in epicardial arteries after Kawasaki disease. *Circulation* 1997; 96:454.
 77. Koutlas, TC, Wernovsky, G, Bridges, ND, et al. Orthotopic heart transplantation for Kawasaki disease after rupture of a giant coronary artery aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:217.
 78. Naoe, S, Takahashi, K. Morphological aspects of past coronary arteritis in Kawasaki disease with particular emphasis on recanalization of thrombus occluded arteries. In: *Proceedings of the Fourth International Symposium on Kawasaki Disease*, Takahashi, M, Taubert, K (Eds), American Heart Association, Dallas 1993. p.231.
 79. Suzuki, A, Miyagawa-Tomita, S, Komatsu, K, et al. Active remodeling of the coronary arterial lesions in the late phase of kawasaki disease: immunohistochemical study [In Process Citation]. *Circulation* 2000; 101:2935.
 80. Ogawa, S, Fukazawa, R, Ohkubo, T, et al. Silent myocardial ischemia in Kawasaki Disease. Evaluation of percutaneous transluminal coronary

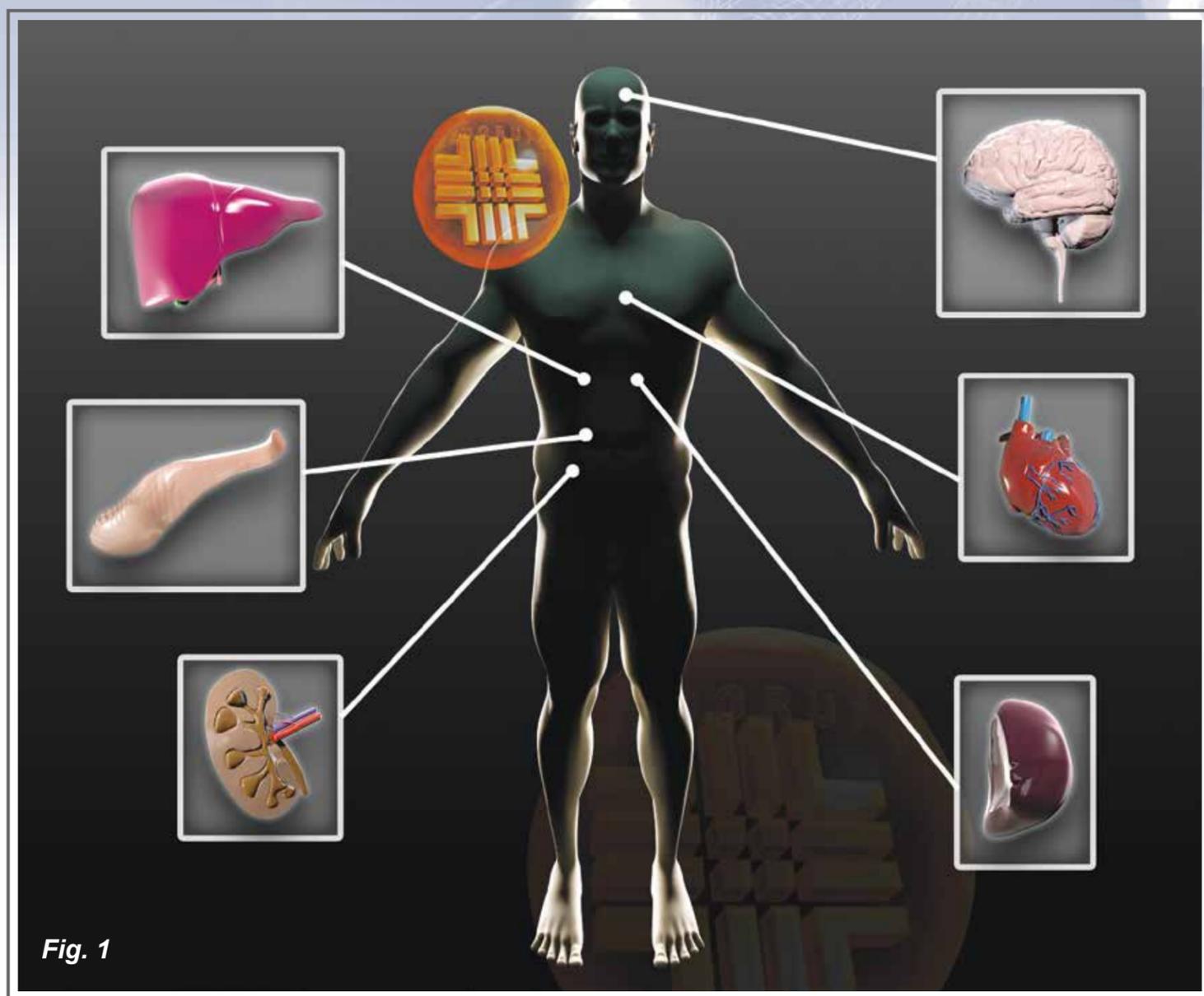
- angioplasty by dobutamine stress testing. *Circulation* 1997; 96:3384.
81. Kato, H, Ichinose, E, Kawasaki, T. Myocardial infarction in Kawasaki disease: Clinical analysis of 195 cases. *J Pediatr* 1986; 108:923.
82. Hiraishi, S, Misawa, H, Takeda, N, et al. Trans-thoracic ultrasonic visualisation of coronary aneurysm, stenosis, and occlusion in Kawasaki disease. *Heart* 2000; 83:400.
83. Takahashi, M, Mason, W. Can echocardiogram predict coronary angiographic findings: Size, thrombosis, and stenosis In: *Proceedings of the Fourth International Symposium on Kawasaki Disease*, Takahashi, M, Taubert, K (Eds), American Heart Association, Dallas 1993. p.336.
84. Scott, JS, Ettedgui, JA, Neches, WH. Cost-effective use of echocardiography in children with Kawasaki disease. *Pediatrics* 1999; 104:E57.
85. McMorrow Tuohy, AM, Tani, LY, Cetta, F, et al. How many echocardiograms are necessary for follow-up evaluation of patients with Kawasaki disease?. *Am J Cardiol* 2001; 88:328.
86. Hamaoka, K, Onouchi, Z, Kamiya, Y, et al. Evaluation of coronary flow velocity dynamics and flow reserve in patients with Kawasaki Disease by means of a Doppler guide wire. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:833.
87. Rhodes, J, Hijazi, ZM, Marx, GR, et al. Aerobic exercise function of patients with persistent coronary artery aneurysms secondary to Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 1996; 17:226.
88. Beller, GA. Pharmacological stress imaging. *JAMA* 1991; 265:633.
89. Fukuda, T, Akagi, T, Ishibashi, M, et al. Noninvasive evaluation of myocardial ischemia in Kawasaki disease: Comparison between dipyridamole stress thallium imaging and exercise stress testing. *Am Heart J* 1998; 135:482.
90. Miyagawa, M, Mochizuki, T, Murase, K, et al. Prognostic value of dipyridamole-thallium myocardial scintigraphy in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 1998; 98:990.
91. Noto, N, Ayusawa, M, Karasawa, H, et al. Combination of dobutamine stress and myocardial contrast echocardiography. In: *Kawasaki disease: Proceedings of the 5th International Kawasaki Disease Symposium*, Kato, H (Ed), Elsevier, Amsterdam, 1995, p. 466.
92. Fukuda, T. Myocardial ischemia in Kawasaki disease: Evaluation by dipyridamole stress thallium-201 myocardial imaging and exercise test. *Kurume Med J* 1992; 39:245.
93. Hijazi, ZM, Udelson, JE, Snapper, H, et al. Physiologic significance of chronic coronary aneurysms in patients with Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 25:1633.
94. Paridon, SM, Galioto, FM, Vincent, JA, et al. Exercise capacity and incidence of myocardial perfusion defects after Kawasaki disease in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1420.
95. Uemura, S, Hirayama, K, Suzuki, H, et al. Coronary angiography and cine MRI in a single breath-hold to detect the coronary artery aneurysm following Kawasaki disease. In: *Kawasaki disease: Proceedings of the 5th International Kawasaki Disease Symposium*, Kato, H (Ed), Elsevier, Amsterdam, 1995, p. 531.
-



Cap. 2

AMILOIDOSES

AMILOIDOSES



INTRODUÇÃO

Amiloidose é uma síndrome de disfunção orgânica causada pela deposição tecidual de uma substância chamada *Amiloide*.

Como você já deve ter percebido, o título acima está no plural de propósito, a fim de chamar sua atenção... Ao contrário do que muitos pensam, o termo *Amiloidose* não se refere a uma única doença, mas sim a um conjunto de doenças diferentes agrupadas dentro da mesma nomenclatura por apresentarem uma interessante característica em comum: a presença do **depósito amiloide extracelular**.

Atualmente se reconhece que muitas condições importantes na prática médica são causadas por depósitos de substâncias *parecidas* com o amiloide, mas que não podem receber esta denominação. Os maiores exemplos são as doenças de Alzheimer, Parkinson, Huntington e as doenças priônicas (como a síndrome de Creutzfeldt-Jacob, o equivalente humano do “mal da vaca louca”). Tais doenças não são englobadas no conceito de amiloidose porque seus depósitos são **intracelulares** e têm características físico-químicas diferentes do amiloide...

O que é, afinal, a substância amiloide?

Para ser chamado de amiloide, um depósito tecidual deve ser constituído por três componentes obrigatórios: uma Fibrila proteica, Glicosaminoglicanos e o Amiloide Sérico P.

O elemento mais importante é a fibrila proteica, que, além de representar até 95% do conteúdo amiloide, **determina o quadro clínico específico!** Veja bem... Já foram identificadas 25 formas distintas de amiloidose justamente porque encontramos 25 tipos diferentes de proteínas fibrilares dentro dos amiloides. Em cada síndrome particular apenas um tipo de fibrila é depositada, e cada uma destas tem afinidade pelo interstício de determinado órgão ou grupo de órgãos, justificando a existência de amiloidoses *localizadas* ou *sistêmicas*...

Estas fibrilas derivam de proteínas normais, que por diversas razões alteram sua estrutura molecular terciária (*misfolding*). Isso favorece agregação e precipitação de polímeros insolúveis destes precursores, geralmente em um órgão distante do seu local de origem.

Mas como uma proteína que era normal passa a apresentar uma estrutura terciária alterada?

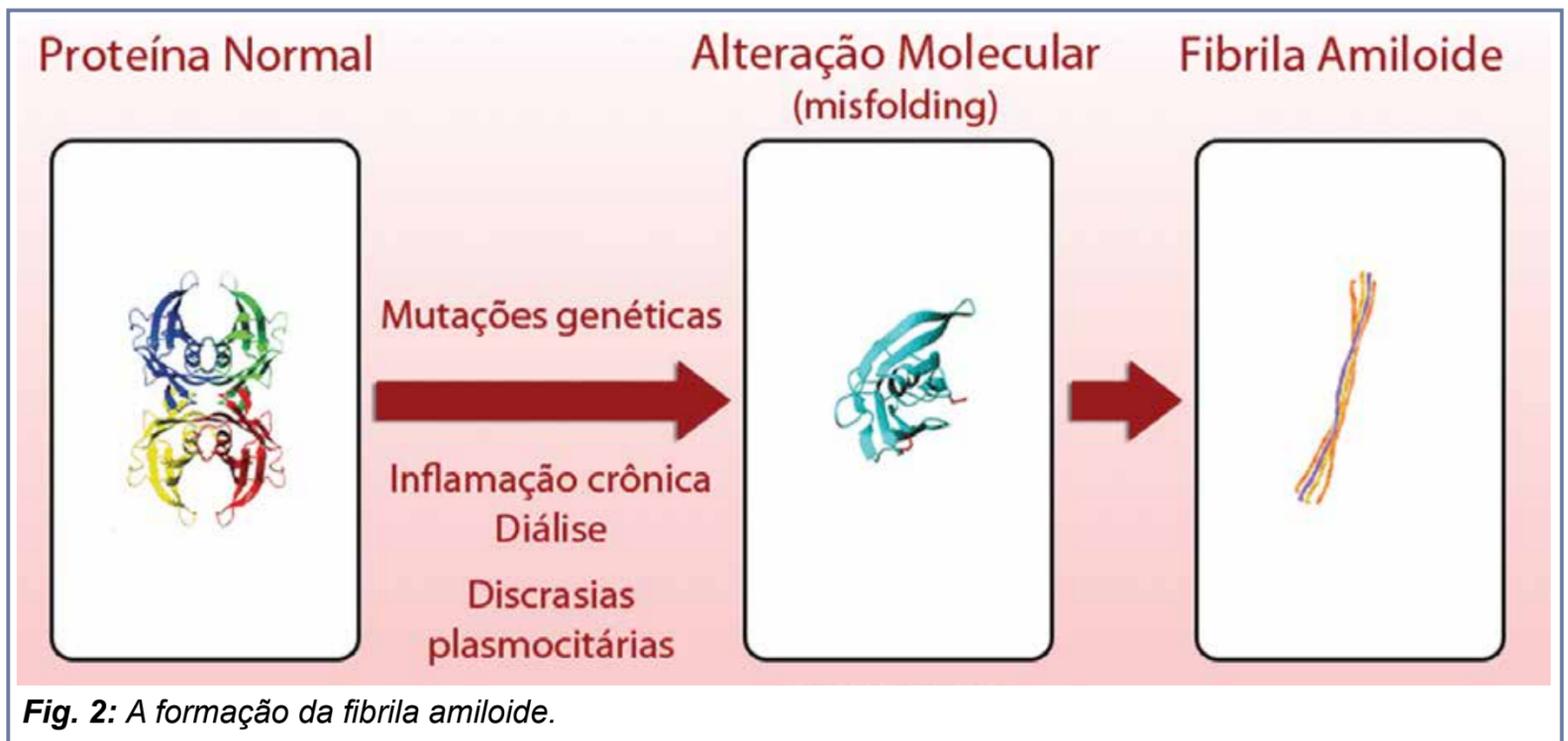


Fig. 2: A formação da fibrila amiloide.

Essa pergunta intrigou os cientistas durante muito tempo... Nas amiloidoses hereditárias a resposta é simples: mutações genéticas determinam a construção de uma molécula truncada! (**FIGURA 2**) Neste grupo são frequentes as mutações pontuais, de modo semelhante ao que acontece na anemia falciforme (na qual o resultado final é a substituição do ácido glutâmico pela valina na cadeia da beta globina). As proteínas precursoras desses pacientes nunca foram normais...

Por outro lado, na amiloidose adquirida, apesar de o mecanismo também poder ser genético (transformação do genoma), o mais frequente é uma combinação de fatores como o aumento na concentração do precursor, sua transformação amiloidogênica por células imunológicas ativadas (macrófagos), alterações na matriz extracelular que facilitem a deposição e uma disfunção do sistema proteolítico endógeno (os famosos proteossomas, estruturas compostas por diversas proteases que deveriam *limpar* o organismo de proteínas velhas e inúteis).

Veremos adiante a existência de algumas situações clínicas que predispõem ao processo de amiloidogênese, como as inflamações crônicas, as discrasias plasmocitárias e a terapia de substituição renal...

Os papéis dos outros constituintes do amiloide também vêm sendo elucidados... O Amiloide Sérico P, por exemplo, é uma proteína não fibrilar que pertence à família das pentraxinas (a mesma da proteína C reativa). Parece que dentro de um contexto amiloidogênico esta molécula catalisa a ligação da fibrila amiloide aos glicosaminoglicanos da matriz extracelular, atuando também na estabilização e proteção deste depósito contra o sistema proteolítico...

Como identificamos a presença do Amiloide?

Apesar de esses conhecimentos serem novos, a identificação dos depósitos amiloides já vinha sendo feita com grande acurácia, mesmo na ausência das modernas técnicas de biologia molecular... Hoje sabemos que todas as fibrilas amiloides são agregadas em uma macroestrutura chamada **folha beta pregueada**, e isso justificaria uma peculiaridade *dramática*, descoberta na década de 1920, a qual é usada para

distinguir o amiloide dos outros depósitos teciduais de proteína!

Preste atenção: Na microscopia óptica padrão, corada com *Hematoxilina* e *Eosina*, o amiloide tem um aspecto hialino e amorfo, não sendo possível diferenciá-lo de qualquer depósito proteico... Se o corarmos com **Vermelho Congo** ele também adquire uma tonalidade róseo-avermelhada e, ainda assim, não conseguimos distingui-lo... Contudo, se nesse momento trocarmos de microscópio para um que tenha luz polarizada, apenas o amiloide apresentará um brilho **Verde**, o que permite o reconhecimento patognomônico desta substância! Se no depósito não houver fibrilas amiloides, a cor verde simplesmente não aparece... A explicação do fenômeno é biofísica: A ligação entre as moléculas de Vermelho Congo e as proteínas organizadas em folhas beta causa esta modificação no espectro da luz polarizada conhecida como *birrefringência verde*. (**FIGURA 3**)

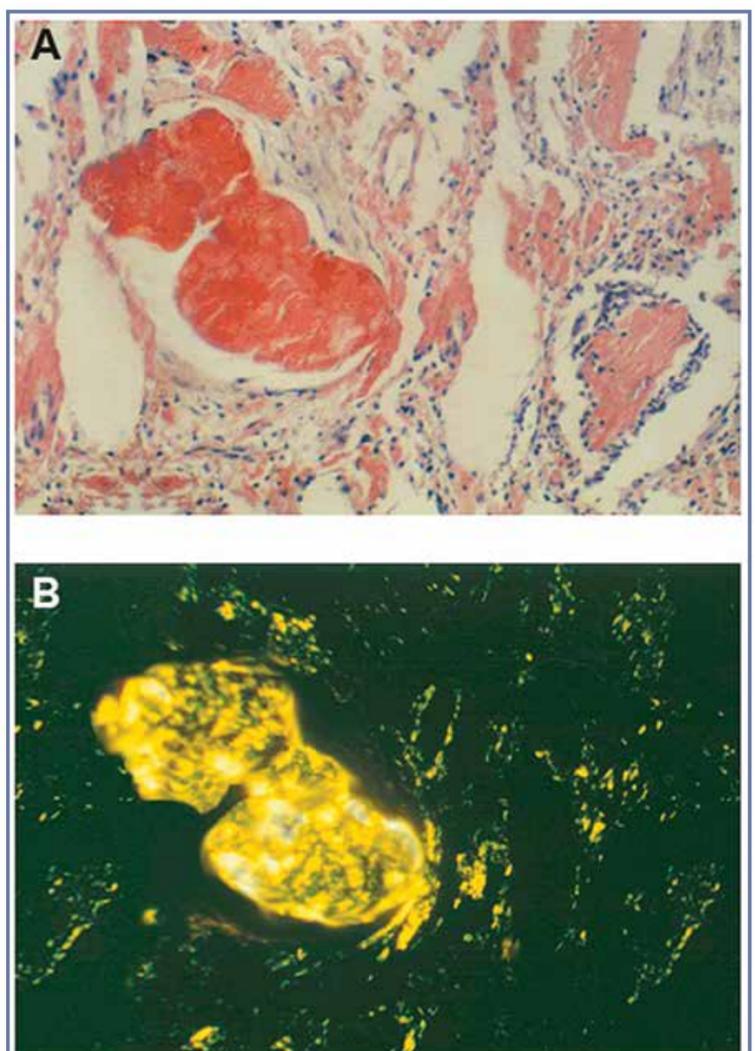


Fig. 3A: Material corado pelo Vermelho Congo.
Fig. 3B: A mesma peça submetida à luz polarizada (birrefringência verde) do material amiloide.

Outros corantes também identificam o amiloide, como as Tioflavinas S ou T, mas eles não chegam nem perto da acurácia do Vermelho Congo.

Só que o diagnóstico não para por aí... Atualmente não basta dizer apenas que existe amiloide nos tecidos. **Devemos sempre identificar o tipo de proteína presente!** A imunofluorescência é o padrão-ouro com esta finalidade, utilizando anticorpos específicos voltados contra as diferentes fibrilas. O diagnóstico deve ser o mais exato possível, pois o prognóstico e os tratamentos serão distintos para cada forma de amiloidose...

Um pouco de história da medicina...

A primeira descrição anatomopatológica da amiloidose foi feita por Rokitansky em 1842, mas o criador do termo “amiloide” foi o lendário patologista alemão Rudolph Virchow, que em 1854 publicou o relato do que julgava ser uma “degeneração” dos tecidos humanos semelhante ao amido encontrado nos vegetais... Para surpresa de todos, Virchow demonstrou que aquela infiltração orgânica, que fora chamada de lardácea (“lardum” é o nome latino do toucinho, um recheio gorduroso de certos tipos de carne), apresentava propriedades tintoriais semelhantes ao amido... O amiloide fica amarelo após entrar em contato com o iodo e, aplicando-se logo em seguida uma solução de ácido sulfúrico, este depósito adquire uma coloração caracteristicamente azulada, o que é conhecido como reação de metacromasia do iodo e era um indicador clássico da presença de amido! Apesar de, em 1859, Kekule ter comprovado que o amiloide era um material basicamente proteico e não um depósito glicídico (como o amido, que é um polímero da glicose), a palavra amiloidose já fazia parte do vocabulário médico sofisticado da época, e persistiu inalterada até os dias de hoje...

Compreenda a nomenclatura das amiloidoses...

QUADRO DE CONCEITOS I

O que é o Amiloide?

Amiloide é uma substância patológica sintetizada pelo próprio organismo em determinadas situações que se deposita em diversos órgãos e tecidos, causando disfunção. Seu principal constituinte é uma proteína alterada, que tende a formar polímeros insolúveis em combinação com elementos do plasma e da matriz extracelular. Identificamos sua presença de modo genérico utilizando a coloração com Vermelho Congo, que sob luz polarizada evidencia uma birrefringência verde. Para identificar o tipo de amiloide específico a imunofluorescência deve ser utilizada...

Em 2001, o Comitê de Nomenclatura da Sociedade Internacional de Amiloidose definiu as regras para notação de cada uma das diferentes síndromes amiloides. Tais entidades devem ser representadas por uma sigla de duas abreviações. A primeira abreviação é a própria letra “A”, em referência ao termo *Amiloidose*. A segunda diz

respeito à *proteína que origina as fibrilas*. Esta classificação bioquímica é considerada mais perfeita do que a difícil classificação das amiloidoses baseada em características clínicas, já que muitos tipos da doença têm manifestações semelhantes... Observe a tabela seguinte:

25 tipos de Amiloidose				
AA	AApoAII	A β_2 -M	ALys	Alns
AL	AApoAIV	ABri	AFib	ALac
AH	AGel	ACal	APin	Amed
ATTR	ACys	AANF	Ack	AKer
AApoAI	ABeta	AIAPP	Apro	ASeml

É óbvio que você não precisa memorizar todos esses subtipos, pois eles em sua maioria são doenças raríssimas... Entretanto, ressaltamos que os tipos de amiloidose com maior chance de serem encontrados na prática médica são quatro:

1. Subtipo AA (Amiloide Sérico A) – É a forma mais comum do mundo (países pobres + países ricos). Só acontece nos estados inflamatórios crônicos, sendo por isso chamada de *Amiloidose Secundária ou Reativa*.

2. Subtipo AL (Cadeia Leve de Imunoglobulina) – É a forma mais comum dos países ricos e tem como causa o grupo das *Discrasias Plasmocitárias*. É sempre chamada de *Primária*, mesmo se a discrasia associada for o Mieloma Múltiplo...

3. Subtipo ATTR (Transtirretina) – É a principal forma familiar. Algumas regiões do globo são endêmicas, como por exemplo: a costa norte de Portugal, onde a PAF (Polineuropatia Amiloidótica Familiar) é conhecida como *doença dos pezinhos*; o Japão e o norte da Suécia também apresentam altas taxas de incidência (acredita-se que foram os *Vikings*, em suas viagens marítimas, que disseminaram o gene mutante).

4. Subtipo Beta-2-M (Beta-2-Microglobulina) – Também chamada de *Artropatia Associada à Diálise*, aparece nos pacientes que vêm fazendo hemodiálise há muito tempo.

Quando suspeitar de amiloidose?

A incidência mundial de todas as formas de amiloidose gira em torno de 50.000 casos novos por ano, o que coloca este grupo na lista das entidades raras... Como se isso não bastasse, seus sinais e sintomas são geralmente inespecíficos, fazendo com que os pacientes sejam extensamente investigados antes de chegar ao diagnóstico, que nem sempre é alcançado...

Por causa destas dificuldades alguns centros norte-americanos de referência em amiloidose (como a *Clinica Mayo*) vêm lançando uma campanha de conscientização desta doença, especialmente de sua forma primária (AL), que é a mais frequente naquele país.

A razão para tal alerta é que já existem tratamentos razoavelmente eficazes contra esta moléstia extremamente grave, mas eles só têm bons resultados se iniciados em uma fase precoce da doença (antes do acometimento cardíaco)!

As seguintes recomendações tomam como referência o amplo espectro clínico da forma AL, mas servem como lembretes para a inclusão de qualquer tipo de amiloidose no diagnóstico diferencial.

Lembre-se de Amiloidose quando encontrar...

Proteinúria nefrótica
Cardiomiopatia restritiva
Hepatomegalia sem causa aparente
Neuropatia periférica idiopática

Achamos que vale a pena citar também outros dois sinais de alerta para a suspeita de amiloidose... Estas manifestações raramente são vistas (por isso não estão no quadro acima), porém, são igualmente sugestivas:

- **Espessamento cutâneo, com tendência à formação de equimoses.**
- **Pseudo-hipertrofia muscular (macroglossia, ombro do jogador de futebol americano).**

Um padrão de sangramento cutâneo considerado clássico da amiloidose AL é o *Sinal do Guaxinim (Raccoon eyes)*, uma equimose Periorbitária idêntica àquela observada nas fraturas da base do crânio – só que o paciente não tem história de trauma...

I – PRINCIPAIS FORMAS CLÍNICAS

1. AMILOIDOSE AA

É chamada de *secundária* ou *reativa*, porque só se desenvolve nos estados inflamatórios crônicos... A proteína alterada que se deposita nos tecidos é o **Amiloide Sérico A (SAA)**, um reagente de fase aguda que tem seus níveis elevados nestas situações.

Recentemente, um curioso achado experimental ajudou a entender melhor sua patogênese: ao adicionarmos citocinas pró-inflamatórias à cultura de macrófagos obtidos destes pacientes, observamos que os macrófagos fagocitam e metabolizam o SAA de maneira incompleta, excitando posteriormente uma subunidade amiloidogênica... Isso corrobora o conceito de que a amiloidose secundária precisa de uma conjunção de fatores predisponentes, e não apenas do aumento nos níveis séricos das proteínas precursoras!

Mesmo assim, existe uma correlação direta entre os níveis de citocinas, de SAA, e a progressão da doença... Algumas séries observaram que a remissão do quadro inflamatório é acompanhada de queda na concentração plasmática desses fatores e melhora do quadro clínico (por exemplo, diminuição da proteinúria).

Estudos recentes utilizaram a cintilografia de corpo inteiro com amiloide sérico P radioativamente marcado, para acompanhar a extensão e a evolução da infiltração amiloide no organismo (Sensibilidade = 90% e Especificidade = 93% na forma AA). Tal método – ainda não disponível para uso clínico, apenas em centros de pesquisa – confirmou que o controle do processo inflamatório crônico, independente de sua etiologia, reduz a “carga amiloide” dos tecidos...

Qual é a importância da amiloidose AA na prática?

Ela é o tipo de amiloidose mais comum do mundo porque certas infecções crônicas ainda são muito frequentes nos países subdesenvolvidos. Como nos países ricos as doenças infecciosas são menos prevalentes, esta forma de amiloidose fica em segundo lugar atrás da forma primária (AL), sendo vista quase sempre como complicação de doenças autoimunes.

Maiores Causas de Amiloidose AA nos Pobres

Tuberculose
Hanseníase
Osteomielite crônica

Maiores Causas de Amiloidose AA nos Ricos

Artrite reumatoide
Artrite psoriásica
Artrite crônica Juvenil
Doença de Crohn
Espondilite anquilosante
Febre familiar do Mediterrâneo

Etiologias mais raras são o *carcinoma de células renais, os linfomas e o uso de drogas endovenosas*. Em pouquíssimos casos ela é idiopática!

SAIBA MAIS...

1) Curiosamente, a febre familiar do Mediterrâneo origina 60% dos casos de amiloidose reativa no Oriente Médio, especialmente na Turquia. Uma característica particular desta condição é sua excelente resposta à Colchicina (1,5 a 2,0 mg/dia), tanto na prevenção dos ataques febris quanto na reversão das sequelas amiloides (nefropatia). A Colchicina leva cerca de um a dois anos para alcançar seu benefício máximo...

2) Mais curiosamente ainda, a amiloidose reativa quase nunca se desenvolve nos casos de lúpus eritematoso sistêmico, e ninguém sabe a razão disso...

O que eu não posso deixar de saber sobre este assunto?

Apesar de termos citado diversas causas, saiba que a **artrite reumatoide é a doença que acarreta o maior risco de amiloidose AA**... A incidência de amiloidose nesta doença é proporcionalmente maior do que nas outras condições inflamatórias! A explicação é que as próprias

células sinoviais produzem o SAA quando estão inflamadas (sinovite), contribuindo na amiloidogênese dos pacientes predispostos...

O tratamento da amiloidose AA é o controle da doença de base! Estudando o exemplo da artrite reumatoide, notamos que, antes da introdução de Drogas Antirreumáticas Modificadoras de Doença (DARMD), muitos pacientes faleciam por causa das complicações da amiloidose... Só para você ter uma ideia, a prevalência dos depósitos amiloides em séries antigas de necropsia chegava a 25%, com até 11% dos pacientes manifestando a doença em vida... Os novos agentes inibidores de TNF-alfa (ex.: *Infliximab*) reduziram ainda mais o risco de amiloidose na artrite reumatoide!

QUADRO DE CONCEITOS II

Amiloidose infantil

A **ÚNICA** forma de amiloidose vista em crianças é a amiloidose reativa ou secundária (AA), quase sempre associada à artrite idiopática juvenil... O quadro clínico é idêntico àquele observado em adultos.

Quais são os sinais e sintomas desta síndrome?

A primeira manifestação costuma ser uma proteinúria subnefrótica, presente em 80% dos casos, mas normalmente não é ela que sugere o diagnóstico... O paciente clássico é portador de uma doença inflamatória crônica e misteriosamente passa a apresentar...

SÍNDROME NEFRÓTICA E HEPATOESPLENOMEGALIA

...com dano hepático leve, como evidenciado por aumentos discretos da *fosfatase alcalina*. Na prática o órgão mais atingido pela doença é o rim, que pode evoluir para IRC e necessidade de diálise! Um dado interessantíssimo é que esta forma de amiloidose raramente acomete o miocárdio (< 5%), justificando o seu melhor prognóstico em comparação com a forma AL. Os nervos periféricos também não costumam ser afetados...

QUADRO DE CONCEITOS III - Amiloidose AA

Que proteína está presente no amiloide?	O amiloide sérico A.
Quais são suas principais causas?	<u>Países pobres</u> = Doenças infecciosas crônicas. <u>Países ricos</u> = Artrite reumatoide.
Existe um grupo especialmente afetado?	É a única forma de amiloidose que acomete crianças (AIJ).
Como se dá sua apresentação clínica típica?	Síndrome nefrótica + hepatoesplenomegalia sem causa aparente em casos de doença inflamatória prolongada.
Que órgãos geralmente são poupados?	O coração e o sistema nervoso.

A duração e a intensidade da doença de base são importantes. Na artrite reumatoide, a amiloidose reativa surge em média após 15 anos de doença, sendo que nos quadros mais graves (altos níveis de fator reumatoide, manifestações extra-articulares) ela aparece de maneira precoce!

2. AMILOIDOSE AL (L = LIGHT CHAINS)

Esta forma de amiloidose reflete a existência de uma **discrasia plasmocitária subjacente**. A palavra *discrasia* vem do grego *krasis*, que literalmente quer dizer “mistura”, isto é, *discrasia plasmocitária* é um termo que se refere a uma “mistura ruim” de plasmócitos, caracterizada pela existência de um clone celular patológico no meio da população de células normais.

Geralmente a amiloidose AL não fecha critérios para o diagnóstico de mieloma múltiplo (o qual é feito quando > 10% da medula óssea estiver ocupada por plasmócitos), mas em 10% dos casos o mieloma está realmente presente! Na maioria das vezes a discrasia é inespecífica... Independente se há ou não mieloma (ou mesmo a macroglobulinemia de Waldenström), a amiloidose AL deve ser chamada de *primária*.

Como era de se esperar, a proteína amiloide será derivada de uma paraproteína monoclonal. Todavia, os depósitos amiloides não são formados por polímeros de imunoglobulina completa (duas cadeias leves + duas pesadas), mas sim de cadeias leves isoladas... Em 75% dos casos as fibrilas são constituídas por cadeias *lambda*, e nos 25% restantes pelas cadeias *kappa*. A imunoglobulina monoclonal produzida sofre uma metabolização parcial, liberando cadeias leves alteradas com propriedades amiloidogênicas.

Qual é o quadro clínico típico?

A amiloidose primária é considerada o protótipo das amiloidoses sistêmicas porque apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas! Seus achados clássicos são os seguintes:

1. Perda ponderal e fadiga.
2. Síndrome nefrótica.
3. ICC de padrão diastólico, com predomínio de falência do ventrículo direito.
4. Polineuropatia periférica não diabética.
5. Hepatomegalia.
6. Macroglossia.
7. Fragilidade capilar (púrpura).

Quando um paciente com mais de 40 anos de idade apresentar qualquer um desses sinais sem uma causa óbvia, devemos imediatamente suspeitar de amiloidose AL... A doença é incomum abaixo dessa faixa etária!

Existe algum método de screening nos casos suspeitos?

Pelo fato de ser uma discrasia plasmocitária, a amiloidose AL apresenta uma paraproteína monoclonal em 90% das vezes, frequentemente no sangue e na urina.

QUADRO DE CONCEITOS IV - Amiloidose AL

Que proteína está presente no amiloide?	A cadeia leve de imunoglobulina.
Qual é sua principal causa?	As discrasias plasmocitárias.
Como se dá sua apresentação clínica típica?	Uma das seguintes condições, sem causa aparente: 1. Perda de peso e fadiga. 2. Síndrome nefrótica. 3. ICC. 4. Neuropatia periférica. 5. Hepatomegalia.
Existem sinais físicos sugestivos?	O Sinal do Guaxinim e a macroglossia.
Como é feito o diagnóstico?	Num paciente que apresente sinais de alerta, devemos: 1. Demonstrar a discrasia plasmocitária por meio do encontro de uma paraproteína. 2. Demonstrar a presença do amiloide. 3. Confirmar que o amiloide é formado por cadeias leves.

Mas agora preste atenção no detalhe... **Devemos solicitar dois exames de screening ao mesmo tempo:** A *imunoelektroforese plasmática* e a *imunoelektroforese urinária*.

Eis os motivos destas recomendações:

1. Por que imunoelektroforese e não eletroforese convencional? A diferença entre as duas é que a primeira utiliza um processo chamado de *imunofixação* após a realização da eletroforese, que nada mais é do que a aplicação de anticorpos específicos para identificar as cadeias leves.
2. Por que plasma + urina? Em 1/3 dos casos o exame é negativo no plasma e em outro 1/3 é negativo na urina, solicitar os dois juntos aumenta a sensibilidade...

Hoje em dia já existe um teste extremamente específico para a dosagem de cadeias leves circulantes (“livres”): o *Freelite™*, que utiliza o método da nefelometria para uma quantificação precisa das cadeias *lambda* ou *kappa*, e vem sendo recomendado no acompanhamento da resposta terapêutica da amiloidose AL...

A forte suspeita clínica aliada à positividade de qualquer um dos testes de *screening* indica a realização do aspirado de gordura abdominal (ver adiante), na tentativa de flagrar o depósito amiloide sistêmico da maneira menos iatrogênica possível! Falaremos do diagnóstico definitivo e do tratamento mais adiante...

3. AMILOIDOSE ATTR

Entre as muitas formas hereditárias de amiloidose, aquelas que envolvem alterações genéticas da Transtirretina (TTR) são as mais comuns... Esta proteína é sintetizada pelo fígado, também conhecida como pré-albumina, e tem a função de carrear o hormônio tireoidiano e a vitamina A no plasma. Até o momento já foram descritas mais de 100 mutações diferentes em seu gene, todas elas originando produtos extremamente amiloidogênicos...

Observação:

“*Transthyretin*” = TRANSport THYroxine RETINol (vit. A)...

O quadro clínico é marcado por manifestações neurológicas, cardíacas, renais e até mesmo oculares (pela deficiência de vitamina A). A maioria das pessoas começa a ter queixas entre os 20-40 anos, e não são raros os pacientes que abrem o quadro com mais idade (60-70 anos)... De qualquer forma, a doença não é diagnosticada em crianças!

Alguns subtipos são clássicos por serem endêmicos em certas regiões do globo... Um dos maiores exemplos é a *paramiloidose familiar* ou PAF (Polineuropatia Amiloidótica Familiar), também chamada de *doença dos Pezinhos* (a seqüela neuropática deixa os pés atrofiados). Em Portugal, existem mais de 600 famílias portadoras da doença, e neste país centenas de transplantes hepáticos já foram realizados para curar esta enfermidade...

SAIBA MAIS...

A *paramiloidose familiar* começa com uma síndrome de polineuropatia sensitivomotora (disestesia + fraqueza), inicialmente predominando nos membros inferiores... Com o passar do tempo as manifestações clínicas atingem também as extremidades superiores, e uma série de sinais disautônicos costuma sobrevir. Um dos mais precoces é a disfunção erétil, sendo frequentes as dificuldades de esvaziamento visceral (gastroparesia, constipação e retenção vesical) além de hipotensão postural sintomática. A doença é inexoravelmente progressiva, e, se o paciente não for submetido ao transplante ortotópico de fígado, costuma causar a morte ao término de 10 ou 12 anos de sofrimento.

Também merece ser citada a *cardiopatia amiloidótica familiar*, uma forma hereditária de amiloidose localizada. Diversos tipos de mutação na TTR resultam em diferentes níveis de gravidade... A troca de aminoácidos Val-122-Ile (Valina por Isoleucina no códon 122) está sendo cada vez mais reconhecida como causa de ICC em homens negros idosos (> 60 anos) sem fatores de risco cardíaco... Já a mutação Thr-60-Ala, descrita há pouco tempo nos EUA, é responsável por um quadro gravíssimo de ICC.

Além das mutações na transtirretina, uma série de outros genes vem sendo incriminada pela geração de proteínas mutantes amiloidogênicas, como o fibrinogênio, as apolipoproteínas A-I e A-II (envolvidas no transporte de HDL), a gelsolina, entre outras... O importante é que todas elas são raríssimas e foram descritas apenas em núcleos familiares isolados...

QUADRO DE CONCEITOS V - Amiloidose ATTR	
Que proteína está presente no amiloide?	<i>A transtirretina.</i>
Em que contexto ela aparece? Vários.	<i>Por ser autossômica dominante, ocorrem casos dentro da mesma família.</i>
Quais são as formas mais comuns?	<i>Neuropática e cardíaca.</i>

4. AMILOIDOSE BETA-2-M (AMILOIDOSE ASSOCIADA À DIÁLISE)

Até bem pouco tempo atrás os filtros de hemodiálise só utilizavam membranas derivadas da celulose com poros relativamente pequenos, e por causa disso algumas toxinas não eram adequadamente eliminadas! Entre essas escórias – que acabavam se acumulando lentamente no organismo – encontramos uma importante proteína integrante do *Complexo Principal de Histocompatibilidade* (MHC), a qual tem grande poder amiloidogênico: a **Beta-2-Microglobulina**.

Praticamente 100% dos pacientes desenvolviam amiloidose sintomática se fossem mantidos em terapia de substituição renal por mais de 15 anos...

Felizmente, hoje em dia dispomos de uma ampla lista de materiais alternativos, como as membranas sintéticas (polissulfonas) que têm poros de filtração maiores. Não obstante, os pacientes que necessitam de diálise por muitos anos continuam retendo a Beta-2-Microglobulina, e justificam os casos atuais de amiloidose A β_2 -M... O que se tem observado é que ela apenas demora mais tempo para aparecer!

Acredita-se que a diálise peritoneal acarrete o mesmo risco de amiloidose que a hemodiálise, mas isso não costuma ser observado na prática uma vez que este método não pode ser empregado por longos períodos (acaba a “validade” do

peritônio como membrana natural de diálise e não dá tempo para o surgimento de amiloidose A β_2 -M em vigência de sua utilização...).

Esta molécula tem grande afinidade por certos tipos de colágeno quando transmutada em sua forma amiloidogênica, o que explica a preferência que a doença tem de se localizar nos ossos e nas articulações (infiltração da sinóvia). Tanto é assim que outro nome dado para esta entidade é *artropatia relacionada à diálise*. Apesar da presença habitual de amiloide beta-2-M em outros tecidos, manifestações clínicas de lesão dos órgãos internos são bastante raras... Veja seus principais sinais e sintomas:

- *Síndrome do túnel do carpo (principal)*
- *Periartrite escapuloumeral (dor crônica no ombro)*
- *Cistos ósseos e fraturas patológicas*
- *Derrames articulares dolorosos*
- *Espondiloartropatia*

A síndrome do túnel do carpo e a síndrome de dor crônica nos ombros são as duas manifestações clínicas mais características da amiloidose relacionada à diálise... A ocorrência de lesões císticas nas extremidades de ossos longos aumenta muito o risco de fraturas patológicas, e deve-se diferenciá-las dos *Osteoclastomas* ou *Tumores Marrons* encontrados nos casos de hiperparatireoidismo grave relacionados à IRC (os cistos são preenchidos com material amiloide)...

Não se sabe o mecanismo exato, mas na amiloidose A β_2 -M também são frequentes derrames articulares volumosos, cujo líquido sinovial revela baixa celularidade e muitas vezes um aspecto hemorrágico... A espondiloartropatia amiloide costuma afetar preferencialmente a coluna cervical, e verdadeiros quadros de radiculopatia compressiva podem ser observados...

Analisemos agora os principais achados radiográficos desta síndrome, os quais devem ser pesquisados em todos os casos suspeitos e são muito úteis para direcionar o diagnóstico:

PRINCIPAIS ACHADOS RADIOGRÁFICOS DA AMILOIDOSE A β_2 -M	
Radiografia simples	<i>Cistos ósseos com margens levemente escleróticas.</i>
TC ou Ressonância	<i>Espessamento do manguito rotator.</i>
USG	<i>Espessamento do manguito rotator.</i>

QUADRO DE CONCEITOS VI - Relacionada à Diálise

Que proteína está presente no amiloide?	<i>A beta-2-microglobulina.</i>
Qual é o quadro clínico típico?	<i>Após anos de hemodiálise um paciente desenvolve a síndrome do túnel do carpo e dor crônica nos ombros.</i>
Existem achados radiográficos especiais?	<i>Sim, surgem diversos cistos nas extremidades ósseas que vão crescendo e confluindo com o passar do tempo.</i>
Qual é o grande risco para estes pacientes?	<i>Fraturas em decorrência desses cistos (fêmur).</i>
Como é feito o diagnóstico?	<i>Teoricamente deve ser confirmado por biópsia, mas na prática pode ser dado em um paciente que dialisa e tem as queixas e os sinais radiográficos característicos.</i>

Como em qualquer outra forma de amiloidose, o padrão-ouro para a confirmação do diagnóstico é a biópsia! Amostras podem ser obtidas através de artroscopia, e o aspirado de gordura subcutânea (ver adiante) normalmente é inútil – a amiloidose $A\beta_2$ -M é praticamente restrita ao esqueleto... Entretanto, como se trata de um quadro absolutamente previsível, **o diagnóstico pode ser firmado na prática pela associação entre os achados clínicos típicos (queixas + história de diálise prolongada) e as alterações radiográficas citadas**, às vezes prescindindo de biópsia! Falaremos de seu tratamento adiante...

II – PATOLOGIA

Como o depósito de amiloide causa disfunção orgânica?

De uma forma genérica, podemos entender este processo como o surgimento de pequenas massas homogêneas intersticiais que crescem e ocupam o espaço entre as células, causando uma **atrofia compressiva** do parênquima “invadido”.

RINS – São as principais vítimas das formas AA e AL, não sendo atingidos nas formas ATTR e $A\beta_2$ -M... O grande alvo é o glomérulo, onde o amiloide se deposita na matriz mesangial. Com o avançar do processo as alças capilares serão obliteradas por distorção extrínseca, e a expansão global do tufo glomerular resultará na ruptura da malha entrelaçada de podócitos (barreira de filtração). O quadro é composto por três elementos típicos: **Insuficiência Renal, Nefromegalia, e Síndrome Nefrótica**. O sedimento urinário é inocente, refletindo a ausência de inflamação.

Não se esqueça de que esta é uma das seis causas de IRC com rins de tamanho aumentado e que a síndrome nefrótica da amiloidose é um dos três tipos histopatológicos que mais cursam com trombose de veia renal.

SAIBA MAIS...

*Apesar de a forma mais comum de amiloidose familiar raramente envolver os rins (ATTR), existe uma subclasse em que a lesão renal é a manifestação clínica primária: **AFib**, na qual a cadeia alfa do fibrinogênio mutante sofre uma proteólise incompleta e gera um fragmento amiloidogênico que se deposita nos glomérulos... A forma **AApoAI**, relacionada à apolipoproteína A-I (principal apoproteína do HDL), costuma aparecer através de uma síndrome tubulointersticial isolada: azotemia sem proteinúria nefrótica, associada a um distúrbio tubular específico...*

É interessante citarmos que a amiloidose AA secundária à artrite reumatoide tem um péssimo prognóstico renal, evoluindo para rins em estado terminal em 85% dos casos dentro de cinco anos. A recidiva após o transplante renal é comum, mas não costuma levar à perda do enxerto.

QUADRO DE CONCEITOS VII – Amiloidose X Diabetes

As clássicas lesões renais do diabetes, o nódulo de Kimmelstiel-Wilson (glomeruloesclerose nodular) e a glomeruloesclerose difusa, podem imitar a glomerulopatia amiloide (e também são causas de IRC com rins grandes)! Todavia, nós já sabemos o que é mais importante no diagnóstico microscópico desta doença: **somente o amiloide fica verde com o Vermelho Congo**... Além do mais, ele não reage com o PAS (ácido periódico de Schiff) ao contrário do material de esclerose glomerular da nefropatia diabética, o qual é fortemente PAS positivo...

O envolvimento isolado do lúmen de pequenas artérias renais é visto ocasionalmente na amiloidose AA, uma situação na qual o prognóstico renal é muito mais favorável, já que não ocorre proteinúria importante! O amiloide A gerado no processo inflamatório crônico desses pacientes apresenta um tamanho maior do que o amiloide A habitual, e esta seria a razão para o seu depósito preferencial fora do glomérulo... A infiltração amiloidótica peritubular raramente acontece sozinha, mas quando se desenvolve leva comumente às síndromes de *Acidose Tubular Renal Distal* (tipo I) e *Diabetes Insipidus Nefrogênico*... A síndrome de Fanconi é um achado incomum.

Ainda mais raro do que estas últimas alterações – e não menos curioso – é o surgimento de uma **Síndrome de Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva**, complicando a evolução de alguns casos de amiloidose renal, novamente no contexto da artrite reumatoide... O mecanismo parece ser a ruptura dos capilares glomerulares pela infiltração amiloidótica microvascular, levando à formação de fibrina no interior da cápsula de Bowman (crescentes) e ativação de um processo inflamatório local... *O paciente já tinha o diagnóstico de amiloidose renal e abre subitamente um quadro de IRA com sedimento urinário bastante ativo (isto é, com cilindros e dismorfismo eritrocitário)!*

Tratamento: Até o momento limita-se ao controle do transtorno de base. Alguns anos atrás houve um relato anedótico (isto é, sem qualquer tipo de metodologia) de pacientes com mieloma múltiplo e amiloidose renal que usaram a 4'-iodo-4'-deoxidoxorrubicina (uma nova antraciclina) e apresentaram importante melhora da proteinúria, confirmando-se por biópsia o desaparecimento dos depósitos amiloides renais. Foi postulado que tal efeito era devido a uma interação da droga com as fibrilas depositadas, aumentando a taxa de fagocitose destas últimas. Entretanto, evidências recentes indicaram que esta associação é espúria... De qualquer forma, a busca por um “quelante” que ajude a remover o amiloide tem norteado a pesquisa de novos medicamentos contra este grupo de doenças.

CORACÃO – A cardioamiloidose é uma das piores coisas que o paciente pode ter! Além de impor uma grande limitação na sobrevida, apresenta particularidades que dificultam, e muito, o tratamento da falência cardíaca (veja adiante)... O transplante de coração geralmente é inviável, uma vez que a maioria dos doentes já tem lesão em diversos outros órgãos, elevando o risco cirúrgico muito acima do benefício.

Sua incidência varia de acordo com a doença específica, mas **a forma mais grave, com o pior prognóstico de todas, é a Amiloidose Primária (AL)**! Não se esqueça de que existe um tipo de amiloidose que não afeta o coração, a *Amiloidose AA (reativa)*... Dentro do grupo das amiloidoses ATTR a frequência de acometimento cardíaco é variável, mas quase todos os casos desenvolvem algum grau de infiltração do órgão. Amiloidoses familiares não-TTR dificilmente afetam o coração...

Por que a cardiopatia da forma AL tem um prognóstico tão ruim?

Um estudo prospectivo mostrou que os pacientes com cardiopatia por amiloidose AL tinham uma sobrevida muito menor do que aqueles com lesão cardíaca por outros tipos de amiloidose... O que mais chamava a atenção dos cientistas era o fato de que as evidências anatômicas de acometimento do coração eram semelhantes entre os grupos estudados, mas o grau de alteração funcional era **MUITO MAIOR** nos pacientes com amiloidose AL!

Esse fato orientou a realização de estudos subsequentes, os quais comprovaram que as cadeias leves de imunoglobulina são diretamente tóxicas para as células miocárdicas, gerando intenso grau de disfunção mecânica... O mecanismo fisiopatogênico é o aumento no estresse oxidativo (formação de radicais livres).

Quando suspeitar de amiloidose cardíaca?

A grande marca da amiloidose cardíaca é o **espessamento das paredes do órgão!** Esta alteração não corresponde a uma hipertrofia muscular verdadeira, mas sim à infiltração *lardácea* do interstício (na verdade, as células musculares sofrem *atrofia*)... Outras estruturas também são infiltradas, mas com exceção da coronariopatia amiloide, geralmente isso não causa nenhuma manifestação clínica:

- **Valvas** – espessamento das cúspides
- **Pericárdio** – discreto derrame líquido
- **Leito coronariano** – angina

O envolvimento das artérias coronárias predomina nos segmentos **intramiocárdicos** do vaso, explicando os casos de angina típica com coronariografia normal (este exame visualiza melhor os segmentos *epicárdicos* dessas artérias). Uma curiosa queixa que pode aparecer associada à angina neste contexto é a **Claudicação de Mandíbula**, uma dor isquêmica dos músculos da mastigação, causada por infiltração amiloide dos ramos extracranianos das carótidas... Tal quadro clínico costuma ser confundido com *Arterite Temporal*, mas a biópsia da artéria demonstra a típica birrefringência verde do depósito amiloide...

A principal consequência do espessamento cardíaco é a diminuição do volume das cavidades ventriculares, que se acompanha de diminuição da complacência de suas paredes (o coração fica “duro”)... O resultado final será um grave quadro de cardiomiopatia restritiva, geralmente predominando no ventrículo direito (síndrome de congestão sistêmica) associado ao fenômeno de disfunção diastólica. Seu diagnóstico diferencial mais importante é com a *pericardite constrictiva*.

O sistema de condução também é alvo frequente da amiloidose cardíaca, mas apesar de algumas alterações eletrofisiológicas serem comuns (ver adiante), a maior parte dos sintomas é devida à ICC... Vejamos os principais achados laboratoriais na tabela abaixo.

EXAMES COMPLEMENTARES E ACHADOS CARACTERÍSTICOS	
Eletrocardiograma	<i>Baixa voltagem nas derivações periféricas e pseudoinfartos (áreas inativas = ondas Q).</i>
Estudo Eletrofisiológico	Geralmente mostra poucas alterações... O aumento do intervalo HV, isto é, o atraso na condução do impulso ao longo da região infra-hissiana, mostrou ser um bom preditor do risco de morte súbita nesses pacientes.
Ecocardiograma	É o exame de escolha para mostrar o espessamento miocárdico... Uma característica notável é o aumento da ecogenicidade, que melhora a visualização do coração.
Cintilografia Miocárdica	Em 20% dos casos ocorre um aumento difuso na captação do radiotraçador, o que é explicado pela ligação deste com as fibrilas amiloides! Se um paciente realizar este exame por outra razão qualquer e tal sinal for encontrado, considere fortemente a hipótese de amiloidose.
Cardiorressonância	Mostra aumento na captação global de gadolínio, com realce no subendocárdio. Deve ser evitada nos portadores de IRC devido ao risco de <i>Esclerose Sistêmica Nefrogênica</i> .
Biópsia Endomiocárdica	Padrão-ouro para o diagnóstico, mas pouco realizada na prática! Sua acurácia beira os 100%.

Em vista de tantas informações ultraespecíficas você no mínimo deve estar se perguntando: *O que de fato eu preciso saber sobre isso?*

A resposta para essa dúvida muito justa é bastante simples e você nunca mais vai se esquecer dela: **O principal sinal diagnóstico de amiloidose cardíaca é a Dissociação Massa-Voltagem...**

Seu conceito é muito fácil, preste atenção: já vimos que o espessamento da parede ventricular não é devido a uma hipertrofia dos cardiomiócitos, pois, muito pelo contrário, estas células foram “ilhadas” pelo amiloide e sofreram um processo de *atrofia compressiva*... O amiloide também funciona como um “isolante elétrico”, reduzindo o potencial captado na superfície do corpo pelos eletrodos do ECG.

Quando um paciente tem diagnóstico de HVE pelo eco, espera-se que tenha sinais equivalentes no eletro... Mas, se o contrário disso acontece (baixa voltagem), é sinal de que alguma coisa está errada... É sinal de que na verdade ele tem uma *pseudo-hipertrofia* do ventrículo esquerdo (aumento do interstício) e não um aumento verdadeiro da massa miocárdica... Este dado é extremamente sugestivo de amiloidose cardíaca!

E por que dissemos acima que o tratamento da ICC é mais difícil na amiloidose?

Basicamente porque aqui o tratamento farmacológico da ICC não funciona... Para começo de conversa, **está relativamente contraindicado o uso de Digital e de Di-hidropiridinas!** O coração amiloidótico é extremamente sensível à digoxina, e mesmo em baixas doses esta medicação pode causar toxicidade... No caso das di-hidropiridinas, que são bloqueadores dos canais de cálcio vasosseletivos, a infiltração concomitante da vasculatura arterial predispõe a uma vasodilatação exagerada, cursando com instabilidade hemodinâmica imprevisível e às vezes refratária... O uso dos IECA apresenta o mesmo tipo de problema. Já o verapamil pode levar ao choque cardiogênico, por induzir um grande inotropismo negativo sobre o miocárdio doente... Como você pode perceber seu manejo terapêutico não é nada fácil...

A cardiopatia amiloide representa um grande divisor de águas para o tratamento específico das amiloidoses sistêmicas já que dificulta a viabilidade das principais modalidades curativas disponíveis... No caso da forma AL, o transplante autólogo de células hematopoiéticas não pode ser feito porque as altas doses de melfalan utilizadas na fase mieloablativa serão extremamente tóxicas para o coração comprometido... No caso da forma ATTR, o risco cirúrgico de um transplante de fígado suplanta o benefício de sua realização, e não se tem muita experiência com o transplante de coração e fígado combinados...

TRATO GASTROINTESTINAL E FÍGADO

– A maioria dos casos acontece na forma AA (na qual a incidência de amiloidose digestiva é de 60%), quase sempre associados a um quadro de artrite reumatoide de longa duração (> 15 anos)... Quando a amiloidose acomete o tubo digestivo, quatro síndromes clínicas costumam ser observadas.

Raramente se formam massas intraluminais de amiloide, gerando quadros de obstrução mecânica! Outra causa de obstrução que já foi descrita é a **Peritonite Encapsulada**, na qual a infiltração amiloide “congela” o peritônio e promove bloqueio do delgado...

Amiloidose no tubo gastrointestinal é incomum na forma AL (8%), mas o envolvimento hepático é característico desta síndrome (70%). A forma AA também cursa com amiloidose do fígado na maioria das vezes, e o quadro clínico das duas é idêntico, composto por *dor abdominal, perda de peso e fadiga*... O principal marcador alterado no hepatograma é a fosfatase alcalina.

Como é feito o diagnóstico de amiloidose gastrointestinal?

A confirmação só pode ser feita pela biópsia, geralmente duodenal. Ressalta-se que a coleta de tecido para exame deve ser profunda o bastante de modo a alcançar a submucosa... Apesar de não existirem meios de se confirmar o diagnóstico sem biópsia, o **espessamento das paredes do tubo digestivo** visto na tomografia é extremamente sugestivo dentro do contexto clínico apropriado...

AS QUATRO PRINCIPAIS FORMAS DE AMILOIDOSE GASTROINTESTINAL

Hemorragia	Friabilidade da mucosa + ulcerações difusas, causados pela infiltração amiloide vascular (angiopatia amiloide).
Dismotilidade	Diversas síndromes de estase : <i>Esôfago</i> – disfagia; <i>Estômago</i> – gastroparesia; <i>Intestino Delgado</i> – hiperproliferação bacteriana (diarreia e má absorção); <i>Intestino Grosso</i> – pseudo-obstrução.
Má absorção	Infiltração da mucosa por amiloide reduzindo a absorção. Já vimos que existe a possibilidade de supercrescimento bacteriano associado à estase do delgado. Veremos no bloco de <i>Gastro</i> que esta é uma importante causa da síndrome disabsortiva.
Enteropatia perdedora de proteína	Às vezes o paciente também tem proteinúria, e a concomitância destes dois processos resulta em profunda hipoalbuminemia e edema.

Por ser a forma gastrointestinal característica da amiloidose AA, provavelmente observaremos este quadro em um paciente com histórico de doença inflamatória crônica mal controlada, geralmente com lesão renal (síndrome nefrótica) associada...

Como tratar?

Os princípios terapêuticos são o controle dos sintomas e a melhora do estado nutricional. Na restauração do estado nutricional podemos utilizar uma combinação de *Nutrição Enteral + Parenteral*. Em um paciente com síndrome de má absorção devemos investigar a suspeita de hiperproliferação bacteriana (confirmada por teste respiratório ou cultura quantitativa do aspirado duodenal) a qual deve ser tratada com antibióticos apropriados. Pró-cinéticos são a pedra mestra no alívio das síndromes de estase e nos casos que evoluem com diarreia devemos utilizar análogos da *somatostatina* (octreotida).

Esta complicação dificilmente é a responsável pela morte do paciente, mas é uma das maiores responsáveis por sua péssima qualidade de vida.

SISTEMA NERVOSO – Já descrevemos com detalhes as principais formas de acometimento do sistema nervoso periférico quando falamos das amiloidoses ATTR... Já vimos também outras manifestações neurológicas importantes, características dos quadros de amiloidose $A\beta_2$ -M... Todavia, gostaríamos de complementar seu rol de informações com mais dois conceitos: **1) Todas estas manifestações também são típicas da amiloidose AL!** – já foi mais do que enfatizado que esta moléstia representa o protótipo das amiloidoses. **2) As amiloidoses AL e AA não afetam o sistema nervoso central...**

SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO – A amiloidose AL é a principal causadora de lesão nesse sistema. Observamos lesões *Musculares, Articulares, e Ósseas*.

Para compreender o envolvimento do músculo esquelético podemos imaginar o mesmo processo de *atrofia compressiva* descrito para o músculo cardíaco... Somente na inspeção já observamos a chamada **pseudo-hipertrofia muscular**, na qual um paciente parece ter a musculatura desenvolvida, mas na verdade apresenta fraqueza generalizada e infiltração intersticial pelo amiloide. Um músculo caracteristicamente afetado é a língua, sendo a **macroglossia** um sinal típico de amiloidose AL... Às vezes se observam impressões nos bordos laterais da língua, consequentes ao seu crescimento em direção aos dentes – o paciente com macroglossia também pode se queixar de disfagia, pela dificuldade em transferir o alimento da cavidade oral para a faringe... (**FIGURA 4**)



Fig. 4: Macroglossia.

No que tange ao comprometimento articular, um interessante dilema pode ser encontrado... Não é raro surgir na amiloidose um quadro leve de poliartrite crônica simétrica, acometendo as metacarpolungianas, os punhos e os joelhos, inclusive com discreta rigidez matinal... Isso nos leva à seguinte questão: *O paciente tem Artrite Reumatoide ou Amiloidose Primária?*

Como se isso não bastasse, uma grande *pegadinha* pode estar presente... Alguns pacientes com amiloidose primária apresentam nódulos subcutâneos esbranquiçados, os quais podem surgir tanto em regiões periarticulares quanto na topografia dos tendões extensores, exatamente como os nódulos reumatóides! Somente a biópsia com demonstração do amiloide (Vermelho Congo) pode desfazer este mal-entendido...

Outra manifestação reumatológica típica da amiloidose AL é o aumento de partes moles periarticulares, especialmente visto no clássico sinal do *Shoulder pad* ou **ombro do jogador de futebol americano** – a infiltração em torno da articulação escapuloumeral faz parecer que o paciente colocou uma “ombreira” debaixo da pele, exatamente como um protetor de clavícula utilizado no futebol americano!

A *Osteopatia* da amiloidose AL é uma lesão lítica destrutiva do osso, a qual é preenchida por material amiloide, provoca dores intensas durante o seu crescimento e aumenta muito a chance de fratura patológica, exatamente como a doença cística do osso observada na amiloidose $A\beta_2$ -M.

SISTEMA SANGUÍNEO – Na verdade, as alterações hematológicas das amiloidoses não representam o envolvimento direto do sistema linfo-hematopoiético: O distúrbio mais comumente observado é uma **tendência hemorrágica**, que pode ser devida a vários mecanismos distintos!

É possível que a doença prejudique intensamente o parênquima hepático levando à deficiência na síntese dos fatores de coagulação.

Entretanto, isso raramente é visto, uma vez que na maioria dos casos a função hepatocelular se mantém razoavelmente preservada, sendo comum por outro lado um aumento isolado da fosfatase alcalina...

Normalmente, o mecanismo patogênico clássico da tendência hemorrágica é a **diminuição dos níveis séricos de Fator X** por causa de seu “sequestro” pelas fibrilas amiloides depositadas no fígado e no baço (sistema reticuloendotelial). Você deve se lembrar de que cada tipo de amiloide tem afinidade por um tecido específico, e isso está relacionado à natureza bioquímica das proteínas fibrilares. Explica-se também assim a existência de uma grande afinidade de alguns amiloides pelo fator X circulante, o que origina este grave quadro de coagulopatia...

Algumas vezes as concentrações dos fatores de coagulação são normais, e mesmo assim o paciente sangra recorrentemente. Angiopatia amiloide com fragilidade capilar é a explicação da hemorragia na maioria desses casos.

PULMÃO – O tipo mais comum de envolvimento pulmonar nas amiloidoses sistêmicas é a **infiltração da submucosa traqueobrônquica**, que diferentemente do que acontece no trato gastrointestinal, costuma ser totalmente assintomática... Entretanto, não é rara a descrição de casos de **disfonia** (rouquidão) por acometimento amiloidótico das cordas vocais (paralisia)! A doença também pode entrar no diagnóstico diferencial de uma massa no parênquima, pois já foram relatados casos de **Amiloidomas** neste contexto... Outra situação cujo diagnóstico diferencial principal deve ser feito com uma neoplasia é a ocorrência de **Derrame Pleural Recidivante**, o que acontece em cerca de 1% a 2% dos casos de amiloidose AL... O tratamento da amiloidose laríngea pode ser feito com modernas técnicas microcirúrgicas (*laser*) e no caso do derrame pleural recidivante não maligno podemos apelar para a boa e velha pleurodese... O uso de **Bevacizumab** (Avastin), um anticorpo monoclonal contra o VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) está sendo testado neste último caso...

PELE – Os depósitos amiloides geralmente se localizam no subcutâneo e são assintomáticos... Já foi descrita uma forma de espessamento da pele, que dá um aspecto de pele encerada, geralmente acompanhado de tendência hemorrágica local (angiopatia amiloide) e formação de equimoses. O sinal do Guaxinim (*raccoon eyes*) é uma equimose periorbitária desencadeada por pequenos traumas e até mesmo pela manobra de Valsalva, e não está associada a um quadro de fratura na base do crânio (que seria a outra causa clássica para este achado semiológico). Este sinal é extremamente sugestivo de amiloidose AL, especialmente se outras evidências clássicas da doença estiverem presentes... (**FIGURA 5**)

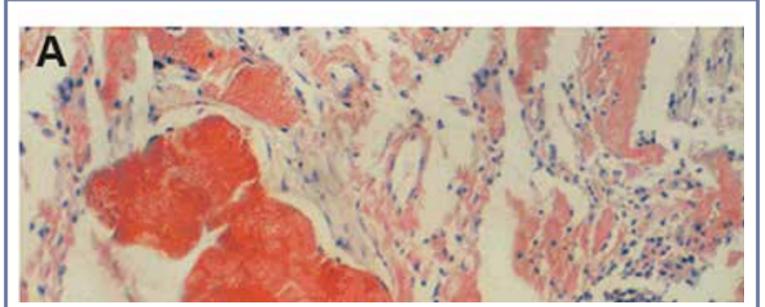


Fig. 5: Sinal de guaxinim – angiopatia amiloide.

III – CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA

Parte I – Encontrando o Amiloide

Devido à multiplicidade de manifestações inespecíficas com que as síndromes amiloidóticas podem se apresentar, o diagnóstico diferencial na maioria das vezes é um verdadeiro desafio clínico, e em última análise o reconhecimento de qualquer uma das formas da doença **obrigatoriamente deve ser feito através da biópsia**, exceto nos casos típicos de amiloidose associada à diálise. Se não for desse modo, apenas a necropsia poderá elucidar o caso...

Algumas vezes a situação clínica sugere fortemente a existência da doença, e mesmo assim não temos como escapar do exame histopatológico... Como exemplo, vamos citar os casos de artrite reumatoide de longa duração e mau controle clínico que insidiosamente evoluem para a síndrome nefrótica: *amiloidose renal, sem sombra de dúvida, é uma das principais hipóteses diagnósticas!* Entretanto, a síndrome nefrótica destes pacientes pode ter outras etiologias, como o uso de medicações para a doença de base (AINE, sais de ouro), uma glomerulopatia por depósitos imunes ou mesmo outra doença qualquer...

Atualmente se têm buscado métodos não invasivos de localização do amiloide no organismo (como a cintilografia de corpo inteiro com amiloide sérico P radioativamente marcado), mas eles ainda não estão disponíveis na prática diária, apenas em instituições de pesquisa...

O conceito mais importante que deve ser retido pelo aluno é que apenas a demonstração histológica revela, inquestionavelmente, a presença dos depósitos amiloides, graças à fantástica **birrefringência verde** deste material quando corado pelo Vermelho Congo e observado sob luz polarizada... Em outras palavras podemos memorizar o seguinte: **A ÚNICA MANIFESTAÇÃO CLÍNICA 100% ESPECÍFICA DA AMILOIDOSE É A PRESENÇA DO DEPÓSITO AMILOIDE NOS TECIDOS!** E daí surge a grande pergunta:

Qual é o melhor local para a realização da biópsia?

Bem, à primeira vista a resposta parece óbvia e é mesmo! O melhor órgão a ser biopsiado para o diagnóstico de amiloidose é aquele que aparentar ter sido o mais afetado pela doença. Mas você pode imaginar que existem vários problemas nisso...

O principal deles, que ao longo dos anos desmotivou gerações inteiras de médicos internistas, é o risco comprovadamente maior de hemorragias incoercíveis após a punção de um órgão nobre infiltrado, especialmente representado por relatos de ruptura do parênquima hepático consequentes ao procedimento. Diversos fatores concorrem para aumentar o risco de complicações hemorrágicas, sendo o principal deles a própria deposição do amiloide na parede dos vasos sanguíneos...

Como as amiloidoses, na maioria das vezes, são doenças sistêmicas, ainda que as diversas síndromes tenham manifestações predominantes em grupos específicos de órgãos, a retirada de tecido para exame pode ser realizada quase que em qualquer sítio do corpo... Escolheremos, portanto, a região mais facilmente acessível que apresentar o menor risco de complicações mórbidas e a maior taxa de rendimento diagnóstico! Hoje em dia sabemos que esta região é a **gordura subcutânea abdominal**. Amostras de mucosa retal ou das glândulas salivares labiais também são muito úteis e podem ser coletadas em associação ao aspirado subcutâneo...

Todavia, nas amiloidoses localizadas, como a amiloidose cardíaca senil (limitada ao coração), a única maneira de se confirmar o diagnóstico ainda é através da biópsia órgão-específica, o que pode trazer uma série de riscos em potencial. Realmente não há outro modo – o rendimento do Vermelho Congo no aspirado de gordura subcutânea destes pacientes habitualmente gira em torno de **ZERO** por cento...

QUADRO DE CONCEITOS VIII – Onde Biopsiar?

Amiloidoses sistêmicas	Aspirado de gordura subcutânea +/- biópsia do reto. Caso inconclusivo e a suspeita clínica seja grande, está indicada a biópsia do órgão envolvido.
Amiloidoses localizadas	Diretamente no órgão envolvido. Nas formas cardíacas isoladas, por exemplo, o aspirado subcutâneo é inútil.

Parte II – Identificação do Amiloide

O primeiro passo concreto rumo ao diagnóstico de amiloidose é a demonstração da presença de substância amiloide nos tecidos, o que geralmente é feito sem muita dificuldade, como vimos, pelo menos nas formas sistêmicas!

Contudo, isso não basta para darmos início ao tratamento, pois antes precisamos reconhecer o tipo específico de amiloidose que o paciente tem, já que as terapias são totalmente diferentes em função da etiologia... Para isso lançamos mão de métodos mais sofisticados de classificação bioquímica das fibrilas como as técnicas de **imuno-histoquímica** (imunofluorescência

e ensaio imunoenzimático), as quais são consideradas o padrão-ouro para esta finalidade nos permitindo dizer que tipo de proteína está presente nos depósitos. Mas para variar, aqui também existem problemas...

Os *kits* de imuno-histoquímica encontrados no mercado identificam com grande precisão as fibrilas amiloides das formas AA (secundária) e ATTR (familiar), mas nem sempre funcionam para a forma AL (primária)! O que acontece é que o depósito de cadeia leve muitas vezes não é constituído por cadeias *kappa* ou *lambda* inteiras, mas sim por fragmentos de suas regiões variáveis, os quais têm propriedades antigênicas imprevisíveis impossibilitando a utilização de um teste com anticorpos específicos (ou seja, a imunofluorescência não fará o diagnóstico).

Nestes casos difíceis, mesmo se a pesquisa das outras fibrilas comuns também for negativa, continuaremos sem ter certeza se estamos diante de uma amiloidose primária ou de uma forma heredofamiliar mais rara (na prática não pesquisamos todos os 25 tipos conhecidos de proteínas amiloides)... Veja bem, isso é importante porque o tratamento da forma AL é extremamente tóxico, estando absolutamente contraindicado em outras formas de amiloidose... Teremos que recorrer então a um método ultramoderno de análise do material, disponível somente em centros de pesquisa: o sequenciamento dos aminoácidos da cadeia polipeptídica do amiloide através da **espectrometria de massa**...

E se este paciente, cuja biópsia mostra depósitos amiloides não identificáveis pelos métodos convencionais, tiver um pico monoclonal na eletroforese de proteínas, não estou autorizado a fazer o diagnóstico de Amiloidose primária (AL)?

A resposta é não! Como acabamos de ver, o paciente pode ser muito azarado e ter uma síndrome familiar de amiloidose ao mesmo tempo em que é portador de uma Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado, presente em até 6% da população idosa saudável, a qual, na maior parte das vezes, não cursa com amiloidose... Esta constatação deriva de um clássico estudo que mostrou uma prevalência de quase 10% da forma ATTR em pacientes com amiloidose renal não identificável na biópsia e Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado, os quais inicialmente foram rotulados como portadores de amiloidose AL (e quase receberam quimioterapia)...

Contudo, existe uma situação em que a discrasia plasmocitária fecha o diagnóstico, observe...

Os pacientes com depósitos amiloides que não conseguem ser tipados e que apresentam uma discrasia plasmocitária comprovadamente neoplásica (por exemplo, mieloma múltiplo ou macroglobulinemia de Waldenström) são automaticamente considerados como portadores de amiloidose primária AL... Estes doentes têm

câncer antes de qualquer outra coisa, e o tratamento quimioterápico (que é parecido com o da amiloidose AL) está indicado...

IV – TRATAMENTO

Amiloidose Secundária

Como já foi dito, a principal medida é o controle da doença de base... Se tal objetivo não for alcançado (e antigamente isso era visto nos graves casos de artrite reumatoide refratária) o prognóstico da amiloidose secundária torna-se péssimo, sobrevivendo o óbito em decorrência de insuficiência renal, hemorragia digestiva ou infecções... Felizmente, nos dias de hoje, dispomos de um vasto arsenal terapêutico, tanto para as doenças autoinflamatórias como para as doenças infecciosas crônicas.

Alguns estudos modernos utilizando os novos agentes biológicos contra a artrite reumatoide demonstraram excelentes resultados na prevenção do surgimento de depósitos amiloides assim como na regressão das infiltrações amiloides cronicamente estabelecidas... O principal marcador clínico a indicar que o paciente está melhorando é a diminuição da proteinúria! A **ciclofosfamida** também foi estudada de maneira genérica em pacientes com amiloidose secundária a diversas patologias autoimunes, mostrando aumento no tempo de sobrevida e melhora da função renal.

SAIBA MAIS...

A compreensão das características físico-químicas do amiloide fundamentou a busca por uma estratégia terapêutica voltada seletivamente contra esta substância. O termo que vem sendo usado na literatura especializada para expressar essa ideia é “botar areia nas folhas beta”... Uma droga que já está sendo utilizada no tratamento da amiloidose AA (com potencial de ser usada em qualquer forma de amiloidose, mas ainda não há estudos para isso) é o **eprodisato** (Fibrillex™, 800 – 2400 mg/dia), uma pequena molécula sulfonada aniônica capaz de impedir a formação de pontes bioquímicas entre os componentes fibrilares e não fibrilares do depósito amiloide. Um estudo mostrou redução de 42% no risco de perda da função renal nos doentes que usaram a droga...

Amiloidose Primária

Durante muitos anos a quimioterapia com melfalan + prednisona foi o padrão-ouro no tratamento da amiloidose primária, apesar de os

pacientes continuarem apresentando uma sobrevida muito curta com este esquema terapêutico... Evidências relativamente recentes indicaram que o melfalan é uma excelente droga no controle da população de plasmócitos, e que doses maiores do fármaco são ainda mais eficazes do que aquelas utilizadas tradicionalmente, a despeito de uma maior toxicidade medular...

Com o desenvolvimento da medicina de transplantes, **doses altíssimas de melfalan** passaram a ser ministradas (terapia mieloablativa) aniquilando praticamente toda a população de plasmócitos discrásicos (além das outras células medulares normais), nos permitindo colocar em seu lugar uma medula nova... Hoje em dia somos capazes de coletar células-tronco no sangue periférico do paciente, através de um protocolo de mobilização dessas células utilizando fatores estimuladores de colônias, para depois reinfundi-las no próprio paciente doador (**Transplante Autólogo de Células Hematopoiéticas**). Este método de autotransplante tem bem menos efeitos colaterais que o transplante heterólogo...

Assim, o padrão-ouro para tratamento da amiloidose AL na atualidade consiste na combinação de **melfalan IV em altas doses, seguido de transplante autólogo de células hematopoiéticas**.

Entretanto, alguns pacientes não podem ser submetidos ao transplante simplesmente porque não apresentam condições físicas para suportá-lo (já que ele é bastante agressivo) ou porque seu prognóstico é tão ruim que o tratamento não garante nenhum benefício em longo prazo. De uma forma geral, os critérios de elegibilidade para o transplante autólogo de células hematopoiéticas são os seguintes:

- Doença sintomática comprovada
- Ausência do diagnóstico de mieloma múltiplo
- Idade ≤ 70 anos
- Espessura do septo interventricular cardíaco ≤ 15 mm
- Fração de ejeção $> 55\%$
- Creatinina $\leq 2,0$ mg/dl
- Bilirrubina total $\leq 2,0$ mg/dl

Você não precisa decorar estes critérios, basta apenas compreender que o grande problema do tratamento da amiloidose AL é que muitas vezes ele começa tardiamente (quase sempre pela demora no diagnóstico). Nas fases mais adiantadas da doença o comprometimento irreversível de vários órgãos nobres, em especial o coração, torna-se o grande limitador da possibilidade curativa e da própria sobrevida destes pacientes...

QUADRO DE CONCEITOS IX - Qual é o tipo de amiloide?

Precisamos de outro exame além do Vermeelho Congo?	Sim, a imuno-histoquímica (imunofluorescência) para identificar o tipo de proteína amiloide.
Se a imuno-histoquímica for inconclusiva, o que devemos fazer?	Submetemos a amostra tecidual a uma espectrometria de massa , a fim de sequenciar sua cadeia polipeptídica.

Outras opções terapêuticas (que inclusive devem ser indicadas nos pacientes não elegíveis para transplante) são: **Talidomida**, **Lenalidomida** (*Revlimid* – um derivado da talidomida) e **Bortezomib** (*Velcade* – um quimioterápico inibidor dos proteassomas). Todos esses fármacos também são empregados no tratamento do mieloma múltiplo.

Amiloidose Familiar

Seu tratamento consiste no **transplante ortotópico de fígado**, substituindo a “fábrica” original de proteínas amiloides por um órgão que não apresenta este tipo de defeito... Quando realizado em tempo hábil, isto é, antes que a amiloidose familiar comprometa gravemente diversos órgãos internos, a doença para de progredir simplesmente porque a proteína amiloide desaparece do sangue. Sem esse tratamento a expectativa de vida gira em torno de 5 a 15 anos para a maioria das pessoas...

Amiloidose Associada à Diálise

O **transplante renal** bem sucedido faz com que o metabolismo da Beta-2-Microglobulina volte ao normal, reduzindo seus níveis séricos basais de 30 a 50 mg/L (amiloidogênico) para cerca de 0,8 a 3 mg/L (fisiológico)... Com o tempo, parece haver regressão da “*carga amiloide total*”, o que pode ser observado naqueles estudos de cintilografia corpórea total que utilizaram amiloide sérico P radioativamente marcado...

Para os doentes que não são transplantados, a prioridade é o **tratamento cirúrgico precoce da Síndrome do Túnel do Carpo**, pois uma vez estabelecida, ela certamente evoluirá com lesão neurológica permanente... A descompressão sem demora do retináculo flexor do punho evita o surgimento de sequelas atroficas causadas pela destruição do nervo mediano (mão em garra)...

Outro ponto que não deve ser esquecido é o **tratamento profilático das lesões císticas ósseas**, através de curetagem do material amiloide e colocação de enxerto ósseo, o que pode reduzir a dor e evitar fraturas patológicas. Os casos de acometimento escapuloumeral importante são satisfatoriamente tratados com **reseção artroscópica da sinóvia infiltrada**, resultando em grande alívio da dor e recuperação funcional. Artroplastia total do quadril deve ser indicada em cada caso individualmente...

Devido aos esclarecimentos etiopatogênicos adquiridos acerca desta síndrome, foi proposto que os pacientes que desenvolvem amiloidose $A\beta_2$ -M devam trocar a membrana de seus equipamentos de diálise para um **dialisador não cuprofano de alto fluxo**, o que comprovadamente reduz os níveis séricos de beta-2-microglobulina (o *clearance* do precursor amiloide com este material está em torno de 34 ml/min, em vez dos míseros 3 ml/min das membranas de celulose (cuprofano) de fluxo mais baixo). Apesar de comprovadamente reduzirem os níveis da molécula, o resultado obtido é apenas um *adiamento* do início do quadro de amiloidose...

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS:

1. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
2. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
3. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th 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*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
7. Falk, RH. *Diagnosis and management of cardiac amyloidosis*. *Circulation*. n. 112, p. 2047. 2005.
8. Hare, J. *The dilated, restrictive, and infiltrative cardiomyopathies*. In *Braunwald's Heart Disease*. 8th ed. Saunders. 2008. p. 1739-1760.
9. Spuler, S, Emslie-Smith, A, Engel, AG. *Amyloid myopathy: An underdiagnosed entity*. *Ann Neurol* 1998; 43:719.
10. Mandl, LA, Folkerth, RD, Pick, MA, et al. *Amyloid myopathy masquerading as polymyositis [In Process Citation]*. *J Rheumatol* 2000; 27:949.
11. Dalakas, MC, Hohlfeld, R. *Polymyositis and dermatomyositis*. *Lancet* 2003; 362:971.
12. Shamim, EA, Rider, LG, Pandey, JP, et al. *Differences in idiopathic inflammatory myopathy phenotypes and genotypes between Mesoamerican Mestizos and North American Caucasians: ethnogeographic influences in the genetics and clinical expression of myositis*. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1885.
13. O'Hanlon, TP, Carrick, DM, Targoff, IN, et al. *Immunogenetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies: distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1, and -DQA1 allelic profiles distinguish European American patients with different myositis autoantibodies*. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85:111.
14. Van Der Meulen, MF, Bronner, IM, Hoogendijk, JE, et al. *Polymyositis: An overdiagnosed entity*. *Neurology* 2003; 61:316.
15. Troyanov, Y, Targoff, IN, Tremblay, JL, et al. *Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients*. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:231.
16. Hoogendijk, JE, Amato, AA, Lecky, BR, et al. *119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands*. *Neuromuscul Disord* 2004; 14:337.
17. Greenberg, SA, Amato, AA. *Uncertainties in the pathogenesis of DM*. *Curr Opin Neurol* 2004;13:356.
18. Greenberg, SA, Pinkus, JL, Pinkus, GS, et al. *Interferon-alpha/beta-mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis*. *Ann Neurol* 2005; 57:664.
19. Lundberg, IE. *Idiopathic inflammatory myopathies: why do the muscles become weak?*. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:457.
20. Sekiguchi, K, Kanda, F, Oishi, K, et al. *HLA typing in focal myositis*. *J Neurol Sci* 2004; 227:21.

21. Targoff, IN. Myositis specific autoantibodies. *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8:196.
 22. Gerami, P, Schope, JM, McDonald, L, et al. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:597.
 23. Sato, S, Hirakata, M, Kuwana, M, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1571.
 24. Brouwer, R, Hengstman, GJ, Vree Egberts, W, et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:116.
 25. Casciola-Rosen, LA, Pluta, AF, Plotz, PH, et al. The DNA mismatch repair enzyme PMS1 is a myositis-specific autoantigen. *Arthritis Rheum* 2001; 44:389.
 26. Jablonska, S, Blaszyk, M. Scleromyositis (scleroderma/polimyositis overlap) is an entity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18:265.
 27. Targoff, IN, Mamyrova, G, Trieu, EP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3682.
 28. Kaji, K, Fujimoto, M, Hasegawa, M, et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:25.
 29. Mozaffar, T, Pestronk, A. Myopathy with anti-Jo-1 antibodies: pathology in perimysium and neighbouring muscle fibres. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:472.
 30. Greenberg, SA, Sanoudou, D, Haslett, JN, et al. Molecular profiles of inflammatory myopathies. *Neurology* 2002; 59:1170.
 31. Miller, T, Al-Lozi, MT, Lopate, G, Pestronk, A. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:420.
-



Esta é uma Área de Treinamento onde todas as questões disponíveis, sobre os assuntos abordados, estão expostas e comentadas. Sugerimos que todos os comentários sejam lidos. Mesmo que você acerte a questão, leia o seu comentário. Eles foram elaborados para que você possa treinar também seu “raciocínio” pragmático e intuitivo, fundamental para um bom desempenho nos Concursos.

Acompanhe a opinião e os comentários dos nossos professores (que outrora participavam das Bancas e formulavam questões para os concursos), não somente sobre as doenças abordadas, mas também sobre o formato da própria questão: questões mal formuladas, erradas, com mais de uma (ou com nenhuma) resposta certa, serão devidamente criticadas, e os comentários justificados.

Além disso, diversas dicas foram inseridas nesta seção, com regras mnemônicas, tabelas e figuras, não necessariamente relacionadas ao gabarito. Esta é uma parte muito importante do nosso projeto. Aconselhamos fortemente que você não use os comentários somente para esclarecer as questões - utilize-os para Estudar !

Qualquer dúvida, sobre qualquer questão - envie-nos uma mensagem para o seguinte endereço: medgrupo@medgrupo.com.br que teremos a maior satisfação em ajudá-lo.

Equipe do MEDGRUPO.

SISTEMA DE GABARITOS



CLICANDO NO
BOTÃO **GABARITO**



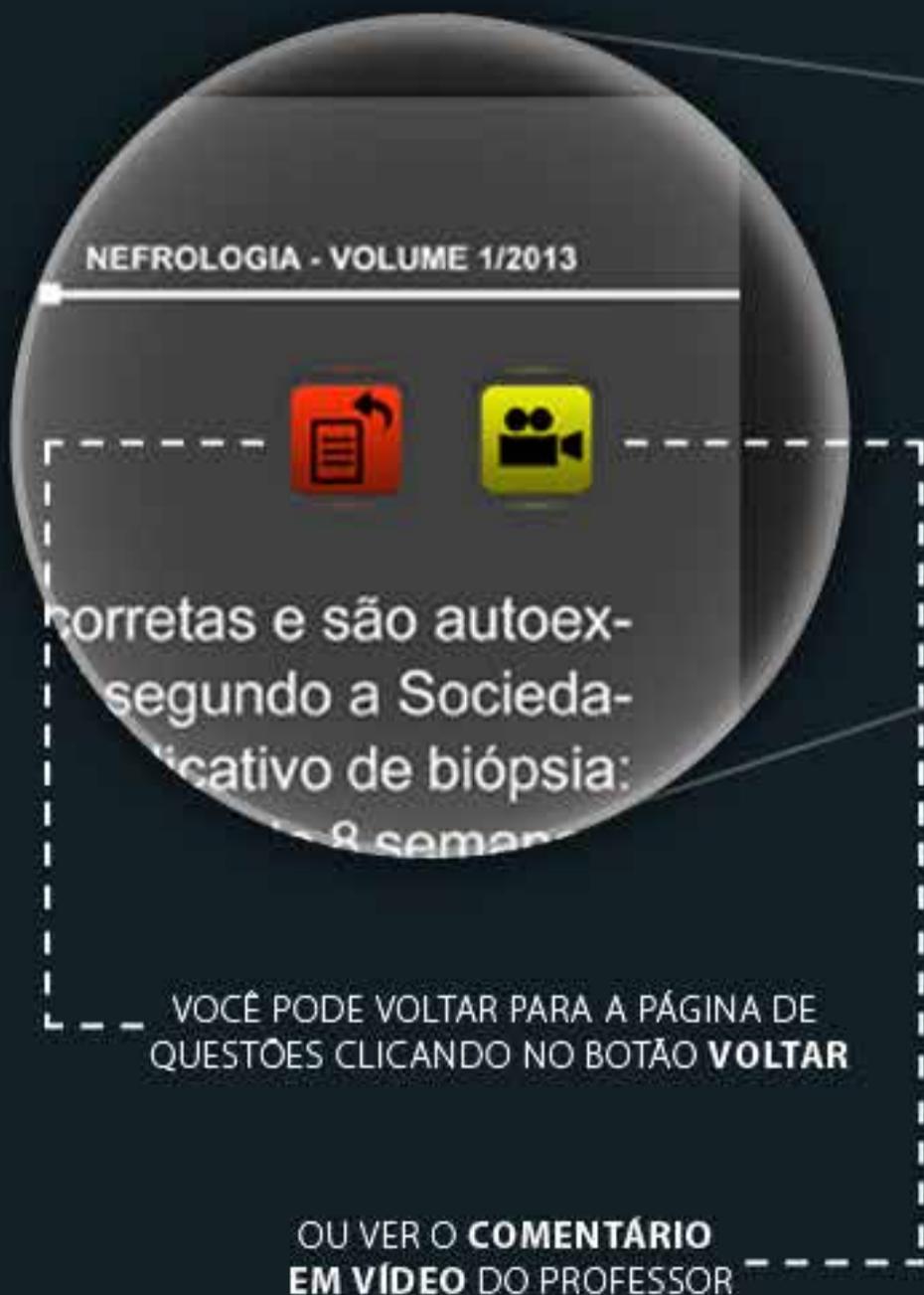
O **GABARITO** SERÁ
EXIBIDO DESTA FORMA



SISTEMA DE COMENTÁRIOS



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



RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP

1 – Menino de 2 anos de idade com história de febre de 39°C há 7 dias, diária, só melhorando com dipirona. Há 6 dias, lábios avermelhados e erupções no corpo. Há 4 dias, olhos vermelhos. Procurou pronto-socorro sendo feita suspeita de escarlatina. Medicado com penicilina benzatina, sem melhora. Ao exame físico apresentava irritabilidade, língua em framboesa e exantema maculopapular em tronco. Em relação ao caso, é CORRETO afirmar que:

a) O tratamento de escolha é a corticoterapia intravenosa.
b) A irritabilidade e as lesões cutâneas devem ser decorrentes de meningite meningocócica.
c) Provavelmente é uma escarlatina resistente à penicilina benzatina e o tratamento deve ser tentado por via intravenosa.
d) A plaquetopenia que ocorre na fase subaguda é um achado comum.
e) A principal complicação é cardíaca.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



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

2 – Menina branca de 7 anos com quadro prévio de infecção respiratória viral há 20 dias, tem artralgia migratória em grandes articulações, manchas eritemato-vinhosas, principalmente em pernas e nádegas, e dor abdominal periumbilical tipo cólica, há 5 dias. Exame cardiovascular, RX tórax e ECG normais. Hemograma com leucocitose e plaquetas normais. VHS = 50 mm 1ª hora; Proteína C-reativa positiva; ASLO 500; *swab* de orofaringe negativo; Urina rotina com 20-25 hemácias por campo. O diagnóstico mais provável é:

a) Febre reumática.
b) Artrite idiopática juvenil.
c) Dermatomiosite.
d) Vasculite por IgA.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



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

3 – Menina de 5 anos apresenta lesões de pele e dor nos tornozelos há 1 dia. Ao exame você encontra lesões purpúricas palpáveis em pernas e nádegas e edema e dor em ambos os tornozelos. A morbidade tardia causada por essa doença está associada a comprometimento de que órgão ou sistema?

a) Renal.
b) Gastrointestinal.
c) Cutâneo.
d) Cardíaco.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



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

4 – Homem, 28 anos, professor, queixa-se de dormência em braço direito ao realizar movimentos repetitivos como apagar a lousa, há 4 meses. O quadro clínico vem piorando e, no último mês, tem notado zumbido contínuo em ouvido direito e tonturas frequentes. Nega outras queixas. Exame físico: BEG, corado, afebril. RCR em 2T, com bulhas normofonéticas, sem sopros, FC: 90 bpm. Pulso carotídeo reduzido à direita. Pulso radial não palpável à direita e diminuído à esquerda. PA de membro superior esquerdo: 60 x 20 mmHg. Sopro carotídeo audível à direita. Resultado de exames: Hemograma: Hb: 11,1 g/dl; Ht: 34%; GB: 11.200/mm³; Plaquetas: 260.000/mm³; Proteína C-reativa: 7,1 (referência < 0,5 mg/dl); VHS 60 mm/1h. Qual é o diagnóstico mais provável?

a) Arterite temporal. c) Doença de Takayasu.
b) Síndrome de Kawasaki. d) Poliarterite nodosa.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO – SP

5 – Lactente de 10 meses, sexo feminino, é internada por apresentar história de sete dias de febre entre 38 e 39°C, “garganta inflamada” e vermelhidão pelo corpo. Apresenta, ao exame físico, irritabilidade, hiperemia conjuntival, *rash* áspero em tronco e membros, vermelhidão em região malar e lábios, língua em framboesa e pequenos gânglios cervicais palpáveis com 0,5 cm e consistência fibroelástica. Os primeiros exames revelam: Hemograma: Hb 8,5 g/dl; Hto 35%; 18.000 leucócitos/mm³, 65% neutrófilos, 15% de bastões, 15% linfócitos, 5% monócitos; 840.000 plaquetas/mm³; PCR 10,5 mg/dl; AST 65 U/L; ALT 82 U/L. A melhor conduta terapêutica enquanto se complementa a investigação diagnóstica para a paciente é:

a) Penicilina benzatina intramuscular.
b) Corticosteroide endovenoso.
c) Gamaglobulina endovenosa.
d) Penicilina cristalina e clindamicina por via endovenosa.
e) Sintomáticos por se tratar de quadro viral mais provavelmente.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE LIMEIRA – SP

6 – Qual das vasculites abaixo se caracteriza por acometer grandes vasos?

a) Poliarterite nodosa.
b) Doença de Kawasaki.
c) Arterite de células gigantes.
d) Síndrome de Churg-Strauss.

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

7 – Paciente masculino, de 45 anos de idade, portador de hepatite crônica pelo vírus de hepatite B, recém-diagnosticado, virgem de tratamento, refere perda ponderal não quantificada, astenia e picos febris esporádicos, há cerca de 4 meses. Ao exame físico, apresenta mononeurite múltipla, livedo reticular e nódulos subcutâneos, além de hipertensão arterial (PA = 160 x 96 mmHg). Espera-se encontrar neste paciente:

- a) C-ANCA positivo em baixos títulos.
- b) p-ANCA positivo em baixos títulos.
- c) c-ANCA positivo em altos títulos.
- d) ANCA negativo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****FACULDADE DE MEDICINA
DE PETRÓPOLIS – RJ**

8 – São doenças renais comumente associadas a doenças pulmonares:

- a) Púrpura de Henoch-Schönlein, lúpus eritematoso sistêmico, doença de lesões mínimas.
- b) Doença de Berger, doença de Fabry, lúpus eritematoso sistêmico.
- c) Lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Alport, síndrome de Bourneville.
- d) Síndrome de *Goodpasture*, granulomatose de Wegener, lúpus eritematoso sistêmico.

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

9 – Paciente masculino, 29 anos, fumante desde os 15 anos de idade, refere que nos últimos anos sente as extremidades frias, às vezes arroxeadas e que há dois anos vem apresentando dor na panturrilha direita quando anda 100 metros no plano e distâncias menores em alicive. Refere ter tido inflamação nas veias da perna em duas ocasiões. Baseado nestes dados, assinale a alternativa que indica a provável hipótese diagnóstica para este paciente e o próximo exame a ser solicitado que pode confirmar o mesmo.

- a) Tromboangeíte obliterante - arteriografia.
- b) Arteriosclerose - arteriografia.
- c) Síndrome do aprisionamento da artéria poplítea - ecodoppler.
- d) Doença cística da artéria poplítea - ecodoppler.
- e) Aneurisma de artéria poplítea - angiotomografia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO**

10 – Uma menina de nove anos é diagnosticada com arterite de Takayasu. No diagnóstico diferencial das vasculites na infância:

- a) A arterite de Takayasu, granulomatose de Wegener e a síndrome de Churg-Strauss são vasculites granulomatosas.
- b) A biópsia das lesões na poliarterite nodosa mostra arterite necrosante de artérias de pequeno calibre.
- c) O acometimento renal no início do quadro influencia pouco o prognóstico.
- d) O comprometimento de pele é frequente naquelas associadas ao anticorpo anticitoesplasma de neutrófilos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA DE ESTADO DE
SAÚDE DE GOIÁS – GO**

11 – Um homem de 30 anos apresenta-se com úlceras isquêmicas em três de seus dedos. Nega tabagismo. Os níveis urinários de nicotina e de cotinina confirmam a ausência de exposição ao tabaco. Ele nunca teve trombose venosa profunda ou superficial. Todos os resultados de seus exames imunológicos são normais, o mesmo ocorrendo com a velocidade de hemossedimentação. O ecocardiograma é normal. Trabalha como contador e não tem passatempos prediletos. Uma arteriografia mostra arco aórtico normal e artérias normais descendo até o punho bilateralmente. Ele possui obstrução bilateral das artérias ulnares, múltiplas obstruções das artérias digitais e várias áreas de colaterais tipo “saca-rolhas”. Diante do quadro exposto, qual é o provável diagnóstico?

- a) Doença de Buerger.
- b) Arterite de Takayasu.
- c) Arterite de células gigantes.
- d) Arterite induzida por cocaína.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****UNIEVANGÉLICA DE ANÁPOLIS – GO**

12 – Mulher de 25 anos com queixas de aftas na mucosa oral e hemoptise em pequena quantidade há 4 semanas, além de inapetência e adinamia. Ao exame físico, além de úlceras orais, chamam atenção lesões cutâneas bolhosas, algumas pustulosas, predominando nos membros inferiores. O hemograma apresenta leucocitose e plaquetose, com VHS elevado. A hipótese diagnóstica principal é:

- a) Tuberculose pulmonar.
- b) Churg-Strauss.
- c) Doença de Behçet.
- d) Granulomatose de Wegener.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PRESIDENTE DUTRA – MA

13 – Em um paciente do sexo masculino com 32 anos de idade, asma, sinusopatia, nódulos subcutâneos em face ventral do antebraço esquerdo, infiltrados pulmonares migratórios e mais de 1000 eosinófilos/ml no hemograma, há mais chance de positividade de qual exame?

- p-ANCA.
- c-ANCA.
- Sorologia para *Aspergillus*.
- Cultura de escarro para *Aspergillus*.
- Exame parasitológico de fezes.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
LAURO VANDERLEI – PB

14 – Assinale a opção condizente com as afirmações VERDADEIRAS acerca de amiloidose:

I - Acometimento preferencial do rim, com lesão glomerular mais frequente que vascular e tubular, é o padrão observado na forma amiloide AA.

II - A amiloidose secundária à artrite idiopática juvenil raramente acomete o rim.

III - As formas primárias têm menor incidência que as amiloidoses hereditárias.

IV - A presença de amiloidose no paciente com artrite reumatoide relaciona-se com mau controle clínico, acometimento extra-articular e positividade do fator reumatoide.

- I e II.
- II e IV.
- I e III.
- III e IV.
- I e IV.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL
DE CAMPINA GRANDE – PB

15 – Em uma mulher de 65 anos, a combinação de púrpura periorbitária bilateral, dispneia progressiva aos esforços e presença de dissociação massa-voltagem na análise conjunta da ecocardiografia transtorácica bidimensional e do eletrocardiograma sugere o seguinte diagnóstico:

- Sarcoidose.
- Amiloidose AA.
- Amiloidose AL.
- Síndrome hipereosinofílica.
- Histiocitose de células de Langerhans.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFSC – SC

16 – Em relação à Polimialgia Reumática (PMR), indique se são verdadeiras (V) ou falsas (F) as afirmativas abaixo.

- () A incidência da PMR aumenta com a idade, atingindo pico entre 70 e 80 anos de idade;
- () Existe forte associação entre PMR e arterite de células gigantes, sendo que mais de 50% dos pacientes com PMR vão apresentar arterite de células gigantes;
- () O uso de corticosteroides para o tratamento da PMR previne o aparecimento da arterite de células gigantes;

() A instalação do quadro na PMR costuma ser insidiosa e arrastada;

() O quadro característico da PMR é de acometimento de cinturas escapular e pélvica, associado à rigidez matinal;

() A biópsia de artéria temporal deve ser realizada em todos os pacientes com diagnóstico de PMR.

Assinale a alternativa que apresenta a sequência CORRETA, de cima para baixo:

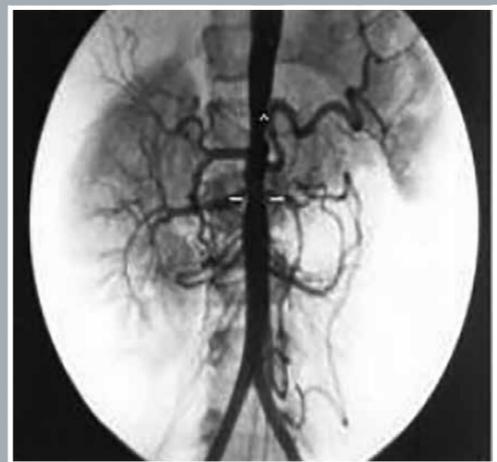
- V – F – F – F – V – F.
- V – V – V – F – V – F.
- V – F – V – V – F – F.
- F – V – F – F – V – V.
- F – F – V – V – F – V.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP

17 – Adolescente de 14 anos de idade é atendida no pronto-socorro com quadro de vômitos e cefaleia há 3 dias. No exame físico apresenta pressão arterial em membros superiores de 160 x 110 mmHg e em membros inferiores de 120 x 90 mmHg, pulsos periféricos diminuídos e sopro abdominal. Foi submetida à arteriografia renal convencional cuja imagem está apresentada abaixo.



Qual o diagnóstico correto para este caso?

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



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

18 – Menino de 6 anos, atendido na emergência com a seguinte história clínica: apresentou infecção respiratória há 20 dias. Há 3 dias, dor e edema em joelhos, claudicação e manchas vermelhas em pernas. Há 1 dia, dor abdominal periumbilical tipo cólica que vem progressivamente piorando. Exame físico: bom estado geral, exantema petequial com distribuição simétrica em nádegas, coxas e pernas. Dor moderada à palpação do abdome. Edema, dor e limitação de movimentos em joelhos. Pressão arterial e exame cardiovascular normal. Complementos: a contagem de leucócitos é de 10.000/mm³ e o número de plaquetas é 250.000/mm³. Outros exames: VHS = 50 mm 1ª hora; PCR positiva; Urina rotina: 20-30 hemácias por campo. Escolha a alternativa que contém o diagnóstico mais provável e o exame complementar que deve ser feito de imediato nesse caso:

- Febre reumática e ecocardiograma.
- Febre reumática e dosagem de ASLO.
- Púrpura de Henoch-Schönlein e biópsia da lesão de pelo.
- Púrpura de Henoch-Schönlein e ultrassom de abdome.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – RJ



19 – Mulher, 51 anos, é atendida no ambulatório devido à cefaleia hemicraniana esquerda, de início recente e de moderada intensidade associada a desconforto para mastigação, dor muscular na cintura escapular e pélvica e emagrecimento. Ressonância magnética de crânio sem alterações. VHS: 75 mm. O tratamento melhor indicado é:

a) Ibuprofeno. c) Sumatriptan.
b) Prednisona. d) Amitriptilina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE JUNDIAÍ – SP
20 – Paciente do sexo feminino, 58 anos, com antecedente de *diabetes mellitus*, há 8 meses, apresentou 2 episódios de sinusite (sic). Há 10 dias passou a apresentar lesões eritematosas em face, algumas ulceradas, edema periorbital, febre e tosse seca. Solicitados exames que evidenciaram de alterado uma creatinina sérica de 4,3 mg/dl e radiografia de seios da face compatível com pansinusite. A hipótese diagnóstica principal relativa ao caso é:

a) SIDA.
b) Granulomatose de Wegener.
c) Síndrome de *Goodpasture*.
d) Púrpura de Henoch-Schönlein.
e) Poliarterite nodosa.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO DIAS – RJ
21 – Dentre as alternativas abaixo, assinale aquela que contém somente as vasculites que apresentam associação com hepatites virais:

a) Poliarterite nodosa, crioglobulinemia.
b) Vasculite leucocitoclástica, granulomatose de Wegener.
c) Poliarterite nodosa, vasculite leucocitoclástica.
d) Granulomatose de Wegener, crioglobulinemia.
e) Poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)
INSTITUTO BENJAMIN CONSTANT – RJ



22 – A doença de Kawasaki, caracteriza-se por febre, conjuntivite bilateral não exsudativa, eritema e edema de língua, lábios e mucosa oral, alterações de extremidades, linfonodomegalia cervical e exantema polimórfico. A complicação mais temida desta doença é:

a) Insuficiência renal aguda.
b) Necrose hepática fulminante.
c) Síndrome de compartimento mesentérico.
d) Enterocolite necrosante.
e) Aneurisma de coronárias.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



CASA DE CARIDADE DE ALFENAS NSP SOCORRO – MG
23 – Qual dos autoanticorpos apresentados a seguir é útil na monitorização da atividade inflamatória da doença sistêmica autoimune?

a) Anticorpo Antiestreptolisina O (ASLO), na febre reumática.
b) Fator Antinúcleo (FAN) ou Anticorpo Antinúcleo (ANA), no lúpus eritematoso sistêmico.
c) Anticorpo anti-Sm, no lúpus eritematoso sistêmico.
d) Anticorpo Anti-Proteinase 3 (ANCA-PR3), na granulomatose de Wegener.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL ESTADUAL DO ACRE – AC
24 – Sobre doenças renais comumente associadas à doenças pulmonares, assinale a alternativa que NÃO apresenta a associação correta entre a doença e seu marcador:

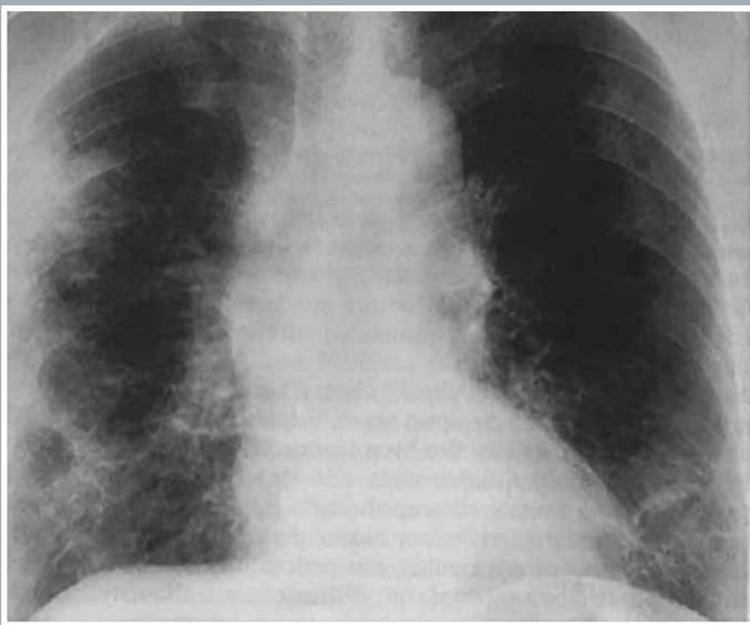
a) Síndrome de *Goodpasture* e anticorpo antimembrana basal glomerular.
b) Pulmão urêmico e creatinina elevada.
c) Lúpus eritematoso sistêmico e anti-DNA + hipocomplementemia.
d) Granulomatose de Wegener e hipocomplementemia + imunocomplexos circulantes.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SELEÇÃO UNIFICADA PARA RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO DO CEARÁ - CE

25 – Paciente feminina, 30 anos, com história de asma moderada e rinite alérgica persistente que se iniciaram há cerca de 10 anos. Relata piora da dispneia e da obstrução nasal nos últimos 6 meses e aparecimento de parestesia dolorosa em pé direito. A investigação mostrou espirometria com padrão obstrutivo acentuado com resposta significativa à prova broncodilatadora; tomografia dos seios da face com sinusite maxilar; hemograma com Hb: 11g/dl; leucograma: 12.700/mm³ com 60% de neutrófilos; 26% de linfócitos; 13% de eosinófilos e 1% monócitos. Plaquetas: 190.000/mm³. A função renal, hepática e a dosagem sérica de IgE foram normais. Considerando o contexto clínico e a imagem da radiografia de tórax abaixo, o diagnóstico mais provável é:



- a) Granulomatose de Wegener.
- b) Síndrome de Churg-Strauss.
- c) Pneumonite eosinofílica crônica.
- d) Aspergilose broncopulmonar alérgica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL OFTALMOLÓGICO DE BRASÍLIA - DF

26 – Mulher de 47 anos queixa de artralgia, rash cutâneo e parestesias de membros inferiores. O exame físico revela púrpura palpável e neuropatia periférica. Não há sinovite. Nega xerostomia, xeroftalmia, asma ou sinusite. Hemograma com leve anemia normocítica e normocrômica, sumário de urina normal, hipoalbuminemia, aumento discreto de aminotransferases e tempo de protrombina prolongado. Pesquisa de ANCA negativa. Fator reumatoide positivo em títulos moderados. Qual o mais provável diagnóstico?

- a) Granulomatose de Wegener.
- b) Vasculite de Churg-Strauss.
- c) Vasculite crioglobulinêmica.

- d) Vasculite reumatoide.
- e) Púrpura de Henoch-Schönlein.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



INSTITUTO GOIANO DE ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA - GO

27 – Homem, 36 anos, com história de parestesia em primeiro e segundo artelhos à esquerda há 3 meses seguida de progressão para anestesia do pé, acompanhada de vômitos recorrentes, suores noturnos, dor abdominal e testicular, diarreia intermitente, emagrecimento de 16 kg e febre. Notou aparecimento de nódulos eritematosos no calcanhar, que variaram de tamanho antes de desaparecerem e constatou o aparecimento de hipertensão arterial sistêmica. Antecedentes: usuário de cocaína IV, sorologia para hepatite B positiva. Exame físico: PA = 210 x 120 mmHg, força comprometida no gastrocnêmio esquerdo (grau 2), sem outras alterações. As sensações tátil, térmica e dolorosa estavam reduzidas apenas na região lateral e medial do pé esquerdo. Exames complementares: Hb = 12 g/dl; Velocidade de Hemossedimentação (VHS) = 107 mm na 1ª hora (VR < 15); sedimento da urina: proteína 3+/4+; frações C3 e C4 do complemento normais. O DIAGNÓSTICO PROVÁVEL É:

- a) Crioglobulinemia.
- b) Lúpus eritematoso sistêmico.
- c) Poliarterite nodosa.
- d) Granulomatose de Wegener.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DE CÂNCER DE MATO GROSSO - MT

28 – D.L.S., sexo masculino, 37 anos, internado na UTI em hemodiálise, apresenta história de febre, perda ponderal, dispneia, sinusite piossanguinolenta. Ao exame, descorado ++/4, crepitação em base pulmonar direita, nódulos subcutâneos e perfuração de septo nasal. Radiografia de tórax com condensação em terço inferior de hemitórax direito com múltiplos nódulos escavados. Os exames laboratoriais demonstram hemoglobina de 9,1 g/dl, 28% de hematócrito, 16.000 leucócitos, 378.000 plaquetas, ureia de 180 mg/dl, creatinina de 9,7 mg/dl, FAN não reagente, fator reumatoide positivo, c-ANCA positivo. Marque o diagnóstico mais provável para iniciarmos o tratamento:

- a) Síndrome de Churg-Strauss.
- b) Granulomatose de Wegener.
- c) Púrpura de Henoch-Schönlein.
- d) Doença de Behçet.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ – PA

29 – Paciente do sexo feminino, 43 anos, branca, com antecedente de sinusite de repetição, vem apresentando tosse produtiva e dispneia leve há cerca de 2 semanas. Há cerca de 4 dias o escarro tornou-se hemoptoico. Exame físico = regular estado geral, consciente e orientada, dispneica leve em repouso, afebril. Pressão arterial = 140 x 60 mmHg. SatO₂: 92% em ar ambiente. Frequência cardíaca = 92 bpm em repouso. Temperatura: 37,5°. Ausculta pulmonar: roncos e subcrepitanes em terço médio do pulmão esquerdo. Ausculta cardíaca: bulhas cardíacas normofonéticas, ritmo cardíaco regular em 2 tempos, sem sopros. Abdome: sem alterações. Membros inferiores: sem edemas, panturrilhas livres. Exames complementares = eletrocardiograma: sem alterações; radiografia de tórax abaixo; hemoglobina: 11,3 g/dl; hematócrito: 34%; VCM: 88 fl; leucócitos: 11.300/mm³ com 65% de segmentados; plaquetas: 320.000/mm³; ureia: 45 mg/dl; creatinina: 0,7 mg/dl; urina simples: pH 6,0/densidade 1025/proteínas +1/hemácias 45 por campo/leucócitos 8 por campo; FAN: negativo; C3: 98 mg/dl (normal: 86–184 mg/dl); C4: 24 mg/dl (normal: 20–58 mg/dl); p-ANCA: negativo; c-ANCA: positivo; anti-HIV 1 e 2: negativo; pesquisa de BAAR e cultura de lavado broncoalveolar: negativos. Considerando a principal hipótese diagnóstica para o quadro clínico acima, o tratamento mais adequado é:



- a) Itraconazol.
- b) Prednisona e ciclofosfamida.
- c) Sulfametoxazol + trimetoprima.
- d) Ceftriaxona e clindamicina.
- e) Rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE
DE JOÃO PESSOA – PB**

30 – Paciente do sexo feminino, 38 anos, com recém-diagnóstico de hepatite C (alta carga viral), procura emergência com queixas de parestesias e dor em membro inferior esquerdo, lesão cutânea purpúrica palpáveis em membros inferiores, artralgias e adinamia. Qual exame laboratorial apresentaria maior especificidade para o diagnóstico deste novo quadro associado?

- a) c-ANCA.
- b) p-ANCA.
- c) FAN.
- d) Crioglobulina séricas.
- e) Fator reumatoide.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI

31 – Um homem de 70 anos apresenta proteinúria intensa (6,0 g/24h), associada à miocardiopatia, hipotensão postural e equimose periorbitária. A biópsia renal revela expansão da matriz mesangial e depósitos extracelulares. Estes achados sugerem o diagnóstico de:

- a) Nefropatia diabética.
- b) Amiloidose.
- c) Neoplasia.
- d) Síndrome de Alport.
- e) Nefropatia por IgA.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ONOFRE
LOPES UFRN – RN**

32 – Menino de 3 anos de idade retorna ao consultório pediátrico para uma reavaliação. Há 2 dias, ele havia sido atendido com história de picos febris (até 40°C) e irritabilidade. Na primeira consulta, ele apresentava conjuntivite bilateral, hiperemia de orofaringe e lábios secos. Retornou para casa após hidratação oral e com prescrição de sintomáticos. Hoje, retorna com persistência da febre e irritabilidade. Ao exame físico, mantinha os achados observados ao exame da consulta anterior, além de apresentar exantema maculopapular em tronco, edema nas mãos e pés, além de linfonodo aumentado na cadeia cervical anterior direita. Diante desse quadro, a principal hipótese diagnóstica é:

- a) Doença de Kawasaki.
- b) Amigdalite bacteriana.
- c) Sarampo.
- d) Dengue.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO
DO RIO DE JANEIRO – RJ**

33 – A manifestação extra-hepática mais comum da hepatite crônica pela infecção pelo vírus da hepatite C é:

- a) Fibromialgia.
- b) Tromboflebite.
- c) Secreção de ADH.
- d) Crioglobulinemia.
- e) Glomerulosclerose.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



**SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE –
SUS – SÃO PAULO – SP**

34 – Uma mulher de 64 anos com dor lombar e na região interescapular, persistente com uso de anti-inflamatórios não hormonais, tem VHS = 70 mm/1^a hora e autoanticorpos negativos. Após o início de prednisona em dose baixa tem melhora significativa dos sintomas. O diagnóstico mais provável é de:

- a) Polimiosite.
- b) Espondiloartropatia soronegativa.
- c) Polimialgia reumática.
- d) Fibromialgia.
- e) Osteoartrite.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****ASSOCIAÇÃO FLUMINENSE DE ASSISTÊNCIA À MULHER, À CRIANÇA E AO IDOSO – RJ**

35 – Mulher, 70 anos, com história de 4 meses de síndrome reumatoide com importante acometimento dos ombros. Recentemente com queixas sugestivas de polineuropatia periférica e síndrome do túnel do carpo. O exame físico mostra espessamento sinovial importante nos ombros e nos punhos, equimoses periorbitárias e macroglossia. Dos exames laboratoriais, o fator reumatoide negativo e elevação da creatinina. O diagnóstico mais provável é:

- Artrite reumatoide.
- Hipotireoidismo.
- Acromegalia.
- Lúpus eritematoso.
- Amiloidose.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUC – RS**

36 – Relacione as vasculites sistêmicas (Coluna A) aos quadros clínicos (Coluna B), numerando os parênteses.

Coluna A -

- Doença de Behçet;
- Poliarterite nodosa;
- Crioglobulinemia;
- Arterite craniana;
- Arterite de Takayasu.

Coluna B -

- Mulher de 75 anos com mialgias proximais, dor temporal esquerda e claudicação de mandíbulas;
- Homem de 34 anos com ulcerações bipolares de mucosa, uveíte posterior esquerda e pústulas disseminadas;
- Homem de 50 anos com mononeurite múltipla, livedo reticularis e úlceras cutâneas;
- Homem de 37 anos HCV positivo com púrpura de membros inferiores, polineuropatia periférica e glomerulite;
- Mulher de 27 anos com síncope recorrentes, sopro carotídeo e assimetria de pulsos femorais.

A numeração CORRETA dos parênteses, de cima para baixo, é:

- 4 - 1 - 2 - 3 - 5.
- 4 - 1 - 3 - 2 - 5.
- 5 - 1 - 4 - 2 - 3.
- 4 - 1 - 5 - 2 - 3.
- 1 - 4 - 3 - 2 - 5.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO PARANÁ – PR**

37 – A doença de Kawasaki é a segunda vasculite mais comum na pediatria, qual dos critérios abaixo não é obrigatório para o diagnóstico?

- Febre persistente por pelo menos 5 dias sem causa definida.
- Exantema polimorfo inespecífico.
- Hiperemia conjuntival bilateral.
- Livedo reticular.
- Linfoadenomegalia cervical.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL ANGELINA CARON – PR**

38 – Mulher, 70 anos, hipertensa, obesa, história progressiva de artrite reumatoide, refere dispneia progressiva há 2 meses. Refere ortopneia, paroxística noturna, edema de MMII e formigamento em membros inferiores há 20 dias. Ao Ex. físico apresentava-se hipocorada, hidratada, taquipneica, (FR: 32), acianótica, PA: 120/70 mmHg, RCR-3T (B4), estertores crepitantes em bases de ambos os hemitóraces, hepatoesplenomegalia discreta e hipoestesia distal em MMII e hiporreflexia aquiliana. Laboratório: Hb: 10; VG: 31%; 6500 leuc. Ur: 105; creatinina: 3,0; AST: 45; ALT: 36; TAP: 60. RX de tórax com aumento moderado da área cardíaca com congestão pulmonar e ecocardiograma transtorácico com espessamento simétrico da parede do VE e do septo intraventricular, além de disfunção predominantemente diastólica. Qual dos exames abaixo tem a maior chance de confirmar o diagnóstico desse caso?

- Dosagem de hormônios tireoidianos.
- C-ANCA.
- Dosagem sérica de vitamina B12.
- Prova terapêutica com tiamina.
- Biópsia de mucosa retal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 2)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO OESTE DO PARANÁ – PR**

39 – Senhora de 66 anos, desenvolveu quadro de cefaleia crônica diária, localizada em região frontal há 3 meses. Há 2 anos, queixava-se de mal-estar global, com dores em trapézios e nos ombros. Há 24 horas notou uma dor mais localizada em torno da órbita esquerda e há 6 horas encontra-se amaurótica. Ao exame neurológico, observado apenas borramento de papila esquerda. Foram realizadas RM de encéfalo e exame de LCR com manometria que foram normais. Sua hipótese diagnóstica e condutas seriam:

- Cefaleia tensional. Iniciaria amitriptilina.
- Glaucoma. Encaminharia para oftalmologia.
- Arterite temporal. Pediria VHS e iniciaria corticoide.
- Pseudotumor cerebral. Faria uma derivação ventriculoperitoneal.
- Gliomatose cerebri*. Faria uma biópsia cerebral.

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

40 – Os sintomas e sinais clínicos das vasculites resultam de:

- Inflamação com ativação do sistema de coagulação e trombose.
- Inflamação do tecido adjacente ao vaso sanguíneo determinando isquemia.
- Inflamação e necrose de vasos sanguíneos causando destruição destes e lesão endotelial determinando perfurações, hemorragias e isquemia nos tecidos irrigados por este vaso.
- Necrose por ativação do endotélio levando à vasoconstricção.
- Vasoconstricção e trombose do vaso.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 2)



COMISSÃO ESTADUAL DE RESIDÊNCIA MÉDICA DO AMAZONAS - AM

41 - Ao avaliar um paciente jovem com síndrome consumptiva, febre, poliartralgia e fadigabilidade, que outros sinais poderiam sugerir vasculite primária como doença de base?

- Cianose digital, linfonodomegalia e fotossensibilidade.
- Úlceras cutâneas/mucosas, mononeurite múltipla e glomerulonefrite.
- Serosite, fenômeno de Raynaud e esclerodactilia.
- Sacroileíte, perda da visão e hemiplegia.
- Esclerodactilia, telangiectasias e dismotilidade esofágica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL EVANGÉLICO DE VILA VELHA - ES

42 - Um paciente com episódios recorrentes de ulcerações orais e genitais associados à uveíte, artrite e lesões múltiplas de pele é, provavelmente, portador de:

- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Gaucher.
- Meleney.
- Takayasu.
- Behçet.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO LAURO VANDERLEI - PB

43 - Sobre as vasculites leucocitoclásticas, assinale a alternativa ERRADA:

- Caracterizam-se por infiltração de neutrófilos em paredes de pequenos vasos envolvendo principalmente vênulas pós-capilares, capilares e arteríolas.
- Em crianças, as vasculites leucocitoclásticas primárias são as mais observadas, sendo raras as vasculites secundárias a outras doenças autoimunes, infecções ou neoplasias.
- A púrpura de Henoch-Schönlein é a vasculite mais comum em adultos, sendo muito frequentemente associada a doenças do tecido conjuntivo e às neoplasias.
- As vasculites cutâneas secundárias à exposição a medicamentos podem surgir na infância e na idade adulta, sendo as principais drogas responsáveis: penicilaminas, derivados de sulfa e anticoncepcionais orais.
- As vasculites por crioglobulinas (crioglobulinemia mista) têm como principal etiologia a associação com a hepatite C, em até 80% ou mais dos casos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - PB

44 - Homem, 64 anos, com história há 34 anos de cefaleia holocraniana, em aperto, esporádica, com frequência de um a dois episódios por mês, de intensidade leve a moderada, com preservação da capacidade em realizar as atividades diárias, com boa resposta a analgésicos comuns, e com duração máxima de dois dias. Há dois meses referiu que a cefaleia tornou-se contínua, intensa, refratária à analgesia com dipirona, tramadol e cetoprofeno. Negou náuseas, vômitos, *deficits* motores ou sensitivos, dificuldade em deambular ou desequilíbrio postural. Afirmou perda visual súbita em olho esquerdo há três dias da avaliação, a qual recuperou-se espontaneamente em 12 horas. Queixava-se também de dor em

ambos os ombros, região cervical e cintura pélvica, mais intensas no período da manhã. Exame neurológico sem alterações. PA = 154 x 98 mmHg. Afirmou sensação de febre nas últimas quatro semanas, intermitente, no entanto sem registros de aferição. Acha que perdeu peso, mas não quantifica. Exames laboratoriais evidenciaram anemia normocítica, normocrômica, leucocitose leve e trombocitose. Função renal, hepática, eletrólitos, perfil glicêmico e lipídicos sem alterações. VSH = 120 mm/h (VR < 10 mm/h). TC de encéfalo com contraste mostrou-se sem alterações. Em relação ao caso, assinale a alternativa CORRETA:

- Trata-se de enxaqueca complicada. Fazer teste terapêutico com sumatriptano.
- A TC de encéfalo normal não afasta a possibilidade de hipertensão intracraniana, a qual é a principal hipótese diagnóstica neste caso. Solicitar punção lombar para determinação da pressão de abertura do liquor.
- Deve-se iniciar imediatamente teste terapêutico com prednisona 01 mg/kg/dia e aguardar resposta clínica.
- Trata-se de cefaleia tensional complicada. Encaminhar paciente para ambulatório especializado em dor crônica.
- Deve-se realizar exame do liquor (celularidade, bioquímica e cultura para BK), pois tuberculose meningocócica é o diagnóstico mais provável.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - PB

45 - Algumas alterações oculares são bastante sugestivas de determinadas doenças sistêmicas. Uveíte anterior, escleromalácia perforante, ceratite intersticial e conjuntivite podem ser encontradas mais provavelmente nas seguintes entidades, respectivamente:

- Espondilite anquilosante, artrite reumatoide, doença de Cogan e síndrome de Reiter.
- Doença de Behçet, febre reumática, síndrome de Sjögren e doença de Graves.
- Sarcoidose, artrite reumatoide juvenil, doença de Behçet e síndrome de Reiter.
- Doença de Crohn, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica e endocardite infecciosa.
- Espondilite anquilosante, doença de Behçet, doença de Cogan e endocardite infecciosa.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DE EMERGÊNCIA E TRAUMA SEN. HUMBERTO LUCENA - PB

46 - Sobre a vasculite de Churg-Strauss, assinale a resposta ERRADA:

- É uma rara vasculite sistêmica, caracterizada por lesões neurológicas devido à infiltração dos *vasa vasorum* por plasmócitos e monócitos, além de necrose hepatocitária, que pode evoluir para insuficiência hepática aguda. As manifestações cutâneas são frequentes, em torno de 50 a 80%, sendo a púrpura a mais habitual, seguida por nódulos.
- As manifestações cutâneas são frequentes, em torno de 50 a 80%, sendo a púrpura a mais habitual, seguida por nódulos.
- A asma é quase sempre uma constante, podendo ser acompanhada de febre e emagrecimento.
- Ao contrário de outras vasculites sistêmicas, o envolvimento renal é menos comum na vasculite de Churg-Strauss, aparecendo em 16 a 20% dos casos.
- Artralgias ou artrites acompanhadas de mialgias podem ser encontradas em cerca de metade dos casos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ – PI

47 – Homem, 60 anos, admitido com quadro de tosse seca, febre e epistaxe. Após 2 dias apresentou hemoptise. Exames iniciais: creatinina: 3,2 (ref.: < 1,2 mg/dl); ureia: 92 (ref.: 10–40 mg/dl); EAS: proteínas +; hemácias: 25/c (ref.: < 5/c). Raio X de tórax com infiltrado difuso e algumas cavitações. Após 7 dias, evoluiu com Cr: 6,3; U: 202; K: 5,0 (ref.: 3,5-5,0) anúria e sintomas de sonolência, torpor, vômitos e *flapping*. Considerando o quadro clínico deste paciente, qual o esquema terapêutico mais adequado?

- Ciclofosfamida e metilprednisolona.
- Furosemida e nebulização.
- Prednisona e azatioprina.
- Furosemida e micofenolato de mofetila.
- Clorambucil e dipiridamol.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL REGIONAL ALTO VALE – SC

48 – Paciente dá entrada no pronto atendimento com quadro de abdome agudo. Entre as causas de abdome agudo citadas a seguir, a que possui indicação de tratamento cirúrgico é:

- Crise diabética.
- Doença de Buerger.
- Uremia.
- Febre mediterrânea hereditária.
- Discrasia sanguínea.

O caso clínico abaixo refere-se às questões da prova de Residência Médica 2013 – Acesso Direto Discursiva – Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP – SP. Questões 49 e 50 a seguir:

Mulher, 35a, queixa-se de dor e inchaço nas articulações, acompanhados de febre há 3 semanas. Refere emagrecimento de 4 kg neste período. Há 5 dias notou aparecimento de pontos avermelhados, principalmente nas pernas. Antecedente: troca de válvula cardíaca há 5 anos por “reumatismo”. Exame físico: descorada 1+/4+; PA = 148 x 102 mmHg; FC = 88 bpm; desdobramento de segunda bulha em foco mitral; baço palpável a 2 cm do rebordo costal; edema palpável em membros inferiores 1+/4+; lesões purpúricas em membros inferiores. Exames laboratoriais: Hb = 10,7 g/dl; leucócitos = 11.600/mm³; plaquetas = 128.000/mm³; creatininemia = 1,8 mg/dl. Urinálise: proteína 2+; hemácias = 90/campo; leucócitos = 30/campo; FAN = reagente 1/80; C3 = 0,52 g/L; C4 = 0,04 g/L. Sorologia para hepatite C negativa.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP – SP

49 – CITE 2 HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS ETIOLÓGICAS PARA O CASO.

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP – SP

50 – CITE, PARA CADA UMA DAS DUAS HIPÓTESES ETIOLÓGICAS, 2 EXAMES COMPLEMENTARES PARA O DIAGNÓSTICO.

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO – SP

51 – Criança do sexo masculino, 5 anos, foi internada por apresentar 10 dias de febre, hiperemia ocular, rachaduras nos lábios, exantema polimorfo difuso e um gânglio doloroso em região inguinal direita de 3,0 cm de diâmetro. À entrada, realizou um ecocardiograma, que foi normal. Durante a internação, recebeu gamaglobulina endovenosa e ácido acetilsalicílico com boa evolução e regressão clínica completa. Em relação a essa patologia, assinale a INCORRETA:

- Caso a febre retorne em 48-72 horas, deve ser repetida a gamaglobulina.
- Deve-se manter o ácido acetilsalicílico em baixas doses na fase subaguda da doença.
- Os corticosteroides podem ser utilizados caso a febre persista apesar de pelo menos duas doses de imunoglobulina.
- A realização de novo ecocardiograma é desnecessária.
- O risco de formação de aneurismas seria maior caso o paciente fosse menor de 6 meses de idade e não tivesse recebido gamaglobulina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****REDE D'OR - RJ**

52 – Pré-escolar do sexo masculino, 2 anos e 4 meses de idade, com história de febre alta (2 picos diários) há 7 dias e irritabilidade. Ao exame físico, evidenciam-se hiperemia de orofaringe sem exsudato, *rash* cutâneo morbiliforme difuso, reativação da cicatriz vacinal da BCG e taquicardia (145 batimentos por minuto) na ausência de febre. Em uso de amoxicilina há 72 horas para tratamento de amigdalite, sem melhora. Realizado ecocardiograma que evidenciou derrame pericárdico leve com miocardite leve associada. Exames laboratoriais demonstram hipoalbuminemia, leucocitose e provas de função inflamatória elevadas. A principal hipótese diagnóstica é:

a) Doença de Kawasaki incompleta.
b) Pericardite tuberculosa.
c) Miocardite por enterovírus.
d) Doença de soro-símile.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL CENTRAL DA POLÍCIA MILITAR - RJ**

53 – Homem de 24 anos procura atendimento devido à presença de úlcera em glândula. Ao exame, a úlcera apresenta-se dolorosa e com base necrótica. Encontradas também lesões ulcerosas orais, sobretudo nos pilares amigdalinos. Solicitados exames laboratoriais. Após 3 semanas, o paciente telefona dizendo que está em uma emergência devido ao aumento de volume do MID e que foi diagnosticado trombose venosa profunda, sendo necessário ser internado. Durante a internação, é realizado exame do fundo de olho que mostra uveíte. Perante o quadro apresentado, devemos pensar como hipótese diagnóstica:

a) Síndrome de Takayasu. d) Síndrome de Behçet.
b) Sífilis. e) Doença de Kawasaki.
c) Síndrome de Sjögren.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO RIO DE JANEIRO - RJ**

54 – Paciente de 56 anos, com oclusão da artéria central da retina, deve-se considerar:

a) Uso de contraceptivo oral.
b) Arterite de células gigantes.
c) HIV.
d) Toxoplasmose.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****FACULDADE DE MEDICINA DE PETRÓPOLIS - RJ**

55 – Diante de paciente com ulceração aftosa recorrente, o residente de plantão fez a hipótese de síndrome de Behçet baseado nos seguintes critérios:

a) Ulceração genital recorrente e teste de patergia.
b) Lesões cutâneas e artropatia de Charcot.
c) Lesões oculares e gastrite.
d) Glomerulonefrite e hepatite.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFU - MG**

56 – Pré-escolar, 4 anos, iniciou há 2 dias com lesões vinhosas nas pernas. Ao exame: lesões elevadas, palpáveis, localizadas em membros inferiores e nádegas, com algumas nos membros superiores poupando o tronco. Família nega febre, relata discreto prurido. Hemograma com plaquetas normais. O diagnóstico mais provável para este paciente é:

a) Urticária.
b) Eritema multiforme.
c) Púrpura de Henoch-Schönlein.
d) Púrpura trombocitopênica autoimune.
e) Dermatite atópica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 2)****PROCESSO SELETIVO UNIFICADO - MG**

57 – Criança com cinco anos de idade, iniciou quadro de febre alta há 9 dias, apresentava adenopatia cervical com um gânglio de 2,5 cm, sendo iniciado amoxicilina. Manteve o quadro mesmo após o período de tratamento. Ao exame, além de linfadenopatia cervical, iniciou com conjuntivite bilateral sem exsudato, eritema das mãos e dos pés e exantema escarlatiniforme no tronco. Assinale a afirmativa que expressa um conceito FALSO sobre a evolução do quadro clínico descrito acima.

a) Pode haver ressecamento, vermelhidão e fissura dos lábios.
b) Pode haver artralgia e artrite.
c) Pode haver exantema polimorfo do corpo e tronco, com presença de vesículas e crostas.
d) Pode haver alterações na cavidade oral, como língua em framboesa.

O caso clínico abaixo refere-se às questões da prova de Residência Médica 2013 – Acesso Direto 1 – Sistema Único de Saúde – SUS – Bahia - BA. Questões 58 e 59 a seguir:

Paciente, sexo feminino, 45 anos de idade, com quadro de artralgia, púrpura em membros inferiores e fraqueza há cerca de um mês. Evolui, há uma semana, com redução do débito urinário, hematúria e hipertensão. A paciente nega comorbidades, mas relata cesárea há 25 anos, quando foi necessário transfusão sanguínea.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE SUS - BAHIA - BA**

58 – O diagnóstico mais provável é de:

a) Lúpus eritematoso sistêmico.
b) Poliarterite nodosa.
c) Crioglobulinemia.
d) Púrpura de Henoch-Schönlein.
e) Uso de cocaína.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE
SUS – BAHIA – BA



59 – A terapia mais efetiva para o caso é iniciar:

- Corticoide apenas.
- Plasmaférese e corticoide.
- Imunoglobulina e corticoide.
- Betabloqueador e suporte dialítico.
- Corticoide e azatioprina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
SÃO FRANCISCO DE PAULA – RS



60 – Homem, 47 anos, com emagrecimento de 8 kg em 4 meses, febre vespertina diária, artralgia, mialgia, parestesias em membros inferiores, aspecto cianótico moteado em extremidades e dor testicular. Investigação para neoplasia negativa. Sorologia para hepatite B positiva. Exames complementares: TGO: 37; TGP: 32; Ferritina: 350; Plaquetas: 250.000; Hb: 11; VHS: 98 mm; creatinina: 1,7; ANCA: não reagente. Qual o diagnóstico mais provável?

- Granulomatose de Wegener.
- Churg-Strauss.
- Doença de Still do adulto.
- Arterite de Takayasu.
- Poliarterite nodosa.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL DO CORAÇÃO DE LONDRINA – PR



61 – Homem, 28 anos, tabagista com dor intensa em membro inferior esquerdo e cianose em extremidade distal de 4º e 5º pododáctilos esquerdos. Pulsos preservados em membros inferiores, exceto por ausência de pulsos podais à esquerda. A principal hipótese diagnóstica é:

- Síndrome do dedo azul.
- Tromboangeíte obliterante.
- Arterite de Takayasu.
- Síndrome de Leriche.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
CENTRO DE REABILITAÇÃO
E READAPTAÇÃO – GO



62 – Qual das doenças do tecido conectivo está MAIS ASSOCIADA com meningite asséptica?

- Doença de Sjögren.
- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Artrite reumatoide.
- Doença mista do colágeno.
- Doença de Behçet.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(REVALIDA)
REVALIDA UFMT – MT



63 – NÃO faz parte dos achados clínicos da amiloidose secundária:

- Síndrome nefrótica.
- Dermopatia.
- Infiltração testicular.
- Macroglossia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE
PERNAMBUCO – PE



64 – Qual a vasculite que apresenta a maior porcentagem de positividade para os Anticorpos Anticitoplasma dos Neutrófilos (ANCA)?

- Arterite de células gigantes.
- Arterite de Takayasu.
- Granulomatose de Wegener.
- Vasculite leucocitoclástica.
- Doença de Kawasaki.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE
SUS – RORAIMA – RR



65 – Idosa procura seu consultório por cefaleia unilateral de difícil controle, associada à dor e astenia proximal de membros superiores e da cintura escapular. Trouxe exames que revelaram VHS = 120 mm (1ª hora). Palpa-se área alongada, intumescida e dolorosa na região temporal da paciente, ipsilateral à dor. O quadro é sugestivo de:

- Arterite de células gigantes.
- Arterite de Takayasu.
- Migrânea.
- Poliarterite nodosa.
- Miastenia “gravis”.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 2)
SECRETARIA DE ESTADO DA
SAÚDE DE SANTA CATARINA – SC



66 – Embora a etiologia seja desconhecida, em algumas partes do mundo parece haver relação com a tuberculose. Acomete principalmente a aorta e seus ramos principais, sendo que cerca de 50% dos pacientes podem ter envolvimento das artérias pulmonares, embora os sintomas relacionados à arterite pulmonar sejam menos frequentes. O envolvimento pulmonar pode levar à dor torácica, hemoptise, hipertensão pulmonar e dispneia. A descrição acima está relacionada à:

- Vasculite urticariforme hipocomplementêmica.
- Arterite de Takayasu.
- Doença de Behçet.
- Policondrite recidivante.
- Doença de Raynaud.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 2)



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SANTA CATARINA – SC

67 – Sobre a púrpura alérgica, identifique a alternativa INCORRETA:

- Em geral, a criança apresenta uma faringite duas semanas antes de surgirem os sinais na pele. Esses sinais, que não causam desconforto, consistem em manchas vermelho-arroxeadas de formato irregular, que variam em tamanho e aparecem nos tornozelos, canelas, nádegas e cotovelos.
- A erupção cutânea tende a aparecer e desaparecer naturalmente.
- Afeta mais frequentemente as crianças, é bastante comum e atinge mais meninas do que meninos.
- Algumas crianças também apresentam articulações inchadas ou dor de estômago, que muitas vezes é forte e persistente.
- O principal risco para uma criança com púrpura alérgica é uma lesão renal permanente.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP – SP

68 – Mulher, 52a, branca, relata aparecimento de manchas avermelhadas nas pernas há 5 meses. Refere sensação de formigamento e diminuição de movimento em membros inferiores e mãos. É portadora do vírus da hepatite C, em tratamento. Exame físico: PA = 136 x 88 mmHg; livedo reticular em antebraço, abdome e membros inferiores; lesões purpúricas nos pés; força muscular diminuída em região distal de membros inferiores e superiores. Fator reumatoide = 628 U/ml; FAN = 1/80 pontilhado grosso; Anti-HCV = reagente; HCV-RNA = positivo. Eletroneuromiografia: polineuropatia crônica com predomínio axonal e comprometimento sensitivo severo e motor moderado em membros inferiores. Biópsia de pele: infiltrado linfomononuclear perivascular superficial. Biópsia hepática: compatível com hepatite crônica pelo vírus C. O DIAGNÓSTICO É:

- Vasculite pauci-imune.
- Crioglobulinemia secundária.
- Poliangeíte microscópica.
- Púrpura de Henoch-Schönlein.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – RJ

69 – Menino de 7 anos de idade, há 10 dias apresentou febre, espirros e rinorreia hialina que permaneceram por 4 dias. Há 3 dias surgiu eritema maculopapular que desaparecia quando pressionado, edema em dorso de mãos e dor no joelho direito. No exame físico, apresenta febre baixa (38°C), dor abdominal intermitente (que piorava à palpação profunda), eritema purpúreo palpável em nádegas e membros superiores; dor, eritema e edema no joelho direito; edema do dorso de mãos e pés.

O hemograma apresenta leucocitose e trombocitose. De acordo com estes dados clínicos e com a evolução da púrpura, qual dos achados abaixo não ocorre nesta doença?

- Vasculite palpável.
- Hemorragia intestinal.
- Dano articular residual.
- Intussuscepção.
- Início insidioso.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – RJ

70 – O achado de inflamação granulomatosa e de infiltrado tecidual por eosinófilos em biópsia pulmonar realizada na investigação de broncoespasmos episódicos indica o diagnóstico de:

- Síndrome de Churg-Strauss.
- Poliangeíte microscópica.
- Sarcoidose.
- Angeíte leucocitoclástica.
- Asma brônquica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE TAUBATÉ – SP

71 – Um menino de 6 anos é admitido na enfermaria pediátrica com quadro de febre baixa e inchaço nos joelhos e tornozelos há 4 dias. Há 1 dia, apresenta dor abdominal em cólica e sangue nas fezes. Os tornozelos e pés estão moderadamente edemaciados e dolorosos. Apresenta ainda lesões purpúricas palpáveis ao redor dos tornozelos e na superfície extensora das pernas. A pressão arterial é normal. O hemograma revela anemia moderada, leucocitose e contagem normal de plaquetas. Também é encontrada hematúria. O principal diagnóstico é:

- Poliarterite nodosa.
- Púrpura de Henoch-Schönlein.
- Meningococemia.
- Febre reumática.
- Doença de Kawasaki.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE MEDICINA DE CAMPOS – RJ

72 – Mulher, 70 anos, com história de 4 meses de síndrome reumatoide com importante acometimento dos ombros. Recentemente com queixas sugestivas de polineuropatia periférica e síndrome de túnel do carpo. O exame físico mostra espessamento sinovial importante nos ombros e nos punhos, equimoses periorbitárias e macroglossia. Dos exames laboratoriais, o fator reumatoide negativo e elevação da creatinina. O diagnóstico mais provável é:

- Artrite reumatoide.
- Hipotireoidismo.
- Acromegalia.
- Lúpus eritematoso.
- Amiloidose.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE MEDICINA DE CAMPOS – RJ

73 – Uma mulher de 51 anos é atendida com queixas de urticária, erupção cutânea e úlceras nos membros inferiores. O exame físico revela púrpura palpável, úlceras e lesões urticariformes nos braços e pernas, adenopatia cervical e axilar e hepatoesplenomegalia. Exames laboratoriais: VHS 65 mm; fator reumatoide = 489; C3 = 24; IGO = 876; fosfatase alcalina = 234; EAS - 20 a 30 hemácias, proteinúria negativa, sem cilindros. Crioglobulinas positivas no sangue. Biópsia da pele revela vasculite leucocitoclástica. Qual a provável etiologia desta síndrome vasculítica?

- Infecção por parvovírus.
- Reação a drogas.
- Infecção por vírus da hepatite C.
- Septicemia por estafilococos.
- Lúpus eritematoso.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL SÃO JOSÉ DO AVAÍ – RJ

74 – Pré-escolar de quatro anos, sexo masculino, é internado para tratamento de febre elevada há seis dias (Tax.: 39,5°C), palidez, fadiga, associados à conjuntivite sem exsudato, eritema de boca e mãos, linfadenite cervical unilateral (3 cm) e língua em framboesa. O tratamento visa evitar:

- Insuficiência renal.
- Endocardite aguda.
- Hepatite fulminante.
- Acidente vascular cerebral.
- Aneurisma da artéria coronariana.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL CENTRAL DO EXÉRCITO – RJ

75 – São manifestações gastrointestinais da amiloidose, EXCETO:

- Aftas orais.
- Obstrução intestinal.
- Perda de proteína.
- Diarreia.
- Hemorragia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFU – MG

76 – Adolescente, 12 anos, é atendido no pronto-socorro com carta de encaminhamento do médico da Unidade de Saúde em que se lê: “febre e petéquias em pernas e região glútea há 1 dia”. Duas semanas antes foi diagnosticada infecção de via aérea superior. Ao exame físico, verifica-se edema de tornozelo esquerdo e púrpura palpável em membros inferiores e nádegas. É esperada a investigação diagnóstica:

- Aumento do tempo de protrombina.
- Plaquetopenia.
- Hipocomplementemia.
- Vasculite leucocitoclástica.
- Cultura de líquido sinovial positiva para estafilococos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 2)



PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG

77 – Em relação à polimialgia reumática, é CORRETO afirmar:

- Acomete as cinturas pélvica e escapular de pessoas com mais de 50 anos, acompanha-se de expressiva elevação da Velocidade de Hemossedimentação (VHS) e responde, de forma dramática, dentro de 72 horas, a doses baixas de corticosteroides.
- Acomete exclusivamente a cintura escapular de pessoas com menos de 30 anos, não se acompanha de elevação expressiva da VHS e não responde aos corticosteroides.
- Acomete exclusivamente a cintura pélvica de pessoas com mais de 50 anos, acompanha-se de elevação moderada da VHS e somente responde a altas doses de corticosteroides.
- Acomete as cinturas pélvica e escapular de pessoas com menos de 20 anos, acompanha-se de elevação moderada de VHS e somente responde a altas doses de corticosteroides.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO PARANÁ – PR

78 – Todas as vasculites abaixo envolvem pequenos vasos, EXCETO:

- Púrpura de Henoch-Shönlein.
- Vasculite por hipersensibilidade.
- Granulomatose de Wegener.
- Doença de Takayasu.
- Crioglobulinemia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DO CÂNCER – INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ – CE

79 – Menina de cinco anos de idade, após infecção de vias aéreas superiores, começou, há 3 dias, a apresentar dor em tornozelo e joelho direito de caráter migratório que melhora com ibuprofeno via oral. Há 1 dia associou ao quadro lesões maculopapulares em membros inferiores e antebraço direito. Ao hemograma apresenta discreta leucocitose e plaquetas normais. Qual é o diagnóstico mais provável?

- Artrite reumatoide juvenil.
- Púrpura de Henoch-Schönlein.
- Febre reumática.
- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Doença de Still.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



CENTRO DE REABILITAÇÃO E READAPTAÇÃO – GO

80 – Geralmente, a condição mais relacionada à polimialgia reumática é:

- Tromboangeíte obliterante.
- Arterite temporal.
- Doença de Takayasu.
- Poliarterite nodosa.
- Artrite reumatoide.



1 COMENTÁRIO Vimos que as duas principais hipóteses diagnósticas para este caso seriam o *lúpus eritematoso sistêmico* e a *vasculite crioglobulinêmica*. Para reforçar o diagnóstico de LES, poderíamos, por exemplo, realizar uma **biópsia renal** (que pode mostrar um padrão característico de nefrite lúpica, o que, segundo autores mais modernos, por si só já permite confirmar o diagnóstico de LES num paciente com FAN positivo). Outros exames que também ajudariam seriam os marcadores sorológicos *ESPECÍFICOS* de LES, como o **anti-DNA nativo** (que, inclusive, está diretamente associado à nefrite lúpica, uma possibilidade neste caso)

e o **anti-Sm** (presente em cerca de 30% dos pacientes apenas). Para reforçar a hipótese de vasculite crioglobulinêmica, seria interessante demonstrar a presença do vírus da hepatite C no organismo. Como o anti-HCV da paciente foi negativo (o que não descarta com 100% de certeza esta infecção), poderíamos solicitar a **carga viral do HCV** (HCV-RNA). A avaliação do **crioprecipitado** no sangue também seria útil, pois este marcador, atualmente, é considerado um dos achados fundamentais para o diagnóstico de crioglobulinemia. Obs.: a banca não liberou gabarito oficial. Este comentário representa o gabarito MEDGRUPO.



2 COMENTÁRIO A questão nos traz uma paciente adulta jovem, do sexo feminino, apresentando úlceras orais aftosas e manifestações cutâneas (bolhas e pústulas em membros inferiores). Há um componente de inflamação sistêmica, marcado por sintomas de inapetência, adinamia e marcadores laboratoriais de inflamação (aumento da VHS, leucocitose e trombocitose). O contexto de múltiplos órgãos acometidos e o estado inflamatório global deve nos alertar para a possibilidade de uma **síndrome vasculítica**, sendo a *doença de Behçet* a que classicamente se destaca pela presença de úlceras orais recorrentes (critério obrigatório para o diagnóstico). O acometimento cutâneo é muito comum na doença de Behçet, incluindo lesões de foliculite, eritema nodoso, exantema semelhante à acne e pioderma gangrenoso. Ainda que ausente no caso, a presença de úlceras genitais é mais específica para a doença, geralmente na bolsa escrotal em homens e nos grandes lábios em mulheres. Esses pacientes devem ser investigados com exame oftalmológico para a pesquisa de uveíte. O acometimento de vasos de todos os calibres é característico da doença de Behçet, predispondo a trombooses venosas e arteriais e a formação de aneurismas. O aneurisma de artéria pulmonar é a lesão vascular pulmonar mais clás-

sica, manifestando-se frequentemente como hemoptise, sendo a presença desse último dado outra pista para o diagnóstico. Um teste que pode ser realizado para auxiliar no diagnóstico é o *teste da patergia*, que consiste na introdução de uma agulha a 5 mm de profundidade na pele, obliquamente, com leitura em 48h. A leitura é considerada positiva (entrando como critério diagnóstico para doença de Behçet) caso haja formação de uma pápula eritematosa (≥ 2 mm) no local de introdução da agulha. A tuberculose pulmonar isoladamente não justificaria o quadro dermatológico e mucoso (A incorreta). A granulomatose de Wegener é uma vasculite que também pode cursar com hemoptise, tosse e dor pleurítica devido à formação de infiltrados e cavidades pulmonares. No entanto, o trato respiratório superior é local dominante das manifestações da doença e é comum a associação com glomerulonefrite, geralmente ausente na doença de Behçet (D incorreta). A síndrome de Churg-Strauss é uma vasculite marcada por asma ou rinite alérgica graves que geralmente precedem por anos o quadro de vasculite e há intensa eosinofilia no sangue periférico (B incorreta). Sendo assim, a melhor hipótese diagnóstica para a paciente é a de doença de Behçet. Resposta correta: letra C.



3 COMENTÁRIO Diante deste paciente jovem que apresenta um quadro clínico arrastado (meses), compatível com uma doença inflamatória multissistêmica (isto é, com diversos sinais e sintomas em diferentes órgãos e tecidos, além de um VHS próximo a 100), não há como não pensar, durante o diagnóstico diferencial, na possibilidade de uma síndrome vasculítica. As opções de resposta, inclusive, não nos deixam muita alternativa (apenas a letra C não é uma síndrome vasculítica, mas também é uma doença autoimune). Desse modo, ainda que você não reconhecesse na descrição do caso clínico nada menos que o PADRÃO CLÁSSICO de apresentação da **poliarterite nodosa** (incluindo o fato de que esta entidade se associa à hepatite B crônica em cerca de 30% dos casos), poderíamos acertar a questão por eliminação, veja: (1) a granulomatose de Wegener é caracterizada pelo acometimento de vias aéreas superiores (rinossinusite piossanguinolenta) em associação a uma “síndrome pulmão-rim” (alveolite, com hemorragia pulmonar + glomerulonefrite rapidamente progressiva). Não só esta condição predomina em homens brancos de maior idade como também quase sempre se associa à positividade do ANCA (Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilo), que nesta doença apresenta o padrão “c-ANCA” na imunofluorescência - LETRA A DESCARTADA; (2) A síndrome de Churg-Strauss é uma vasculite

granulomatosa com características “alérgicas”. O paciente apresenta um quadro predominantemente respiratório, com rinossinusite crônica (muitas vezes com pólipos nasais) e relato de asma grave e refratária que costuma surgir anos antes do aparecimento da vasculite propriamente dita. Quando esta última aparece, em geral o paciente faz lesão cutânea (cuja biópsia mostra a presença de eosinófilos extravasculares, podendo mostrar também, mais raramente, o clássico “granuloma de Churg-Strauss”), além de mononeurite múltipla, glomerulonefrite pauci-imune e acometimento cardíaco (vasculite coronariana). O ANCA pode ou não ser positivo, mas a contagem de eosinófilos e IgE no sangue periférico é geralmente muito exacerbada - LETRA B DESCARTADA. Na doença de Still do adulto (uma forma incomum de artrite reumatoide, em que a doença tem início “sistêmico” com acometimento multiorgânico), além de ARTRITE, o paciente apresenta *rash* cor de salmão transitório (que melhora quando a febre diminui) e uma importante trombocitose no sangue periférico (com hiperferritinemia) - LETRA C DESCARTADA. A arterite de Takayasu é uma vasculite que acomete a aorta e seus principais ramos, predominando em mulheres jovens que tipicamente têm um ou mais pulsos arteriais ausentes no exame físico (“doença sem pulso” ou *pulseless disease*) - LETRA D DESCARTADA. Resposta certa: E



4 COMENTÁRIO Do que mais você precisaria para pensar em *doença de Behçet* neste caso? Diríamos que mais nada, pois os critérios foram devidamente satisfeitos, veja: o paciente possui o critério OBRIGATÓRIO (úlceras orais recorrentes) e pelo menos mais 2 critérios adicionais dentre os seguintes: (1) úlceras

genitais recorrentes; (2) lesão ocular (uveíte ou vasculite retiniana); (3) lesões cutâneas (pseudofoliculite, pápulas, pústulas, lesões acneiformes e eritema nodoso); (4) patergia (surgimento de pápula eritematosa após pequena lesão cutânea por agulha). Logo, resposta certa: E.



5 COMENTÁRIO Para pensarmos em *artrite idiopática juvenil*, em qualquer uma de suas formas (pauciarticular, poliarticular e sistêmica, ou *doença de Still*), é preciso que o quadro articular perdure por pelo menos 6 semanas, de modo a descartar a possibilidade de artrites autolimitadas, como as artrites virais. Para diagnosticar LES, é preciso ter 4 dos 11 critérios de classificação propostos pelo ACR (a paciente teria apenas artrite, isto é, um único critério). Para diagnosticar febre reumática é preciso preencher os critérios de JONES, e a paciente não tem nenhum critério maior neste momento (ela tem artralgia e não artrite, e seu *rash* cutâneo não é sugestivo de *eritema marginatum*, um *rash* com lesões que

apresentam bordos elevados, centros claros e duração efêmera, que além de tudo é bastante incomum mesmo na FR). Enfim, juntando todas as peças do quebra-cabeças, o mais provável é que se trate de uma **púrpura de Henoch-Schönlein**, a vasculite mais comum da infância, com frequência desencadeada por infecções prévias (respiratória ou gastrointestinal) ou vacinação! A PHS é caracterizada por uma tétrede: (1) *rash* purpúrico em regiões dependentes da gravidade, como membros inferiores e nádegas, eventualmente membros superiores. *No início do quadro, o rash pode não ser purpúrico e sim maculopapular*; (2) artrite/artralgia; (3) dor abdominal e (4) glomerulonefrite aguda. Resposta certa: B.



6 COMENTÁRIO A despeito da longa história de cefaleia crônica (possivelmente uma enxaqueca primária), este paciente - agora idoso - refere um *novo padrão clínico de cefaleia*, que certamente representa uma doença diferente, recém-adquirida. Podemos fazer tal afirmativa não apenas pelos caracteres semiológicos diferenciados de sua queixa atual, mas também, e principalmente, pelo surgimento de outros comemorativos, como a provável febre intermitente, as dores osteoarticulares, a perda visual unilateral e o aumento exagerado da VHS (valores > 100 mm/h limitam o espectro de possibilidades diagnósticas). O quadro aqui descrito é nada menos que CLÁSSICO daquela que é a síndrome vasculítica mais comum do adulto, a **arterite temporal** (também chamada de arterite de células gigantes)! Sabemos que esta condição afeta indivíduos com mais de 50 anos de idade, cursando com um quadro de cefaleia crônica (geralmente temporoparietal unilateral) associada a sinais e sintomas de inflamação sistêmica como febre, perda ponderal e aumento de parâmetros inflamatórios (sendo uma das causas clássicas

de VHS > 100 mm/h). A perda visual é uma complicação esperada em boa parte dos casos que demoram a receber tratamento, e decorre da extensão do processo vasculítico (inflamação da parede vascular) para outro ramo vascular: a artéria central da retina. A presença de queixas visuais nesses casos, na realidade, constitui verdadeira emergência médica, pois sinaliza a iminência de um infarto isquêmico da retina. As queixas de dor e rigidez cervical e nas cinturas pélvica e escapular permitem a suposição diagnóstica de *polimialgia reumática*, uma síndrome reumatológica independente (sinovite autoimune de grandes articulações centrais do ombro e quadril) que acompanha cerca de 40% dos casos de arterite temporal! O tratamento da arterite temporal é feito com corticoterapia sistêmica em dose imunossupressora (ex.: prednisona 1 mg/kg/dia), e costuma apresentar uma resposta terapêutica excelente. Vale lembrar que este paciente também deve ser avaliado por um oftalmologista, para descartar a presença de outras condições que possam estar comprometendo sua visão. Resposta certa: C.



7 COMENTÁRIO Todas as doenças aqui citadas podem acometer o SNC de variadas maneiras. Na *síndrome de Sjögren*, por exemplo, tal fenômeno é genericamente chamado de “neuro-Sjögren”. As manifestações mais frequentes nos quadros de neuro-Sjögren são decorrentes de lesões *difusas* ao longo de toda a massa encefálica, justificando manifestações neuropsiquiátricas como síndrome demencial, *deficits* motores e epilepsia, além de acometimento de nervos cranianos (ex.: neurite óptica). O envolvimento meníngeo até pode ocorrer (meningite asséptica subaguda), mas é raro e muitas vezes assintomático, sendo evidenciado, no entanto, por exames de imagem, como a RM que mostra captação leptomeníngea aumentada do contraste (A errada). A meningite é uma complicação neurológica frequente no *lúpus eritematoso sistêmico*, porém, na maioria das vezes, tratam-se de meningites infecciosas (bacterianas, virais e fúngicas), relacionadas ao estado de imunodeficiência que acompanha a própria doença ou seu tratamento. Outras formas de meningite asséptica também podem ser observadas (ex.:

meningite induzida pelo uso de AINEs), mas a meningite asséptica ocasionada pelo LES em si - sem outro fator causal aparente - é rara (B errada). Na *artrite reumatoide* pode ocorrer uma infiltração meníngea por nódulos reumatóides, promovendo um quadro clínico de meningite asséptica crônica, o que tende a ser mais comum em portadores de doença soropositiva de longa data. De um modo geral, todavia, essa não é uma complicação extra-articular comum da doença (C errada). A manifestação neurológica mais comum da *doença mista do tecido conjuntivo* é a neuropatia do quinto par craniano (nervo trigêmeo) - D errada. Na *doença de Behçet*, uma síndrome vasculítica sistêmica, as principais manifestações neurológicas são secundárias às lesões focais no parênquima decorrentes de trombose vascular (tanto arteriais quanto venosas). A meningite asséptica também é uma das manifestações neurológicas mais comuns desta entidade. Na realidade, dentre as alternativas citadas, a mais associada à meningite asséptica é justamente a *doença de Behçet*. Questão difícil, que tem como melhor resposta a letra E.



8 COMENTÁRIO Crioglobulinemia e LES são condições onde há consumo de complemento, e a granulomatose de Wegener se caracteriza essencialmente pelo surgimento de uma síndrome pulmão-rim em associação a sinais de comprometimento de vias aéreas superiores (rinossinusite piossanguinolenta), com pesquisa de ANCA positiva para o padrão citoplasmático (c-ANCA). Já a poliarterite nodosa é uma síndrome de vasculite

de médios vasos marcada pela ocorrência de sinais e sintomas constitucionais, mononeurite múltipla, vasculite intestinal, testicular e HAS renovascular (acometimento das artérias renais principais, poupando os glomérulos). Existe associação com hepatite B crônica, pois imunocomplexos contendo antígenos do vírus parecem desencadear o processo vasculítico em alguns pacientes. Resposta certa: C.



9 COMENTÁRIO O enunciado descreve a existência de uma doença multissistêmica arrastada. Perceba como a paciente apresenta, ao mesmo tempo, acometimento *cutâneo* (“púrpura” em membros inferiores), *articular* (artralgia) e *renal* (com comemorativos sugestivos de uma síndrome nefrítica, isto é: oligúria, hematúria e HAS), associado a manifestações gerais inespecíficas como fraqueza. Em sua história patológica prévia há o relato de uma hemotransfusão recebida há mais de 25 anos, antes de 1992 (considerando que a questão caiu na prova de 2012). Como interligar todas essas informações em uma única hipótese diagnóstica? Vejamos. Todo quadro de etiologia a princípio obscura, marcado pela coexistência de lesões em múltiplos órgãos e tecidos, de um modo geral deve sempre nos fazer aventar a hipótese de uma síndrome vasculítica no diagnóstico diferencial. O primeiro passo para o diagnóstico de uma SÍNDROME vasculítica deve ser o reconhecimento do conjunto de sinais e sintomas que lhe é característico. Daí a importância de se ter uma boa noção do protótipo básico de cada síndrome vasculítica em particular. No caso em tela, todos os elementos concorrem para sugerir uma síndrome específica: a **vasculite crioglobulinêmica**. *Vamos lembrar?* Na vasculite crioglobulinêmica (uma vasculite leucocitoclástica) o paciente apresenta: (1) *rash petequial*, de predomínio em membros inferiores (“púrpura palpável” = petéquias superficiais e elevadas na pele, perceptíveis ao toque), (2) artralgia/artrite, (3) glomerulonefrite

membranoproliferativa (com consumo de complemento) e (4) polineuropatia/mononeurite múltipla. Um dado laboratorial relativamente específico nesse contexto é a presença de crioglobulinas circulantes, ou seja, autoanticorpos que se agregam e se precipitam à temperatura de 4°C, dissolvendo-se na temperatura de 37°C. Existem três formas principais de crioglobulinemia, sendo a mais comumente associada à vasculite tipo II (“crioglobulinemia mista”: presença de hipergamaglobulinemia policlonal + fator reumatoide positivo). Sabemos hoje em dia que em mais de 95% das vezes a crioglobulinemia mista é uma consequência da infecção pelo vírus da hepatite C. Antes de 1992 não havia *screening* para o HCV nos bancos de sangue, pois o exame sorológico para diagnóstico desta condição ainda não tinha sido criado (o ELISA anti-HCV). Logo, o quadro é absolutamente condizente com a hipótese de crioglobulinemia mista cursando com vasculite crioglobulinêmica. É mandatório pesquisar infecção pelo vírus C nesta paciente. As demais alternativas não explicam tão bem o quadro clínico apresentado. Faltam critérios objetivos para o diagnóstico de LES - A ERRADA. A poliarterite nodosa clássica não afeta diretamente os glomérulos (logo, não pode causar uma síndrome de glomerulonefrite difusa aguda - B ERRADA). A púrpura de Henoch-Schönlein é uma doença de crianças - D ERRADA. E o uso de cocaína não explicaria um conjunto tão peculiar de sinais e sintomas persistentes - E ERRADA. Portanto, resposta certa: letra C.



10 COMENTÁRIO Esta questão abordou um diagnóstico diferencial que é comum na vida e mais comum ainda nos concursos: a distinção entre a escarlatina e a doença de Kawasaki. Sabemos que a doença de Kawasaki tem seu diagnóstico estabelecido a partir da observação de alguns critérios clínicos. Ainda está lembrado deles? O primeiro é um critério obrigatório, que é a presença de febre alta há pelo menos cinco dias (no caso descrito, a febre já dura uma semana). Além deste critério obrigatório, são necessários mais quatro de cinco possíveis alterações, que são: conjuntivite não exsudativa, alterações na cavidade oral (como lábios fissurados ou língua em framboesa), adenomegalia cervical, exantema (que pode ter vários aspectos, exceto vesicular) e alterações nas extremidades (edema e eritema nas mãos e pés na fase aguda e descamação na fase subaguda). Olhando o caso descrito, vemos que ainda não são encontrados todos os critérios necessários, pois além da febre temos apenas

as alterações oculares, na cavidade oral e o exantema. Porém, é muito mais provável que o quadro desta criança seja de doença de Kawasaki do que de escarlatina! Na escarlatina não há conjuntivite. A idade do paciente não é uma idade comum de escarlatina (mais comum após os cinco anos, como a faringite estreptocócica - opção C incorreta). Assim, pensando que o diagnóstico mais provável é o de doença de Kawasaki, chegamos à resposta: letra E. A complicação mais temida desta doença é justamente a formação dos aneurismas coronarianos. O tratamento com imunoglobulina intravenosa (opção A incorreta) deve ser instituído o mais precocemente possível justamente para reduzir o risco deste evento. Vale lembrar que a irritabilidade é uma alteração comumente encontrada nessas crianças e que um achado laboratorial típico é a presença de trombocitose a partir da segunda semana de doença (opções B e D incorretas). Resposta: letra E.



11 COMENTÁRIO Sabemos que as vasculites podem ser classificadas de acordo com o tamanho dos vasos predominantemente acometidos (a tradicional Classificação da *Chapel Hill Consensus Conference*). A **doença de Takayasu** é uma vasculite que predomina

na aorta e seus grandes ramos, sem envolver vasos de pequeno calibre. PHS, hipersensibilidade, Wegener e crioglobulinemia são síndromes vasculíticas caracterizadas pelo envolvimento de vasos de pequeno calibre e capilares. Resposta certa: D.



12 COMENTÁRIO Estamos diante de um caso clínico que conjuga os seguintes achados: (1) vasculite cutânea leucocitoclástica; (2) crioglobulinemia; (3) FR positivo; (4) consumo de complemento; (5) hematúria - possível lesão glomerular e (6) hepatite (TGO elevada). Ora, este é nada menos que o quadro CLÁSSICO da **vasculite crioglobulinêmica**, uma condição multissistêmica que na imensa maioria das vezes ocorre em consequência à infecção crônica pelo Vírus da Hepatite C! A infecção pelo HCV estimula uma resposta linfocitária policlonal, com produção de múltiplas imunoglobulinas. Em alguns pacientes, essa resposta assume o padrão de crioglo-

bulinemia mista tipo II: aumento monoclonal de IgM com atividade de fator reumatoide aumento policlonal de IgG. Tais imunoglobulinas apresentam ainda outra peculiaridade: precipitam-se a baixas temperaturas (crioglobulinas). No corpo humano, mesmo na temperatura central normal (37°C), ocorre deposição das crioglobulinas na parede dos vasos de diversos órgãos, como a pele, os glomérulos renais e os nervos. As alterações do hepatograma são secundárias à hepatite viral crônica. A precipitação de crioglobulinas ativa e consome o complemento, sendo este último achado um elemento distintivo para o diagnóstico! Resposta certa: C.



13 COMENTÁRIO Os dados semiológicos mais importantes para o reconhecimento da **púrpura de Henoch-Schönlein** (a síndrome vasculítica primária mais comum da infância) são o aspecto clínico do exantema (*rash* petequial com lesões superficiais elevadas, “púrpura palpável”, distribuído sobre as regiões mais dependentes da gravidade (como membros inferiores e nádegas) e uma contagem NORMAL de plaquetas. Lembre-se de que a PHS é uma condição relacionada ao depósito tecidual de imunocomplexos contendo IgA, tipicamente se apresentando por meio de uma tétrede clássica: (1) púrpura palpável, (2) hematúria glomerular, (3) dor abdominal e (4) artralgia/artrite. Alguns pacientes também podem apresentar prurido. O *rash* da *urticária* (alergia cutânea) é diferente: placas elevadas, de

bordos eritematosos e centro pálido que surgem abruptamente, com muito prurido, desaparecendo tão rapidamente quanto surgiram. No *eritema multiforme* o *rash* também é bastante característico e específico, consistindo de lesões eritematosas “em alvo”, acompanhadas de envolvimento mucoso (ex.: aftas e ulcerações) e sistêmico (febre e queda do estado geral). Na *Púrpura Trombocitopênica Imune* (PTI) é obrigatória a existência de plaquetopenia. Enfim, na dermatite atópica (*eczema*) as lesões eritematosas/exsudativas predominam em regiões de flexuras cutâneas (ex.: fossas antecubitais e poplíteas), além de comumente apresentar liquenificação da pele (espessamento, com exacerbação das fissuras cutâneas) decorrente do prurido crônico. Resposta certa: C.



14 COMENTÁRIO Quais seriam as prováveis explicações para o curioso achado clínico de *diminuição assimétrica dos pulsos arteriais*? Na prática, na imensa maioria das vezes, a diminuição de pulsos é secundária ao processo de *aterosclerose*, uma das doenças mais comuns do mundo. Todavia, não esperaríamos uma aterosclerose tão avançada assim num paciente de apenas 28 anos de idade (não é de todo impossível, mas é MUITO improvável)! Logo, de antemão podemos afirmar o seguinte: a hipótese mais plausível para explicar a diminuição de pulsos neste paciente passa a ser, de forma automática, aquela que é a segunda etiologia mais frequente de diminuição de pulsos arteriais: uma **vasculite**. De fato, existem múltiplas pistas clínicas neste caso de que o paciente possa realmente ter uma vasculite! Lembre-se de que o que caracteriza as vasculites é a presença de lesão vascular inflamatória (com suas manifestações clínicas correspondentes, que vão variar

em função dos vasos acometidos) + sinais e sintomas de inflamação sistêmica (ex.: anemia de doença crônica, aumento de marcadores de fase aguda, como proteína C-reativa e VHS). No caso em tela, as queixas do paciente podem ser explicadas pelo acometimento dos troncos arteriais do membro superior direito, como a subclávia direita (síndrome de claudicação isquêmica do MSD) e vasos intracranianos, comprometendo a perfusão do tronco cerebral (zumbido auditivo, tontura). Ora, na realidade estamos frente a um caso clássico da famosa *pulseless disease* (“doença sem pulso”): a vasculite de Takayasu - uma vasculite de grandes vasos que tipicamente afeta pacientes jovens, com menos de 40 anos de idade! O diagnóstico poderá ser confirmado por meio de uma aortografia, que revelará a existência de longas estenoses em ramos do arco aórtico (lembrando que os vasos mais acometidos são justamente as subclávias e as carótidas). Resposta certa: C.



15 COMENTÁRIO A incidência de polimialgia reumática aumenta com a idade e tem seu pico entre a sétima e a oitava décadas de vida. Somente cerca de 20% dos portadores desta condição apresentam também arterite de células gigantes (arterite temporal). A resposta de ambas as doenças à corticoterapia é dramática, porém, a dose necessária para controlar a PMR é muito baixa, sendo insuficiente

para tratar ou prevenir a arterite de células gigantes. O início dos sintomas é variável, tendo, com frequência, um curso relativamente rápido. O quadro é caracterizado por dor e rigidez nas cinturas escapular e pélvica, além de manifestações sistêmicas como fadiga e febre baixa. A biópsia de artéria temporal só faz sentido se houver suspeita de arterite temporal associada. Resposta certa: A.



16 COMENTÁRIO O provável diagnóstico dessa criança é **Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS)**, a vasculite mais comum da infância. Essa doença é composta por uma tétrede: 1- Púrpura palpável NÃO trombocitopênica, principalmente em nádegas e membros inferiores (achado presente em quase 100% dos casos); 2- Artrite simétrica, principalmente em joelhos e tornozelos; 3- Vasculite mesentérica causando dor abdominal, podendo haver também hematêmese, melena, íleo e perfuração intestinal; 4- Glomerulite com hematúria, devido aos depósitos mesangiais de IgA. Não se esqueça que a plaquetometria

encontra-se NORMAL, e isso é extremamente importante para o diagnóstico de PHS. Recomenda-se, ainda, a realização de algum método de imagem em todo portador de PHS que apresente queixas abdominais proeminentes. O motivo? Confirmar sinais sugestivos de vasculite intestinal e a presença, ou não, de suas complicações (parede intestinal espessada, hematoma intramural, líquido livre na cavidade), além de fazer diagnóstico diferencial com patologias abdominais eminentemente cirúrgicas (ex.: invaginação intestinal, perfuração, apendicite). Resposta certa: D.



17 COMENTÁRIO Estamos diante da *tétrade* clássica que caracteriza a **púrpura de Henocho-Schönlein**: (1) *rash* purpúrico em membros inferiores e nádegas (regiões dependentes da gravidade); (2) dor abdominal por vasculite intestinal, que pode evoluir para hemorragia digestiva; (3) artralgia/artrite; (4) glomerulonefrite, que justifica a hematúria. A PHS é a vasculite mais comum da

infância e, portanto, o conjunto de manifestações clínicas apresentado já permite estabelecer este diagnóstico! Outro dado interessante: na avaliação de um paciente com *rash purpúrico* é essencial avaliar a contagem plaquetária: plaquetas normais reforçam a hipótese de vasculite, não de um distúrbio da hemostasia primária. Resposta certa: B.



18 COMENTÁRIO Podemos estabelecer um diagnóstico clínico de **doença de Kawasaki** neste caso. Relembre os critérios diagnósticos desta condição. Além do critério “febre > 5 dias”, é preciso ter pelo menos 4 dos outros 5 critérios para um diagnóstico da forma clássica da doença. Pois bem, a questão quer saber de você que

tipo de manifestação **NÃO É** esperada na doença de Kawasaki. A, B e D descrevem aspectos característicos do acometimento mucoso e osteoarticular dessa doença. Já a letra C incorre em um erro conceitual: no *rash* cutâneo do Kawasaki não se espera a ocorrência de vesículas, bolhas e crostas. Logo, resposta certa: C.

MANIFESTAÇÕES	FREQUÊNCIA	CARACTERÍSTICAS E OBSERVAÇÕES
Febre	95% a 99%	Remitente, contínua, de 38 a 40°C, por mais de 5 dias.
Congestão Ocular	88%	Basicamente hiperemia sem exsudato, bilateral.
Alterações da Cavidade Oral	90%	Lábios hiperemiados, ressecados, com fissuras e descamando; língua em framboesa; hiperemia faríngea.
Exantema Polimorfo	92%	Atenção: a presença de vesículas ou bolhas torna o diagnóstico de DK improvável.
Alterações nas Extremidades	88% a 94%	Eritema palmar e plantar e/ou edema de mãos ou pés, que evoluem para descamação periungueal.
Linfadenopatia Cervical Aguda Não Supurativa	50% a 75%	Adenomegalia firme, não flutuante, dolorosa, com diâmetros entre 1,5 a 7 cm.



19 COMENTÁRIO Além de sinais e sintomas compatíveis com uma síndrome de inflamação sistêmica, portadores de vasculite costumam expressar também manifestações clínicas relativas ao acometimento isquêmico de determinados órgãos (que seriam os órgãos justamente supridos pelos vasos inflamados e eventualmente trombosados). Assim, podemos esperar lesões necróticas isquêmicas como ulcerações mucocutâneas

espontâneas, mononeurite múltipla (vasculite dos *vasa nervorum*) e glomerulonefrite (por lesão dos capilares glomerulares, como acontece nas vasculites que acometem vasos de pequeno calibre). Fotossensibilidade, esclerodactilia e sacroileíte são manifestações sugestivas de outros diagnósticos reumatológicos, como LES, esclerose sistêmica e espondilite anquilosante, por exemplo. Resposta certa: B.



20 COMENTÁRIO Essa questão tem um grande problema: não sabemos qual a duração da febre dessa criança. Ela foi atendida há dois dias com febre, mas há quanto tempo isso vinha ocorrendo? Erro grave da banca. Ainda assim, era possível percebermos que todas as alterações descritas são compatíveis com o diagnóstico de doença de Kawasaki. O diagnóstico da doença de Kawasaki é estabelecido a partir da observação de critérios clínicos. O primeiro critério, que é obrigatório, é a presença

de febre alta por pelo menos 5 dias. Além disso, o paciente deve apresentar mais 4 de 5 possíveis critérios, são eles: conjuntivite bilateral não exsudativa; alterações na cavidade oral (eritemas, fissuras labiais, língua em framboesa ou hiperemia oral e faríngea); adenomegalia cervical (> 1,5 cm); exantema polimorfo e alterações nas extremidades (na fase aguda há eritema e edema nas regiões palmoplantares). As outras possibilidades diagnósticas não são capazes de promover todas as alterações. Resposta: letra A.



21 COMENTÁRIO Nossa primeira hipótese diagnóstica na investigação de um paciente com asma, eosinofilia, sinusopatia, infiltrados pulmonares migratórios e nódulos subcutâneos deve ser a *síndrome de Churg-Strauss*, também conhecida como **granulomatose eosinofílica com poliangeíte**. Trata-se de uma vasculite necrosante de pequenos e médios vasos cuja patogênese está ligada ao anticorpo anticitoplasma do neutrófilo, principalmente o p-**ANCA** (anti-mieloperoxidase). A doença costuma apresentar três fases: (1) prodrômica: caracterizada por

manifestações alérgicas, como asma ou rinite (frequentemente graves), que podem durar de meses a anos; (2) eosinofílica/infiltrativa: marcada por eosinofilia periférica e infiltração eosinofílica do pulmão, trato gastrointestinal e miocárdio; (3) vasculítica: vasculite sistêmica necrosante passa a predominar o quadro, afetando vários órgãos. O diagnóstico é feito com base na suspeita clínica e com exames complementares: positividade do p-ANCA (presente em 40-60% dos casos), métodos de imagem e biópsia de órgãos afetados (padrão-ouro). Resposta correta: A.



22 COMENTÁRIO O ANCA (Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilo) é um marcador sorológico de autoimunidade extremamente associado às vasculites sistêmicas necrosantes “pauci-ímmunes”, isto é, condições que tipicamente cursam com a “síndrome pulmão-rim” sem que na análise por imunofluorescência da biópsia renal sejam detectados depósitos significativos de imunocomplexos. O método tradicional de pesquisa do ANCA (imunofluorescência do sangue periférico) revela dois padrões principais

de positividade: (1) c-ANCA (padrão “citoplasmático”) e (2) p-ANCA (padrão “perinuclear”). O c-ANCA está presente em cerca de 97% dos portadores de **granulomatose de Wegener**, sendo altamente sensível e específico para esta condição! Vale lembrar que hoje em dia podemos dosar também (através da sorologia por ELISA) o autoanticorpo antiproteinase 3, que é o responsável direto pelo padrão c-ANCA na imunofluorescência do sangue periférico. Resposta certa: C.



23 COMENTÁRIO Não bastasse a descrição clínica clássica de uma síndrome pulmão-rim (GNRP + lesão necrótica pulmonar, com hemorragia + cavitações), aliada à presença de doença de vias aéreas superiores, com rinossinusite piossanguinolenta complicada por perfuração de septo nasal; este paciente possui o marcador sorológi-

co mais sensível e específico para o diagnóstico de granulomatose de Wegener: o padrão c-ANCA na pesquisa por imunofluorescência! Lembre-se de que tal padrão é sugestivo da existência do autoanticorpo antiproteinase-3, que deve sempre ser pesquisado nos casos “c-ANCA+”. Resposta certa: B.



24 COMENTÁRIO A principal etiologia de *oclusão da artéria central da retina* é a **arterite de células gigantes** (também conhecida como arterite temporal), a forma mais comum de vasculite primária do paciente adulto (em geral idoso), uma doença que nunca aparece em indivíduos com menos de 50 anos de idade. Na arterite temporal,

ocorre o comprometimento inflamatório dos principais ramos extracranianos da carótida, mas a artéria oftálmica (que origina a artéria central da retina) também pode ser afetada em casos graves, levando à cegueira irreversível se não tratada de maneira agressiva e oportuna (glicocorticoide em altas doses). Resposta certa: B.



25 COMENTÁRIO Quadro clínico sugestivo de síndrome de Churg-Strauss, uma doença de etiologia desconhecida que guarda forte associação com atopias e infiltração eosinofílica. É marcada por três fases: prodrômica, eosinofílica/infiltrativa, vasculítica. Na fase prodrômica, asma ou rinite alérgica, geralmente graves, dominam o quadro. Os pacientes podem ter também pólipos nasais. Na segunda fase há importante eosinofilia periférica (eosinofilia > 1.000 céls/ml em > 80% dos pacientes), com possibilidade de infiltração eosinofílica em diversos órgãos e tecidos, como pulmão, trato gastrointestinal e miocárdio. Na fase vasculítica, a vasculite sistêmica necrosante afeta vários órgãos, podendo haver vasculite cutânea com púrpura palpável, infiltrados pulmonares intersticiais ou alveolares transitórios, mononeurite múltipla, glomerulonefrite branda em 1/3 dos casos, envolvimento do miocárdio

representando a principal causa de óbito. De acordo com o *American College of Rheumatology*, devem estar presentes pelo menos 4 dos critérios a seguir para o diagnóstico da síndrome: asma, eosinofilia > 10%, mono ou polineuropatia, infiltrados pulmonares migratórios nas radiografias, anormalidades dos seios paranasais, eosinófilos extravasculares à biópsia. Sendo assim, ficamos com o diagnóstico de síndrome de Churg-Strauss. A sinusite demonstrada na TC de seios da face pode confundir com o diagnóstico de granulomatose de Wegener, além da rinite e das imagens radiológicas pulmonares do paciente. Porém, também é esperado o envolvimento renal com glomerulonefrite grave em até 85% dos casos de GW, o que não é característico da síndrome de Churg-Strauss, além do fato da parestesia em membro inferior e eosinofilia periférica serem critérios para síndrome de Churg-Strauss. Resposta: B.



26 COMENTÁRIO Lesão glomerular “nfrótica”, miocardiopatia, neuropatia (periférica e/ou autonômica - esta última associada à hipotensão postural) e o clássico **senal do guaxinim** (típicas equimoses periorbitárias não associadas a uma história de trauma cranioencefálico grave) são sinais e sintomas que, em conjunto, apontam fortemente para o diagnóstico de AMILOIDOSE SISTÊMICA. Nas amiloidoses, alguma proteína plasmática sofre um processo bioquímico de transformação amiloidogênica, isto é, esta proteína passa a apresentar uma alteração conformacional que faz com que ela tenha uma grande tendência a formar cadeias insolúveis que se depositam nos tecidos (nos espaços extracelulares) na forma de folhas betapregueadas (as chamadas “fibrilas amiloides”). Isso acontece na pele (justificando espessamento cutâneo e “fragilidade capilar”, com tendência ao sangramento superficial), e também no coração

(miocardiopatia restritiva), nervos (polineuropatia) e rins (glomerulopatia amiloide). O que caracteriza esta última forma de lesão é a *expansão acelular do mesângio* pelo material amiloide, o que faz diagnóstico diferencial com glomerulosclerose diabética. A forma correta de diferenciar entre uma coisa e outra (além de averiguar a existência ou não de um diagnóstico de diabetes) é através do emprego de colorações especiais na biópsia renal: na glomerulosclerose diabética, o material é PAS positivo, ao passo que na amiloidose o material é VERMELHO-CONGO POSITIVO (a positividade para este corante é uma característica exclusiva das fibrilas amiloides). Vale lembrar que os depósitos amiloides ficam *verdes* quando corados pelo vermelho-congo. Ora, esta diferenciação específica não foi citada pelo enunciado, porém, ficaremos com a hipótese de amiloidose pelo contexto geral do quadro clínico. Resposta certa: B.



27 COMENTÁRIO *Púrpura palpável* em membros inferiores e nádegas (regiões mais dependentes da gravidade), associada à artrite, dor abdominal e/ou glomerulonefrite em um paciente com menos de 20 anos de idade é um quadro clínico altamente sugestivo de **púrpura de Henoch-Schönlein**, a síndrome vasculítica mais comum da infância! Lembre-se de que a presença de púrpura palpável no exame físico (petéquias superficiais e elevadas, perceptíveis ao toque), sugere a existência de vasculite cutânea! O relato de quadro infeccioso de vias aéreas superiores basicamente corrobora este diagnóstico (a PHS

com frequência é precedida por IVAS, gastroenterite e/ou vacinação). Na PHS temos uma *vasculite leucocitoclástica* na pele (infiltração linfomonocitária dos vasos dérmicos acompanhada de fragmentos de células inflamatórias na parede desses vasos), com marcadores de hemostasia normais (plaquetas, TAP e PTT). Por ser uma condição associada à formação e depósito de imunocomplexos contendo IgA, não ocorre ativação do complemento! A artrite é autoimune, não sendo causada por infecções bacterianas (cultura do líquido sinovial negativa). Logo, resposta certa: D.



28 COMENTÁRIO As *úlceras aftosas recorrentes da cavidade oral* (dolorosas, não deixam cicatrizes) são a manifestação *sine qua non* para o diagnóstico da **síndrome de Behçet**, uma rara síndrome vasculítica sistêmica que acomete vasos de todos os calibres, tanto venosos quanto

arteriais. Para receber o diagnóstico de Behçet, segundo os tradicionais critérios de classificação dessa doença, é preciso que, além das úlceras aftosas na cavidade oral, o paciente possua pelo menos mais duas manifestações típicas conforme a tabela a seguir. Logo, resposta certa: A.

1 - Úlceras orais aftosas: recorrendo pelo menos 3 vezes em 1 ano (CRITÉRIO OBRIGATÓRIO).

2 - Úlceras genitais aftosas: recorrentes (em bolsa escrotal, pênis, vulva ou colo uterino).

3 - Lesões oculares: uveíte anterior e/ou posterior, ou vasculite retiniana.

4 - Lesões cutâneas: pseudofoliculite, lesões papulopustulosas ou acneiformes, eritema nodoso.

5 - Patergia: pápula eritematosa (≥ 2 mm) no local da introdução de uma agulha (5 mm de profundidade, obliquamente), com leitura em 48h.



29 COMENTÁRIO A história da doença atual começa com um quadro de acometimento cutâneo purpúrico (hemorrágico) que se revelou à biópsia ser uma vasculite (infiltrado linfomononuclear perivascular). Como a paciente é portadora do vírus C (e tem a doença em atividade), devemos ter como primeira hipótese o diagnóstico de vasculite “secundária” a esta infecção! Lembre-se que a proliferação ativa dos vírus associada às hepatites crônicas (B e C) pode desencadear diferentes síndromes vasculíticas mediadas pela deposição vascular e tecidual de imunocomplexos contendo antígenos virais (poliarterite

nodosa clássica na infecção pelo HBV, crioglobulinemia mista na infecção pelo vírus C). Assim, identificam-se ainda outras manifestações características da crioglobulinemia mista: (1) polineuropatia, explicada pela lesão dos *vasa nervorum*, pequenos vasos que suprem os nervos periféricos; e (2) fator reumatoide positivo, porque a crioglobulinemia associada ao HCV é “tipo II”, isto é, presença de IgG policlonal + IgM monoclonal com atividade fator reumatoide (IgM contra a porção Fc das IgG). O FAN positivo em baixos títulos pode ser justificado pela presença de hepatite crônica ativa pelo HCV. Resposta certa: B.



30 COMENTÁRIO A expressão “púrpura alérgica” eventualmente é utilizada como sinônimo de Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) na literatura. Sabemos que a PHS é a principal vasculite da infância, sendo mediada por imunocomplexos contendo IgA e cursando com uma tétrade clássica (*rash* petequial em regiões dependentes da gravidade, artralgia/artrite, dor abdominal e glomeru-

lite). Habitualmente, a PHS tem curso clínico brando e autolimitado, mas raros pacientes podem persistir com sequelas renais permanentes (principal complicação em longo prazo da doença). A PHS predomina na faixa etária pediátrica (entre 3 e 15 anos) e se observa uma nítida predominância em MENINOS (quase 2:1 em relação às meninas). Resposta certa, portanto, C.



31 COMENTÁRIO Os sinais e sintomas descritos são compatíveis com a hipótese de uma *síndrome vasculítica sistêmica*. Repare que existem sinais gerais inespecíficos de inflamação sistêmica crônica (febre há mais de 3 semanas, perda ponderal e astenia), aliados a sinais de acometimento de certos órgãos específicos (mononeurite múltipla, livedo reticular e nódulos subcutâneos, além de HAS importante de início recente). Só pra lembrar: (1) o clássico padrão de “mononeurite múltipla”, isto é, mononeurites independentes, sucessivas e cumulativas, que podem resultar num padrão de lesão definitiva indistinguível de uma polineuropatia, tem como causas mais comuns o *diabetes mellitus* de longa data e as vasculites sistêmicas; (2) o *livedo reticular* é um sinal cutâneo de acometimento vascular difuso, igualmente clássico das vasculites sistêmicas, em que a pele apresenta áreas pálidas lado a lado de áreas hiperemiadas/hiperpigmentadas (alternância entre focos de isquemia cutânea e hiperemia reativa); (3) os nódulos subcutâneos costumam indicar vasculite de vasos “profundos” da pele com infarto da hipoderme; (4) a HAS de início recente possivelmente tem mecanismo renal ou renovascular (ex.: glomerulonefrite e síndrome nefrítica - isto é, lesão de vasos de pequeno calibre, como os capilares - ou estenose de artéria renal ou seus ramos - lesão de vasos de maior calibre). As *perguntas de ouro* então são

as seguintes: (1) qual síndrome vasculítica mais se parece com o quadro descrito? (2) qual a relação desta entidade com infecção crônica pelo vírus da hepatite B? Agora ficou muito fácil. Clinicamente - considerando que não há elementos realmente condizentes com uma suspeita de glomerulonefrite, como oligúria, hematúria e edema - as manifestações descritas apontam para uma vasculite que acomete vasos de MÉDIO CALIBRE (aqueles que irrigam um único órgão em particular). Livedo reticular, nódulos subcutâneos, isquemia renal. Tudo isso é compatível com vasculite em vasos de médio calibre! Ora, uma vasculite de vasos de médio calibre que pode dar justamente tudo o que nosso paciente tem e que em 30% das vezes está associada a uma infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBsAg+) é a POLIARTERITE NODOSA. Sabemos que há uma nítida relação causal entre hepatite B e poliarterite nodosa (provavelmente são depósitos de imunocomplexos contendo o HBsAG que induzem a inflamação na parede arterial). A poliarterite nodosa é uma vasculite ANCA negativo. Seu diagnóstico é estabelecido na prática pela identificação de elementos sindrômicos típicos, aliado à demonstração angiográfica de comprometimento renal e mesentérico. O único marcador sorológico que pode estar positivo é, como dissemos, o HBsAG, presente em cerca de 30% dos casos. Resposta certa: D.



32 COMENTÁRIO Diante de todo paciente idoso que se apresenta com quadro de cefaleia temporoparietal unilateral contínua, associada a sintomas sistêmicos como fadiga, febre de origem obscura e perda ponderal involuntária, a identificação de uma VHS muito elevada (principalmente quando > 100 mm/h) indica o diagnóstico de *arterite temporal*, ou **arterite de células gigantes**, até prova em contrário. Comemorativos como a palpação local, no couro cabeludo, de um cordão superficial edemaciado e doloroso

(correspondente à artéria temporal inflamada), bem como a presença de claudicação de mandíbula (considerada por alguns quase que “patognomônica” de arterite temporal no contexto apropriado), são dados adicionais que corroboram o diagnóstico. Vale lembrar que em cerca de 40% dos casos de arterite temporal coexiste a síndrome de **polimialgia reumática**, um quadro marcado pela presença de dor e rigidez articular proximal nos membros, afetando as cinturas escapular e/ou pélvica. Resposta certa: A.



33 COMENTÁRIO Em paciente jovem com história de úlceras orais + úlceras genitais (principalmente se “recidivantes”), temos sempre que considerar a possibilidade de síndrome ou **doença de Behçet**, uma forma extremamente rara (e grave) de vasculite sistêmica necrosante. O *envolvimento ocular* (uveíte anterior ou mesmo pan-uveíte) é outro marco distintivo desta síndrome, assim como o fenômeno de *patergia* (hiper-reatividade cutânea a qualquer traumatismo) e a *pseudofoliculite* (lesões acneiformes em face, tronco ou membros). Na doença de Behçet, vasos sanguíneos de todos os tipos (artérias, veias) e calibres (pequenos, médios ou grandes) podem

ser afetados, sendo comum a ocorrência de trombooses venosas (ex.: tromboflebitides superficiais ou profundas) e arteriais (ex.: AVC isquêmico). Logo, o paciente em tela é um forte candidato ao diagnóstico de Behçet. Contudo, é digno de nota que existe um certo problema com este enunciado! De modo geral (e isso está expressamente citado em livros de referência como o *Harrison*) as úlceras genitais da doença de Behçet, no homem, tendem a poupar a glândula e a uretra, acometendo geralmente o saco escrotal (local em que as úlceras tendem a deixar cicatriz)! Mas na hora da prova, na ausência de resposta melhor, sem dúvida marcaríamos aqui a letra D.



34 COMENTÁRIO O enunciado descreve um caso típico de doença de Kawasaki e seu respectivo tratamento medicamentoso. Vamos agora analisar as opções: as letras A, B e C estão CORRETAS. O tratamento é feito com Imunoglobulina Intravenosa (IGIV), 2 g/kg de peso em dose única, infusão contínua por 12h, que faz cair drasticamente a incidência dos aneurismas para 2-4%, e com salicilatos em doses anti-inflamatórias (100 mg/kg/dia) até o 4º dia da doença ou até três dias após desaparecer a febre. A partir daí, a dose do salicilato deve ser reduzida para 3-5 mg/kg/dia, para efeito antitrombótico, sendo mantida até normalização da VHS (6-8 semanas após início da doença). Se tiver aneurisma, manter por tempo indefinido. Alguns pacientes apresentam doença de Kawasaki refratária e não respondem à infusão inicial de IGIV ou apresentam

resposta parcial. Deve-se considerar o tratamento adicional de IGIV (2 g/kg). Se houver uma resposta fraca à segunda dose de IGIV, alguns pacientes respondem à terapia com metilprednisolona IV, 30 mg/kg/dia, por 3 dias. Opção D: INCORRETA. O ecocardiograma é obrigatório em todos os casos, devendo ser realizado no momento do diagnóstico e repetido em duas a três semanas e novamente entre seis e oito semanas se os dois anteriores forem normais, justamente por ser o período em que os aneurismas surgem com maior frequência. Opção E: CORRETA. É necessário manter alto grau de suspeição diante de lactentes menores de 6 meses com febre prolongada e critérios incompletos para a definição da doença de Kawasaki, a fim de diagnosticar precocemente a doença e evitar suas graves complicações. Resposta certa: letra D.



35 COMENTÁRIO De todas as entidades listadas, aquela que acomete preferencialmente a aorta e seus principais ramos (e que por este motivo também é comumente chamada de “síndrome do arco aórtico”) é, sem dúvida nenhuma, a *arterite de Takayasu*, uma síndrome vasculítica típica de mulheres jovens (que representam 80% a 90% dos pacientes). Como acontece com todas as demais síndromes vasculíticas primárias, sua etiopatogenia atualmente é desconhecida, ainda que diversas associações potencialmente causais te-

nham sido relatadas em diferentes estudos, em diversas partes do mundo (ex.: associação com tuberculose em pacientes do Paquistão, que já foi sugerida, mas nunca definitivamente confirmada). O acometimento da artéria pulmonar é relativamente comum (cerca de 50% dos casos submetidos à necrópsia), porém é raro que o paciente tenha sintomas relativos a este achado. Quando presentes, geralmente se manifestam por meio das queixas respiratórias citadas pelo enunciado. Resposta certa: B.



36 COMENTÁRIO A *uveíte anterior aguda* é a manifestação extra-articular mais comum da espondilite anquilosante, acometendo entre 30-40% dos pacientes em algum momento no decorrer da doença. A *escleromalácia perforante* é uma rara complicação extra-articular da AR, sendo, inclusive, clássica dessa condição. A *ceratite inters-*

ticial é um dos elementos que define a doença de Cogan, uma raríssima vasculite que acomete a aorta (aortite) em associação à presença de ceratite intersticial e disfunção vestibuloauditiva. A *conjuntivite* (junto com a uretrite e a artrite) define o quadro clínico da síndrome de Reiter (artrite reativa). Resposta certa: A.



37 COMENTÁRIO A crioglobulinemia é uma das principais complicações da hepatite C crônica, particularmente na vigência de alta carga viral. Sabemos que em resposta aos antígenos do vírus C, boa parte dos indivíduos produz crioglobulinas, isto é, anticorpos que possuem a propriedade de formar precipitados insolúveis na temperatura de 4°C, dissolvendo-se novamente na temperatura corpórea (37°C). Em geral a crioglobuline-

mia é *ASSINTOMÁTICA*, mas quando em títulos elevados pode se acompanhar de deposição de imunocomplexos contendo crioglobulinas em diversos órgãos e tecidos, particularmente os nervos periféricos (causando “mononeurite múltipla”), pele (“púrpura palpável”), rins (glomerulonefrite), articulações (artralgia/artrite). Logo, o caso em tela é totalmente compatível com esta hipótese! Resposta certa: D.



38 COMENTÁRIO Homem jovem tabagista que se apresenta com sinais e sintomas de isquemia grave nas extremidades (ex.: dor intensa e cianose em dedos) representa o protótipo clínico clássico da **tromboangeíte obliterante**, ou *doença de Buerger*. Trata-se de uma doença que acomete artérias e veias de médio e pequeno calibre, particularmente nas porções mais distais dos membros. A média de idade durante o início do quadro gira em torno de 30 anos, havendo forte preferência pelo sexo masculino (proporção homem:mulher entre 3:1 a 9:1). É notória a associação desta doença com o TABAGISMO (a tromboangeíte obliterante não ocorre em quem não fuma), sendo que a principal medida terapêutica, de comprovada eficácia, é a interrupção do hábito de fumar. Vale lembrar que o principal diagnóstico diferencial é a *aterosclerose*, uma condição igualmente

associada ao tabagismo, porém, extremamente rara em pacientes jovens. Outro ponto de interesse para a diferenciação clínica é que a aterosclerose acomete de forma predominante grandes ramos arteriais proximais (vasos de grande calibre), ao passo que, a tromboangeíte obliterante incide especificamente sobre vasos mais distais e de menor calibre. Por este motivo, no exame físico do portador de aterosclerose encontramos diminuição dos pulsos arteriais proximais (ex.: braquial, femoral, poplíteo), fato não observado no portador de tromboangeíte, que apresenta esses pulsos preservados. A ausência de pulsos podais (médio calibre) como tibial posterior e pedioso, no entanto, pode ser observada na tromboangeíte obliterante (assim como a ausência de pulso radial em pacientes com sinais isquêmicos na extremidade superior). Resposta certa: B.



39 COMENTÁRIO O ASLO não reflete o grau de inflamação sistêmica no paciente com diagnóstico de febre reumática, logo, não é útil na monitorização da atividade de doença (quem faz isso é a VHS, a PCR e as mucoproteínas) - A errada. O FAN só precisa ser dosado uma vez, também para o processo diagnóstico de LES. Após demonstração de sua positividade não é preciso redosá-lo, haja vista que seus títulos não acompanham a atividade de doença (no LES, quem faz isso é complemento e os níveis de anti-DNA dupla fita) - B errada. O anti-Sm é o autoanticorpo mais específico do LES, essencialmente confirmando o diagnóstico quando positivo (vale lembrar, contudo, que trata-se de marcador pouco sensível para o diagnóstico de LES, isto é, a maioria dos portadores dessa doença não é positiva para o anti-Sm). Assim como o FAN, uma vez positivo o anti-Sm não precisa ser dosado novamente, já que seus títulos também não refletem a atividade da doença - C errada. Enfim, sabemos que a granulomatose de Wegener (atualmente chamada de angíte com granulomatose) é uma síndrome vasculítica sistêmica que costuma cursar com “síndrome pulmão-rim”

+ acometimento de vias aéreas superiores, associada à positividade do ANCA (que mostra o padrão c-ANCA na pesquisa por imunofluorescência). O padrão c-ANCA se justifica pela presença de um autoanticorpo específico: o **antiproteinase-3**, que, nos dias de hoje, sempre deve ser dosado quando o ANCA é positivo no padrão “citoplasmático”. No entanto, existe controvérsia a respeito da utilidade da monitorização dos títulos de c-ANCA/antiproteinase-3 no acompanhamento desses pacientes, haja vista que não há relação direta consistente e 100% fidedigna entre os títulos desse autoanticorpo e o grau de atividade da doença! Alguns reumatologistas realmente optam por realizar tal monitorização, pois em POUCOS PACIENTES parece, de fato, haver a referida correlação. No entanto, na literatura encontramos a informação de que para a grande maioria dos casos os títulos de c-ANCA/anti-PR3 não possuem correlação com a atividade da doença, logo, não se deve tomar nenhuma decisão terapêutica somente com base no padrão evolutivo deste marcador. Questão que merecia ter sido anulada, mas que teve como gabarito a letra D.



40 COMENTÁRIO A amiloidose AA (aquela relacionada a quadros inflamatórios crônicos) COSTUMA se apresentar com glomerulopatia amiloide, sendo incomum a ocorrência de cardiopatia (I correta e II incorreta). A amiloidose AL (aquela associada às discrasias plasmocitárias), que também é chamada de “amiloidose primária”,

representa a principal forma de amiloidose encontrada na prática, sendo as formas hereditárias menos frequentes (III incorreta). Enfim, a probabilidade de surgir amiloidose AA numa doença inflamatória crônica (como a AR) tende a ser maior quanto pior for o controle clínico da doença. Logo, a assertiva IV está correta. Resposta correta: E.

**17 QUESTÃO**

GABARITO UNIFESP: *Arterite de Takayasu.*

GABARITO PÓS UNIFESP: *Arterite de Takayasu.*

41 COMENTÁRIO Menina jovem, queixando-se de cefaleia e vômitos há 3 dias, vem para a emergência apresentando importante hipertensão arterial. O nível pressórico aferido nos membros superiores provavelmente explica os sintomas, já que 160 x 100 mmHg, em uma menina de 14 anos, pode muito bem estar provocando um quadro de encefalopatia hipertensiva *inicial*. Outro achado chamou a atenção do médico no exame físico: diminuição dos pulsos periféricos nos membros inferiores, o que motivou uma cuidadosa ausculta abdominal, a qual revelou a presença de *sopro*, e acabou obrigando também a uma aferição da PA nos membros inferiores, que curiosamente se mostrou bastante reduzida em comparação com os membros superiores. Ora, este conjunto de sinais e sintomas sugere uma importante hipótese diagnóstica: *trata-se de uma síndrome de estenose da artéria aorta, e é muito provável que a estenose esteja localizada bem na altura da emergência das artérias renais, ou acima dela!* A estenose justifica o sopro abdominal e a diminuição de pulsos nos membros inferiores, e o fato de se localizar acima ou ao nível das renais justifica a ocorrência de um componente de hipertensão renovascular. Pois bem, frente à enorme probabilidade deste diagnóstico, bem como a sua imensa gravidade, estamos autorizados a partir di-

reto para o exame “padrão-ouro” capaz de confirmar ou afastar a existência de uma lesão aórtica: a **aortografia**. E o que a aortografia desta paciente está mostrando? Repare que existem até duas setinhas brancas apontando para a lesão: nota-se um evidente estreitamento do lúmen aórtico ao nível das artérias renais, isto é, confirmamos o diagnóstico de estenose da artéria aorta. Agora, guarde para o resto de sua vida este conceito essencial: **tal achado, em uma paciente jovem do sexo feminino, estabelece o diagnóstico de arterite de Takayasu até que se prove o contrário**. Recordando: a arterite de Takayasu consiste em uma vasculite muito mais frequente em mulheres (proporção 9:1) e de apresentação em uma faixa etária jovem (15-30 anos), acometendo preferencialmente a aorta e seus ramos. De acordo com o seu comprometimento vascular, a arterite de Takayasu pode ser classificada em 4 subtipos: Tipo I) Arco aórtico e seus ramos; Tipo II) Aorta torácica descendente e abdominal e seus ramos; Tipo III) Tipo I + Tipo II; Tipo IV) Qualquer envolvimento anterior + envolvimento da artéria pulmonar. Apesar de comumente se apresentar com sintomas constitucionais inespecíficos (febre baixa, perda de peso, mialgias), em alguns casos a doença abre com quadro relacionado ao sítio vascular acometido. Logo, resposta certa: Takayasu.



42 COMENTÁRIO A maioria dos casos de envolvimento do tubo digestivo por amiloidose acontece na forma AA dessa doença (em geral, em um contexto de artrite reumatoide de longa duração). Lembre-se de que

a amiloidose gastrointestinal costuma se expressar como uma das quatro síndromes a seguir. Quem “tradicionalmente” cursa com *aftas orais recorrentes* é uma síndrome vasculítica: a **doença de Behçet**. Resposta certa: A.

AS QUATRO PRINCIPAIS FORMAS DE AMILOIDOSE GASTROINTESTINAL

Hemorragia	Friabilidade da mucosa + ulcerações difusas, causados pela infiltração amiloide vascular (angiopatia amiloide).
Dismotilidade	Diversas síndromes de Estase : Esôfago - disfagia; Estômago - gastroparesia; Intestino Delgado - hiperproliferação bacteriana (diarreia e má absorção); Intestino Grosso - pseudo-obstrução.
Má absorção	Infiltração da mucosa por amiloide reduzindo a absorção. Já vimos que existe a possibilidade de supercrescimento bacteriano associado à estase do delgado. Veremos no bloco de Gastro que esta é uma importante causa da síndrome disabsortiva.
Enteropatia perdedora de proteína	Às vezes o paciente também tem proteinúria, e a concomitância destes dois processos resulta em profunda hipoalbuminemia e edema.



43 COMENTÁRIO Diante de um homem idoso (principalmente se for branco), apresentando um quadro clínico de “síndrome pulmão-rim”, sendo que o acometimento pulmonar é marcado pela presença de múltiplas cavitações parenquimatosas bilaterais, a principal hipótese diagnóstica é de *granulomatose de Wegener*, uma vasculite necrosan-

te sistêmica associada à positividade do ANCA (padrão “c-ANCA”, com antiproteinase-3 positivo). Por se tratar de uma grave síndrome vasculítica, a GW deve ser abordada com dupla imunossupressão, lançando mão da pulsoterapia com glicocorticoide (no caso, metilprednisolona IV em altas doses) em associação à ciclofosfamida. Resposta certa: A.



44 COMENTÁRIO Temos aqui uma paciente idosa com história de artrite reumatoide (uma condição inflamatória crônica) que apresenta 4 interessantes achados clínicos aparentemente inexplicados e desconexos: (1) insuficiência cardíaca congestiva de padrão “diastólico” (dispneia progressiva aos esforços, com ortopneia e DPN, e ecocardiograma mostrando espessamento miocárdico difuso das paredes do VE); (2) hepatoesplenomegalia, (3) insuficiência renal e (4) sinais de neuropatia periférica (parestesias e hipoestesia distal simétrica). Que (rara) doença sistêmica se manifesta classicamente dessa forma, combinando os quatro achados citados

num quadro arrastado e sem uma causa aparente, em associação a um processo inflamatório crônico de base? É a famosa amiloidose, que pode ser diagnosticada por meio da demonstração de depósitos amiloides (VERMELHO-CONGO POSITIVO) em exames pouco invasivos como a biópsia de mucosa retal ou de gordura abdominal. Lembre-se de que processos inflamatórios crônicos podem levar à geração de proteína amiloidogênicas no plasma (ex.: amiloide A), que se depositam em múltiplos tecidos na forma de folhas betapregueadas acarretando infiltração tecidual e disfunção orgânica progressiva. Resposta certa: E.



45 COMENTÁRIO A granulomatose de Wegener é uma vasculite ANCA positivo que provoca uma glomerulonefrite pauci-imune, isto é, com pouco ou nenhum imu-

nocomplexo. O complemento, por conseguinte, é normal nesses pacientes. As demais associações estão corretas. Resposta certa: D.



46 COMENTÁRIO Algumas síndromes vasculíticas podem estar associadas a certos tipos específicos de infecção. Por exemplo: sabe-se que até 30% dos portadores de *poliarterite nodosa* apresentam HBsAG positivo, geralmente num contexto de elevadas taxas de replicação do vírus da hepatite B. O mecanismo desta associação é o seguinte: o corpo produz anticorpos contra os antígenos virais circulantes, o que acaba levando à formação de complexos antígeno-anticorpo que se depositam na parede vascular (dos vasos de médio calibre) acarretando inflamação. A hepatite C, por outro lado, se associa à produção

de crioglobulinas em 5-15% dos pacientes. Sabemos que existem 3 tipos de crioglobulinemia, e aquela associada à hepatite C crônica é a tipo II (crioglobulinemia “mista”: presença de IgM com atividade de fator reumatoide IgG policlonal). Alguns portadores de crioglobulinemia desenvolvem *vasculite crioglobulinêmica*, principalmente em se tratando da crioglobulinemia tipo II. Logo, diante do diagnóstico de crioglobulinemia/vasculite crioglobulinêmica, hoje em dia, é considerado MANDATÓRIA a pesquisa de infecção pelo HCV. A taxa de positividade nos portadores de vasculite beira os 95%. Resposta certa: A.



47 COMENTÁRIO Um estudo demonstrou que cerca de 38% dos portadores crônicos do vírus C apresentam pelo menos 1 manifestação extra-hepática associada a esta doença. As manifestações mais comuns são: artralgia, neuropatia periférica sensitiva e púrpura cutânea, to-

das em geral aparecendo no contexto da crioglobulinemia mista. Apenas uma fração desse montante desenvolve franca vasculite crioglobulinêmica, com múltiplos acometimentos orgânicos concomitantes. De qualquer forma, resposta certa: D.



48 COMENTÁRIO Estamos diante de uma paciente com sinais clínicos sugestivos de uma doença sistêmica infiltrativa difusa: há claros indícios de comprometimento de nervos periféricos (inclusive com a clássica *síndrome do túnel do carpo*, relacionada à compressão do nervo mediano quando de sua passagem sob o ligamento anterior do punho), espessamento de múltiplas sinóvias, macroglossia e disfunção renal. Observa-se, também, o clássico “sinal do guaxinim”, isto é, equimose periorbitária bilateral. Ora, que doença se associa a todos esses comemorativos? É a raríssima **amiloidose**, uma condição causada pela formação de depósitos de substância amiloide em diversos tecidos, culminando em disfunção multiorgânica. A forma mais comum de amiloidose no mundo como um todo é a amiloidose AA, associada à presença de uma doença inflamatória subjacente, geralmente alguma infecção crônica (ex.: osteomielite, tuberculose etc). Em países ricos, bem como em pacientes sem história de inflamação crônica

prévia (particularmente idosos), a forma mais frequente de amiloidose passa a ser a AL, associada à hiperprodução de cadeias leves de imunoglobulina. Em geral, esses pacientes possuem alguma discrasia plasmocitária subjacente, eventualmente o *mieloma múltiplo*. Não dá pra pensar em artrite reumatoide porque o FR está negativo. Não dá pra pensar em hipotireoidismo, pois tal endocrinopatia não justifica a disfunção renal e o sinal do guaxinim. Na acromegalia, esperaríamos crescimento das extremidades. No LES, haveria aumento de parâmetros inflamatórios, bem como outros sinais como o *rash* malar (sem contar que a paciente está fora da faixa etária típica dessa doença). O diagnóstico de amiloidose poderá ser confirmado com uma biópsia do subcutâneo da parede abdominal, ou uma biópsia retal. A coloração com o vermelho-congo evidencia os depósitos amiloides, que patognomonicamente apresentam uma *birrefringência verde* quando analisados por microscopia de luz polarizada. Resposta certa: E.



49 COMENTÁRIO A questão descreve uma doença que acomete múltiplos órgãos e tecidos, o que nos remete à possibilidade de uma síndrome vasculítica, mas também a outra condição autoimune clássica, o **lúpus eritematoso sistêmico**. Perceba que, além de sinais e sintomas gerais compatíveis com um processo inflamatório sistêmico (ex.: febre prolongada, perda ponderal involuntária), existe **lesão articular** (artrite, com dor e aumento de volume sinovial), **lesão cutânea** (púrpura, ou *rash* petequial, em membros inferiores), **lesão renal** (azotemia, sedimento urinário “nefrítico”), **lesão hematológica** (anemia, plaquetopenia) e, por assim dizer, “**lesão sorológica**” (FAN positivo, hipocomplementemia). A história prévia de cardiopatia reumática (que inclusive motivou uma troca de valva mitral no passado) poderia explicar o desdobramento da segunda bulha no foco mitral: o “desdobramento” da segunda bulha cardíaca se refere à percepção do componente P2 separado do componente A2. Lembre-se que o componente P2 de pessoas saudáveis é sempre de *baixa intensidade*, não sendo audível em outros pontos do precórdio que não o “foco pulmonar”. Se auscultamos o componente P2 no foco mitral (e é isso que o enunciado quer dizer com “desdobramento audível em foco mitral”), podemos afirmar que a paciente é portadora de *hiperfonese de P2*, um achado condizente com o diagnóstico de hipertensão de artéria pulmonar (uma das complicações da cardiopatia mitral reumática). Pois bem, para um diagnóstico de LES teríamos aqui 3 critérios formais segundo os tradicionais critérios de classificação do ACR de 1987 (artrite, FAN positivo e plaquetopenia, o que permite taxar o quadro como “LES provável”). *Rash*

petequial não configura um “critério dermatológico” clássico segundo tal sistema, e o “critério renal” nele preconizado consiste em proteinúria > 500 mg/dia, ou > 3+/4+, ou presença de cilindros celulares no EAS. Seja como for, o LES é uma possibilidade que não pode ser descartada. Falando agora de síndromes vasculíticas, qual seria a vasculite primária que mais se assemelha ao quadro clínico descrito? Não seria a **vasculite crioglobulinêmica**? Lembre-se de que esta condição é marcada por uma combinação de: (1) vasculite cutânea leucocitoclástica (que comumente se manifesta com *púrpura palpável* em membros inferiores); (2) poliartralgia/poliartrite e (3) glomerulonefrite membranoproliferativa (com hematúria, proteinúria, HAS, edema e consumo de complemento). Sabe-se que o tipo mais frequente de crioglobulinemia é a crioglobulinemia mista essencial (tipo II), uma condição em que mais de 95% de seus portadores possuem uma infecção crônica pelo vírus da hepatite C. Por este motivo, diante de um quadro sugestivo de vasculite crioglobulinêmica, é mandatório pesquisar a presença do HCV! Inclusive, os casos com sorologia negativa devem ser confirmados com dosagem do HCV-RNA no plasma (ou seja, esta paciente ainda pode ser portadora do vírus C, tendo o HCV-RNA positivo e sorologia anti-HCV falso-negativo). Eis então as duas principais hipóteses diagnósticas: LES e crioglobulinemia mista essencial. Vale lembrar que a segunda hipótese poderia explicar o achado de esplenomegalia: esta paciente já pode ter cirrose com hipertensão porta pelo vírus C, o que explicaria o aumento do baço. Obs.: a banca não liberou gabarito oficial. Este comentário representa o gabarito MEDGRUPO.



50 COMENTÁRIO A síndrome de *polimialgia reumática* (sinovite nas grandes articulações das cinturas escapular e pélvica) é um comemorativo clássico da arterite de células gigantes (também chamada de arterite

temporal - a vasculite primária mais comum dos pacientes idosos). Estima-se que cerca de 40-50% dos portadores de arterite temporal também apresente polimialgia reumática. Resposta certa: B.



51 COMENTÁRIO Vamos de baixo para cima. Artralgias, mialgias e artrite são manifestações comuns na vasculite de Churg-Strauss, com frequência variável conforme a fonte de referência (E certa). O envolvimento renal, apesar de possível no Churg-Strauss, é pouco frequente, quando comparado com outras vasculites sistêmicas necrosantes (D certa). Essencialmente, o que caracteriza esta rara síndrome vasculítica é combinação

de asma grave, eosinofilia intensa (tanto no sangue quanto nos tecidos) e inflamação/necrose da parede dos vasos (envolvendo, por exemplo, vasos cutâneos), além de comemorativos inflamatórios sistêmicos como febre e perda ponderal. A vasculite dos *vasa nervorum* justifica o achado de mononeurite múltipla, típico do Churg-Strauss, porém não se espera insuficiência hepática por vasculite nessa doença - B e C certas, A errada. Resposta: A.



52 COMENTÁRIO Nosso paciente apresenta critérios para o diagnóstico de **doença de Kawasaki** (são necessários pelo menos 5 dos 6 critérios). A mais temível complicação dessa doença é a vasculite coronariana, que pode cursar com dilatação aneurismática de uma artéria

coronária (que pode levar ao IAM, por trombose intraluminal ou por ruptura do vaso). O tratamento da DK visa evitar o surgimento de tal complicação com a administração de imunoglobulina humana intravenosa (2 g/kg de peso, dose única, infusão em 12h). Resposta certa: E.

MANIFESTAÇÕES	FREQUÊNCIA	CARACTERÍSTICAS E OBSERVAÇÕES
Febre	95% a 99%	Remitente, contínua, de 38 a 40°C, por mais de 5 dias.
Congestão Ocular	88%	Basicamente hiperemia sem exsudato, bilateral.
Alterações da Cavidade Oral	90%	Lábios hiperemiados, ressecados, com fissuras e descamando; língua em framboesa; hiperemia faríngea.
Exantema Polimorfo	92%	Atenção: a presença de vesículas ou bolhas torna o diagnóstico de DK improvável.
Alterações nas Extremidades	88% a 94%	Eritema palmar e plantar e/ou edema de mãos ou pés, que evoluem para descamação periungueal.
Linfadenopatia Cervical Aguda Não Supurativa	50% a 75%	Adenomegalia firme, não flutuante, dolorosa, com diâmetros entre 1,5 a 7 cm.



53 COMENTÁRIO Em um quadro de cefaleia crônica em paciente com mais de 50 anos de idade, a presença de **dor desencadeada pela mastigação** (em uma espécie de “angina mastigatória”) é achado altamente específico para o diagnóstico de ARTERITE TEMPORAL, a principal síndrome vasculítica do adulto. Completam o quebra-cabeça diagnóstico a coexistência de: (1) sinais e sintomas da *polimialgia reumática* (uma síndrome autoimune que, apesar de ser independente, costuma ser encontrada em até 40% dos portadores de arterite temporal, com sua

típica dor e rigidez ao nível do pescoço e das cinturas escapular e pélvica), (2) VHS aumentado. A RM de crânio não apresenta alterações, pois trata-se de uma condição restrita aos ramos extracranianos da carótida, com destaque para a própria artéria temporal. O tratamento de escolha é a corticoterapia, que em geral produz uma resposta DRAMÁTICA no quadro clínico (tanto em relação à melhora da dor quanto à queda dos parâmetros inflamatórios – a VHS normaliza dentro de poucos dias). Resposta certa: B.



54 COMENTÁRIO A *Púrpura de Henoch-Schönlein* (PHS) se caracteriza por uma tétrede: (1) *rash* petequial, (2) dor abdominal, (3) artralgia/artrite, (4) glomerulonefrite. Não é esperado acometimento pulmonar (A errada). A *doença de Berger* (nefropatia por IgA) é considerada uma forma “restrita aos rins” da PHS, quer dizer, por definição, não há envolvimento pulmonar direto (B errada). A síndrome de Alport (“nefrite hereditária”) é caracterizada

por alterações glomerulares, oculares e surdez neurosensorial - pulmões “livres” de novo (C errada). Agora, síndrome de *Goodpasture* e granulomatose de Wegener são duas clássicas condições associadas à “síndrome pulmão-rim” (GNRP + alveolite hemorrágica). O LES pode acometer qualquer órgão e tecido do corpo, e geralmente acomete, de alguma forma, os pulmões (ex.: pneumonite). Resposta certa: D.



55 COMENTÁRIO A cetoacidose diabética (uma das “crises diabéticas”, junto com o coma hiperosmolar não cetótico) costuma cursar com uma dor abdominal intensa que simula um quadro de abdome agudo. Eventualmente um paciente com este diagnóstico acaba sendo inadvertidamente submetido a uma *laparotomia branca*. A doença de Buerger (tromboangeíte obliterante) é uma síndrome vasculítica que afeta as extremidades dos membros, evoluindo com necrose dos dedos e necessidade de amputações sucessivas. Não se espera acometimento abdominal nesta condição. Na síndrome urêmica às vezes surge intensa dor abdominal, relacionada à ocorrência de neuropatia autonômica intestinal. Assim como no exemplo

da CAD, alguns pacientes podem ser inadvertidamente submetidos a uma laparotomia branca. A febre familiar do mediterrâneo é outra causa clássica de pseudoabdome agudo! Nesta condição ocorre inflamação espontânea do peritônio, de causa genética (novamente, sem indicação de tratamento cirúrgico). Enfim, numa “discrasia sanguínea” (ex.: uma trombofilia) o abdome agudo tem grande probabilidade de representar uma catástrofe abdominal, geralmente um *infarto* do intestino! Tais casos têm total indicação cirúrgica, pois se houver infarto do tubo digestivo é necessário ressecar o segmento infartado, pois de outro modo a situação se torna incompatível com a vida. Resposta certa: E. A banca deu como gabarito a letra B.



56 COMENTÁRIO De acordo com a classificação de *Chapel Hill* para as vasculites – 1994 (modificada em 2012) –, as duas únicas vasculites que acometem predominantemente grandes vasos são a arterite de células gigantes (arterite temporal) e arterite de Takayasu. A primeira afeta predominantemente os ramos extracranianos da carótida (como a

artéria temporal), enquanto a segunda acomete a artéria aorta e seus principais ramos (carótidas, subclávias, mesentéricas, renais, femorais). A poliarterite nodosa e doença de Kawasaki são vasculites de médios vasos (A e B incorretas), enquanto a síndrome de Churg-Strauss afeta sobretudo pequenos vasos (D incorreta). Resposta: letra C.



57 COMENTÁRIO O *sinal do guaxinim* (púrpura ou equimose periorbital bilateral) deve nos fazer pensar em três etiologias principais: (1) fratura de base de crânio - o que é improvável na ausência de história de TCE grave, (2) trauma facial direto - o que é improvável na ausência de história de socos na cara, (3) amiloidose. A coexistência de uma queixa compatível com insuficiência cardíaca (dispneia progressiva aos esforços), na vigência do curioso achado de dissociação “massa-voltagem” nos exames eco e eletrocardiográfico, aponta para o diagnóstico da etiologia menos provável para o sinal do guaxinim: a amiloidose! Sabemos que o coração pode

ser afetado na amiloidose, especialmente na amiloidose AL (também chamada de “amiloidose primária”). Ocorre infiltração do interstício miocárdico por depósitos de substância amiloide, fazendo aumentar a espessura da parede cardíaca. De maneira progressiva, este material isola eletricamente o coração, reduzindo a amplitude dos complexos QRS no ECG de superfície (o que explica a dissociação massa-voltagem). A IC é decorrente do efeito *restritivo*: passa a haver aumento nas pressões de enchimento, por disfunção inicialmente diastólica, e posteriormente sistólica. Enfim, podemos marcar com segurança a letra C.



58 COMENTÁRIO A ausência de exposição ao tabaco basicamente afasta a possibilidade de doença de Buerger. A demonstração de normalidade na aorta e seus principais ramos afasta a possibilidade de Takayasu. E a faixa etária do paciente (< 50 anos) aliado ao fato de que seu VHS está normal, afastam a possibilidade de arterite de células gigantes. O que este paciente apresenta, de fato, são lesões vasculares obstrutivas restritas aos membros superiores em suas

arcadas mais distais (antebraço), alteração compatível com lesão vascular direta devido à injeção intravenosa de drogas ilícitas como a cocaína. Tais pacientes podem injetar a droga inadvertidamente em vasos arteriais, e os contaminantes da mistura (muitas vezes material particulado, como talco, mármore e/ou granito) podem ser responsabilizados por este tipo de lesão. Questão bacana, para raciocinarmos um pouco, cuja melhor resposta é a letra D.



59 COMENTÁRIO O clássico quadro de *rash purpúrico* (petequial) em membros inferiores e nádegas, associado à artrite, nos remete - num paciente pediátrico - à hipótese diagnóstica daquela que é a principal *síndrome vasculítica* primária da infância: a *Púrpura de Henoch-Schönlein* (PHS), atualmente chamada de **vasculite por IgA**. Sabemos que esta doença, em sua forma completa, é caracterizada por uma tétrede: (1) *rash* petequial, (2) artrite, (3) dor abdominal e (4) glomerulonefrite. Todas as lesões são causadas pela deposição de imunocomplexos contendo IgA, inclusive a renal, onde tais complexos se depositam no mesângio (lembrando que por este motivo alguns autores consideram a PHS uma forma “sistêmica”

da doença de Berger). De todas as manifestações descritas, aquela que eventualmente PODE deixar sequelas em longo prazo, causando morbimortalidade tardia, é a lesão RENAL: pacientes que fazem glomerulonefrites mais graves no surto inicial podem evoluir com perda irreversível de grande quantidade de néfrons. Nesta situação, mesmo que a PHS seja autolimitada, pode ocorrer o fenômeno de “sobrecarga dos néfrons remanescentes”, que culmina em GESF secundária progressiva, levando o paciente à doença renal em fase terminal após alguns anos. Preste muita atenção nesse conceito, pois trata-se de questão RECORRENTE (todo ano cai) em provas de residência médica. Resposta certa: A.



60 COMENTÁRIO Além da presença de vasculite (inflamação na parede dos vasos sanguíneos), outros achados histopatológicos que caracterizam a biópsia pulmonar de pacientes com vasculite de Churg-Strauss são: *formação*

de granulomas e infiltração por eosinófilos extravasculares. Logo, em um paciente com diagnóstico de asma (broncoespasmo recorrente), a presença de tais achados é totalmente compatível com o referido diagnóstico. Resposta certa: A.



61 COMENTÁRIO A amiloidose secundária (amiloidose AA) é uma desordem caracterizada pela deposição de fibrilas compostas por fragmentos da proteína amiloide A, um reagente de fase aguda. Tal entidade pode aparecer como complicação de várias condições inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide, doença inflamatória

intestinal, infecções crônicas (hanseníase, tuberculose), síndromes febris periódicas familiares (febre familiar do Mediterrâneo) e certas neoplasias. Dentre as manifestações clínicas listadas, todas podem ser observadas na amiloidose AA, exceto a macroglossia que é EXCLUSIVA da amiloidose AL (amiloidose primária). Resposta certa: D.



62 COMENTÁRIO Relembre os critérios diagnósticos da doença de Kawasaki. Resposta certa: D.

MANIFESTAÇÕES	FREQUÊNCIA	CARACTERÍSTICAS E OBSERVAÇÕES
Febre	95% a 99%	Remitente, contínua, de 38 a 40°C, por mais de 5 dias.
Congestão Ocular	88%	Basicamente hiperemia sem exsudato, bilateral.
Alterações da Cavidade Oral	90%	Lábios hiperemiados, ressecados, com fissuras e descamando; língua em framboesa; hiperemia faríngea.
Exantema Polimorfo	92%	Atenção: a presença de vesículas ou bolhas torna o diagnóstico de DK improvável.
Alterações nas Extremidades	88% a 94%	Eritema palmar e plantar e/ou edema de mãos ou pés, que evoluem para descamação periungueal.
Linfadenopatia Cervical aguda não supurativa	50% a 75%	Adenomegalia firme, não flutuante, dolorosa, com diâmetros entre 1,5 a 7 cm.



63 COMENTÁRIO Homem jovem, tabagista, com queixa de claudicação isquêmica de membros inferiores e *fenômeno de Raynaud* nas mãos, apresentando história compatível com episódios de *tromboflebite superficial* não tem outra hipótese diagnóstica que não a **doença de Buerger**, ou **tromboangeíte obliterante**. Na avaliação

de tal hipótese é mandatório realizar arteriografia, de modo a demonstrar ausência de acometimento arterial proximal (o que seria compatível com a hipótese de aterosclerose), além das típicas estenoses segmentares longas distais e formação de intensa circulação colateral. Resposta certa: A.



64 COMENTÁRIO Takayasu, Wegener e Churg-Strauss são vasculites caracterizadas pela presença de inflamação *granulomatosa* na parede dos vasos. PAN clássica é uma vasculite (não granulomatosa) que predomina em vasos de médio calibre. Lesão renal precoce

é marcador de gravidade e mau prognóstico em qualquer vasculite. Vasculites ANCA-positivo costumam cursar com a “síndrome pulmão-rim”, sendo a pele raramente acometida (ex.: nódulos e/ou úlceras cutâneas). Resposta certa: A.



65 COMENTÁRIO A descrição contida no enunciado nos sugere como primeira hipótese o diagnóstico de uma síndrome vasculítica especial: a **vasculite crioglobulinêmica**. Chamamos esta condição de “especial” pelo fato da mesma estar intimamente relacionada à presença de hepatite C crônica (> 90% dos casos). Veja só: a púrpura em membros inferiores poderia ser explicada, se este diagnóstico estiver correto, por uma vasculite cutânea leucocitoclástica. A fraqueza seria explicada pela ocorrência de neuropatia periférica, e a artralgia, de forma análoga, refletiria a presença de artrite. Essas são justamente as 3 principais manifestações clínicas da vasculite crioglobulinêmica. Fortalecendo nossa hipótese, a paciente tem forte possibilidade de ser portadora de hepatite C (já que ela foi “hemotransfundida” antes da introdução da sorologia para hepatite C na rotina de avaliação do sangue doado, o que ocorreu em 1990, isto é, há menos de 25 anos, considerando a data de realização deste concurso). Cerca de 10% a 30% dos portadores de

vasculite crioglobulinêmica desenvolvem glomerulonefrite aguda, sendo que em uma fração desses casos o quadro cursa como GNRP (*Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva*, com risco de evolução para rins em estado terminal dentro de dias ou semanas). Vale ressaltar que, em geral, a vasculite crioglobulinêmica tem comportamento de leve a moderado, não colocando a vida do paciente sob risco imediato. Nestes casos, o tratamento costuma ser prioritariamente voltado contra a causa básica da doença, isto é, contra a hepatite C crônica (ex.: IFN-alfa + ribavirina). Porém, quando a vasculite crioglobulinêmica é GRAVE (ex.: GNRP associada, comprometimento do SNC e/ou do coração), o tratamento imunossupressor agressivo costuma ser associado ao tratamento antiviral. Tal estratégia se baseia no uso de glicocorticoides com ou sem um agente citotóxico (ex.: ciclofosfamida e rituximabe), podendo se associar à plasmaférese. Questão difícil e muito específica. Resposta certa: B.



66 COMENTÁRIO A *púrpura de Henoch-Schönlein* é a vasculite mais comum da INFÂNCIA, sendo rara em pessoas com mais de 20 anos de idade! Em geral, apa-

rece de forma “primária”, isto é, não associada a uma doença do colágeno subjacente ou neoplasias (C errada). As demais assertivas estão certas. Resposta certa: C.



67 COMENTÁRIO O *rash* petequial (manchas eritemato-vinhosas) distribuído em regiões dependentes de gravidade (membros inferiores e nádegas) é uma alteração que, na criança, sempre tem que nos fazer pensar na possibilidade de *púrpura de Henoch-Schönlein*, uma clássica vasculite sistêmica que atualmente vem sendo chamada de **vasculite por IgA** (pois em sua fisiopatologia observa-se a presença de depósitos de imunocomplexos contendo IgA na parede dos vasos, além de aumento da IgA sérica em cerca de metade dos pacientes). A vasculite por IgA é caracterizada por uma tétrede: (1) *rash* petequial em membros inferiores e nádegas (presente em virtualmente 100% dos pacientes), (2) artralgia/artrite, (3) dor abdominal, podendo haver sangramento digestivo (vasculite intestinal), (4) acometimento renal, relacionado à presença de depósitos de IgA no mesângio dos glomérulos (podendo ou não cursar com síndrome nefrítica e/ou nefrótica). A vasculite por IgA

geralmente é precedida por algum insulto antigênico nas 2-4 semanas antecedentes ao seu início, como IVAS ou vacinação. Tal qual outras vasculites sistêmicas, além dos sinais e sintomas relacionados ao acometimento de um ou mais órgãos específicos pelas lesões vasculares (no caso, a tétrede clinicolaboratorial descrita), observa-se também a presença de manifestações sistêmicas como febre, fadiga, fraqueza e aumento dos marcadores de fase aguda (VHS, proteína C-reativa). O aumento de ASLO (> 250-300 unidades) pode ser observado, já que algumas vezes o desencadeante do quadro é uma IVAS por *Streptococcus pyogenes* (e não por um vírus respiratório). Contudo, o conjunto de elementos sindrômicos permite a pronta diferenciação entre GNPE (Glomerulonefrite Pós-Estreptocócica, condição marcada pela ocorrência de síndrome nefrítica isolada) e vasculite por IgA (presença da tétrede clínica descrita). Resposta certa: D.



68 COMENTÁRIO A *polimialgia reumática* é caracterizada por dor e rigidez do pescoço e das cinturas escapular e pélvica, frequentemente associada a sintomas constitucionais e achados laboratoriais semelhantes à arterite temporal – febre, fadiga, perda ponderal, anemia de doença crônica e aumento da VHS. Assim como ocorre na arterite temporal, doença frequentemente associada, a condição acomete predominantemente indivíduos com mais de 60 anos de idade e a resposta à corticoterapia é

dramática. A principal diferença é que na arterite temporal existe cefaleia, alterações visuais (pelo envolvimento da artéria central da retina) e eventualmente a artéria doente está dolorosa e aumentada (com nodulações palpáveis). Vamos lembrar que, enquanto na arterite temporal a dose do corticoide é mais alta, às vezes chegando a 1 mg/kg/dia de prednisona, na polimialgia reumática raramente necessitamos de mais que 20 mg de prednisona. Resposta certa: C.



69 COMENTÁRIO Temos aqui dois curiosos sinais clínicos que, de maneira isolada, são relativamente inespecíficos, mas em conjunto sugerem fortemente o diagnóstico de **amiloiose**: a macroglossia (língua infiltrada e com tamanho aumentado) e o sinal do Guaxinim (equimoses periorbitárias). Ambos são clássicos da forma AL (primária) de amiloiose. Corroboram ainda esta hipótese diagnóstica a presença de disfunção renal (geralmente com proteinúria

nefrótica e rins de tamanho aumentado) e um quadro de polineuropatia periférica. O aumento dos ombros (“ombro do jogador de futebol americano” ou *pseudo-hipertrofia muscular*) é outra característica sugestiva do diagnóstico. Poderemos confirmar nossas suspeitas realizando biópsia da gordura abdominal ou do reto, pesquisando a presença de depósitos amiloides através da coloração do material com o corante vermelho-congo. Resposta certa: E.



70 COMENTÁRIO O quadro clínico de uma doença inflamatória sistêmica que acomete ao mesmo tempo diversos órgãos e tecidos constitui o protótipo básico de uma síndrome vasculítica, que precisa ser melhor investigado para se chegar a um diagnóstico específico. Bem, podemos afastar a PHS por ser esta condição primariamente detectada em crianças, não sendo esperado o seu início após a idade de 20 anos. Podemos também afastar vasculite reumatoide por outro simples motivo: a paciente não tem artrite reumatoide (não há sinovite no exame clínico), logo, ela não poderia evoluir com uma complicação de uma doença que não existe. A ausência de asma ou rinite com pólipos descarta a possibilidade de Churg-Strauss, e a ausência de comprometimento cavitário no parênquima pulmonar (bem como a ausência de lesões rinossinusoi-

dais destrutivas, ou lesões renais glomerulares graves, como a síndrome pulmão-rim) descartam Wegener, até porque, nesta última vasculite, é esperada a positividade do c-ANCA (padrão citoplasmático de reatividade na pesquisa de ANCA). Sobra então a opção de vasculite crioglobulinêmica, que realmente é uma hipótese aqui: sabemos que este quadro geralmente é uma complicação da hepatite C crônica, condição que poderia explicar as alterações observadas no hepatograma desta paciente! Além disso, os principais órgãos-alvo da vasculite crioglobulinêmica são justamente a pele e os nervos periféricos, podendo ocorrer lesão mais ou menos discreta da sinóvia (ex.: artralgia sem artrite). O FR positivo faz parte do quadro de crioglobulinemia mista tipo II (IgM com atividade de FR positivo + hipergamaglobulinemia policlonal). Resposta certa: C.



71 COMENTÁRIO Esta condição é muito frequente nos concursos de residência e você deve ser capaz de reconhecê-la prontamente. Nossa criança apresenta um quadro bem sugestivo de doença de Kawasaki! O diagnóstico da forma clássica é estabelecido pela presença de febre alta, com 5 dias ou mais de duração, além de quatro de cinco possíveis critérios: hiperemia conjuntival bilateral sem exsudato, alterações na cavidade oral, adenomegalia cervical (> 1,5 cm), exantema polimorfo e alterações nas extremidades (eritema e edema na fase aguda, descamação na fase subaguda). Ainda que a pa-

ciente não tenha apresentado adenomegalia com mais de 1,5 cm de diâmetro, e nem alterações nas extremidades, é possível que seja estabelecido o diagnóstico da forma atípica da doença. Para tal, lançamos mão da realização de exames complementares. Por este motivo, inclusive, a banca indicou que será “continuada a investigação diagnóstica”. O tratamento da doença de Kawasaki tem como principal objetivo reduzir a incidência dos aneurismas coronarianos. Para tanto, utiliza-se imunoglobulina humana intravenosa em altas doses, associada ao Ácido Acetilsalicílico (AAS). Resposta: letra C.



72 COMENTÁRIO Na doença de Kawasaki, o envolvimento cardíaco é a manifestação mais importante. Na fase aguda, pode-se observar miocardite, caracterizada por taquicardia desproporcional à febre e alteração da contratilidade cardíaca no ecocardiograma. O endocárdio e o pericárdio também podem estar acometidos, havendo

regurgitação valvar e derrame pericárdico. Na fase subaguda da doença, pode haver formação de aneurismas coronários, que se forem de tamanho considerável, como os gigantes, apresentam risco de ruptura, trombose e estenose, o que leva ao IAM e à morte cardíaca súbita. Resposta certa: E.



73 COMENTÁRIO Isso acontece quando o diagnóstico de *arterite temporal* não é feito de maneira oportuna. Sabemos que a arterite temporal (também chamada de *arterite de células gigantes*) é a síndrome vasculítica primária mais comum do paciente adulto, incidindo essencialmente em idosos. Ela se caracteriza pelo acometimento preferencial dos ramos extra-cranianos da carótida, como a artéria temporal, o que justifica sua queixa mais prevalente: cefaleia crônica, geralmente temporoparietal (às vezes também frontal), o que costuma vir acompanhado de febre, mal-estar geral, fadiga, perda involuntária de peso e aumento exagerado da VHS (acima de 100 mm na primeira hora). Também é clássica a queixa de “claudicação da mandíbula”, isto é, dor facial que se exacerba com a mastigação. Em cerca de 40% dos casos a arterite temporal se acompanha de *polimialgia reumática*, uma síndrome reumatológica independente caracterizada pelo

surgimento espontâneo de sinovite nas grandes articulações centrais dos membros (ombros e quadris). Lembre-se de que, como se tratam de articulações profundas e de difícil avaliação clínica, tanto o médico quanto o paciente podem acabar atribuindo a dor nas cinturas escapular e pélvica a um processo localizado na *musculatura* dessas regiões, o que explica a clássica denominação equivocada de “polimialgia”. Seja como for, a mais temível complicação da arterite temporal avançada é o acometimento da artéria central da retina, o que pode levar ao infarto isquêmico dessa estrutura e *amaurose* (cegueira neurológica) irreversível. O tratamento da arterite temporal complicada por comprometimento oftalmológico é feito com corticoterapia em altas doses, de preferência a pulso-terapia de metilprednisolona (1 g/dia por 3 dias), seguido de prednisona oral 60-80 mg/dia e desmame progressivo. Resposta certa: C.



74 COMENTÁRIO Quadro sugestivo de granulomatose de Wegener, vasculite necrosante granulomatosa, que acomete pacientes com idade média de 40 anos. As artérias acometidas são as de médio e pequeno calibre, além de microvasos. O quadro é marcado por acometimento do trato respiratório superior em 95% dos casos, com sinusite, rinite, otite média, úlceras nasais com epistaxe, perfurações do septo e palato. O envolvimento pulmonar ocorre em até 90% dos pacientes com tosse, hemoptise e dor pleurítica. As manifestações radiológicas

pulmonares mais frequentes são infiltrados e nódulos que podem cavitare. Em até 85% dos pacientes, há envolvimento renal com glomerulonefrite podendo evoluir para doença rapidamente progressiva. O envolvimento ocular pode ocorrer em 28 a 58% dos casos, com episclerite e pseudotumor retro-orbitário causando exoftalmia dolorosa. Encontramos c-ANCA positivo em 70 a 97% dos casos e a biópsia é evidenciada vasculite granulomatosa. O tratamento é realizado com prednisona mais ciclofosfamida. Resposta: B.



75 COMENTÁRIO Temos aqui um quadro clássico de **púrpura de Henoch-Schönlein**: paciente pediátrico com púrpura palpável em membros inferiores e nádegas, ausência de plaquetopenia (pelo contrário, existe até trombocitose), acompanhado por febre, dor abdominal e artrite, e que foi precedido por uma infecção provavelmente viral de vias aéreas superiores. Sabemos que a “púrpura palpável” (petéquias superficiais e elevadas, perceptíveis ao toque) é um indício clínico de vasculite cutânea, logo, “vasculite palpável” é uma opção aceitável para o que a questão está

pedindo. Sabemos também que na PHS, comumente, há vasculite da mucosa intestinal, o que pode complicar com hemorragia intestinal ou mesmo invaginação (chamada por alguns de “intussuscepção”). O mecanismo desta última complicação é o seguinte: a vasculite mucosa pode cursar com um hematoma superficial, o qual funciona como “cabeça de invaginação”, sendo levado pelo fluxo peristáltico a obstruir o lúmen intestinal. A artrite da PHS é tipicamente autolimitada e não erosiva, logo, não se espera a ocorrência de dano articular residual! Resposta certa: C.



76 COMENTÁRIO Lembre-se de que, nas provas de residência, o que mais cai sobre o tema “vasculites” é a identificação da síndrome clínica de cada entidade específica, isto é, o diagnóstico da síndrome vasculítica a partir de um conjunto de sinais e sintomas característicos, aliado a alguns poucos exames complementares. Pois bem, o quadro aqui descrito, por conseguinte, é totalmente *CLÁSSICO* de **Granulomatose de Wegener (GW)**: (1) síndrome “pulmão-rim” (febre e tosse seca + injúria renal aguda com edema periférico); (2) acometimento da mucosa dos seios da face (geralmente na forma de uma pansinusite destrutiva). A GW é uma

vasculite ANCA positivo em que também podem ocorrer manifestações cutâneas como úlceras necróticas, além de outras formas de lesão em outros órgão (ex.: acometimento ocular na forma de um pseudotumor de órbita). A doença predomina em adultos brancos a partir dos 40 anos de idade, e possui como grande marcador diagnóstico o **c-ANCA** (ANCA de padrão “citoplasmático” na pesquisa por imunofluorescência), o que corresponde ao autoanticorpo *anti-proteinase-3*. O c-ANCA é sensível e específico para GW. O tratamento é feito com imunossupressão agressiva, utilizando corticoide em pulsoterapia + pulso de ciclofosfamida. Resposta certa: B.



77 COMENTÁRIO Diante de uma criança que apresenta febre alta persistindo por mais de 5 dias, hiperemia em orofaringe e exantema cutâneo (configurando uma “síndrome mucocutânea”) temos sempre que pensar na possibilidade de *Doença de Kawasaki* (DK). Sabemos que o diagnóstico formal de DK requer a presença de pelo menos 5 dos 6 critérios de classificação dessa doença (ver tabela). No entanto, é descrito na literatura - principalmente em crianças pequenas, com idade inferior a 5 anos - a ocorrência da chamada **doença de Kawasaki “incompleta” ou “atípica”**, uma situação em que o diagnóstico final acaba sendo de DK (por critérios ecocardiográficos e laboratoriais), porém o paciente não preenche o requisito clínico de apresentar pelo menos 5

dos 6 critérios, tendo, na realidade, um número inferior (e variável) dos mesmos (em geral, febre persistente e menos de 4 critérios adicionais). A importância do reconhecimento da forma incompleta de DK é que esses pacientes, evidentemente, também estão sob risco de coronariopatia (aneurisma de artéria coronária) e, na realidade, algumas evidências sugerem que esta complicação é inclusive mais frequente em crianças pequenas. Logo, em casos duvidosos é mandatório referenciar o paciente para um centro especializado, podendo-se instituir a terapia com imunoglobulina intravenosa de forma precoce, pois quanto mais cedo este tratamento for iniciado, maior a sua eficácia preventiva do aneurisma de artéria coronária! Resposta certa: A.

MANIFESTAÇÕES	FREQUÊNCIA	CARACTERÍSTICAS E OBSERVAÇÕES
Febre	95% a 99%	Remitente, contínua, de 38 a 40°C, por mais de 5 dias.
Congestão Ocular	88%	Basicamente hiperemia sem exsudato, bilateral.
Alterações da Cavidade Oral	90%	Lábios hiperemiados, ressecados, com fissuras e descamando; língua em framboesa; hiperemia faríngea.
Exantema Polimorfo	92%	Atenção: a presença de vesículas ou bolhas torna o diagnóstico de DK improvável.
Alterações nas Extremidades	88% a 94%	Eritema palmar e plantar e/ou edema de mãos ou pés, que evoluem para descamação periungueal.
Linfadenopatia Cervical aguda não supurativa	50% a 75%	Adenomegalia firme, não flutuante, dolorosa, com diâmetros entre 1,5 a 7 cm.



78 COMENTÁRIO O termo *vasculite* descreve a existência de **inflamação na parede vascular**. O processo inflamatório vascular pode gerar trombose local e isquemia dos tecidos supridos pelos vasos em questão, o que, dependendo dos mesmos, pode acarretar diferentes disfunções orgânicas. Como as síndromes vasculíticas são síndromes sistêmicas, com inflamação na parede de múltiplos vasos, é comum a coexistência de uma síndro-

me de resposta inflamatória sistêmica, justificando sinais e sintomas inespecíficos, “constitucionais” (ex.: fadiga, febre, artralgia, mialgia, perda ponderal etc). Perceba que a letra A não poderia ser marcada porque ela não especifica onde a “inflamação” está ocorrendo (se estivesse escrito “inflamação VASCULAR” aí sim ela seria uma resposta possível para essa questão). Resposta certa: C.



79 COMENTÁRIO Para começar, a polimialgia reumática é uma doença quase exclusiva de pacientes idosos (predomina em pessoas com > 50 anos de idade). Seu quadro clínico é marcado por dor e rigidez na região das cinturas escapular e/ou pélvica, o que é justificado pela ocorrência de sinovite das grandes articulações subjacentes a tais cinturas (isto é, as glenoumerais e as coxofemorais).

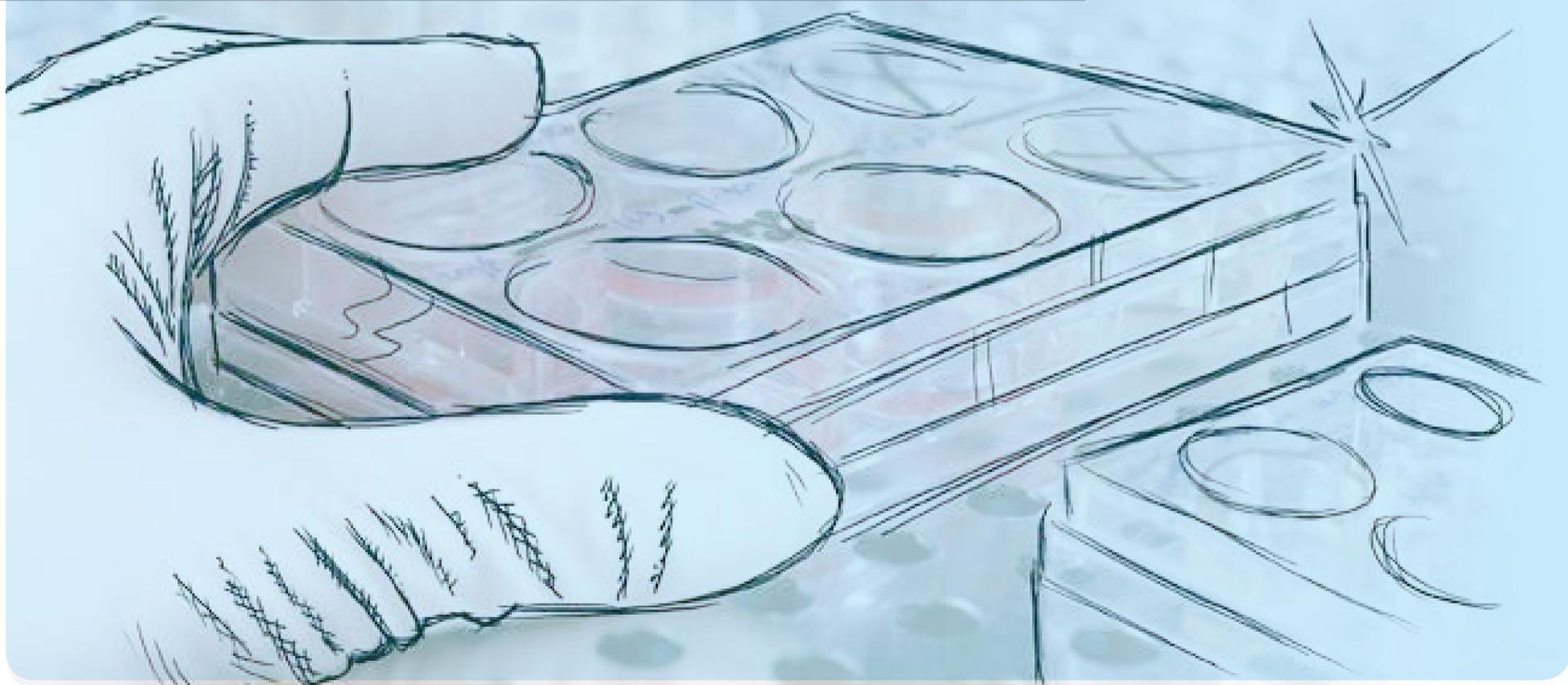
Por ser uma doença autoimune de caráter inflamatório, pode cursar com manifestações sistêmicas (fadiga, hiporexia) e, tradicionalmente, apresenta VHS bastante elevada (quase sempre > 100 mm/h). O diagnóstico é feito em bases clínicas e o tratamento é a corticoterapia, em geral em baixas doses, apresentando excelente resposta terapêutica (em menos de 1 semana os sintomas melhoram). Resposta certa: A.



80 COMENTÁRIO Claudicação de mandíbula e dor na região temporal, numa paciente idosa, são sintomas altamente sugestivos de arterite temporal (arterite de células gigantes). A queixa de “mialgia” proximal nesse contexto sugere polimialgia reumática, uma entidade reumatológica independente que com muita frequência se associa à arterite temporal. Vale lembrar que apesar do termo “polimialgia”, tal processo não é propriamente uma miosite: trata-se de uma sinovite de grandes articulações centrais. Ulcerações mucosas, acometimento ocular (uveíte) e pústulas cutâneas são sinais e sintomas característicos da doença de Behçet, em particular quando presentes num paciente jovem. Reforçariam este diagnóstico o achado de úlceras genitais e o fenômeno da patergia. A síndrome de mononeurite múltipla tem duas grandes causas na prática: (1) *diabetes mellitus*, (2) vasculite sistêmica. Num paciente sem história de diabetes, na presença de múltiplos comemorativos compatíveis com um distúrbio vascular disseminado (como

ulcerações cutâneas e livedo reticular), a hipótese mais provável recai sobre as vasculites. Uma das vasculites mais associadas a esta queixa é a poliarterite nodosa clássica que, vale lembrar, pode estar associada aos quadros de infecção crônica pelo vírus da hepatite B. A vasculite mais associada ao HCV é crioglobulinemia mista tipo II (fator reumatoide positivo + hipergamaglobulinemia policlonal), que se manifesta com púrpura cutânea, polineuropatia e glomerulonefrite. Ausência ou diminuição de pulsos arteriais (com assimetria de pulsos centrais), um achado que geralmente sugere aterosclerose, numa mulher jovem com baixo risco dessa doença passa a ter como explicação mais provável a famosa “doença sem pulso”, ou arterite de Takayasu. Sabemos que esta doença é uma vasculite da aorta e seus principais ramos (ex.: subclávia, carótida, femorais e renais). Quando existe acometimento extenso das artérias que suprem a circulação cerebral, o paciente pode apresentar um quadro de síncope recorrentes. Resposta certa: A.

Exames Laboratoriais em Clínica Médica



VALORES DE EXAMES LABORATORIAIS EM CLÍNICA MÉDICA

TABELA 1 – BIOQUÍMICA SÉRICA E COAGULAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Sódio	135-145mEq/L	Na+ alto: Diabetes insipidus, Uso de manitol, Diuréticos de alça, Hiperaldosteronismo Na+ baixo: Uso de tiazídicos, Hipovolemia, ICC, Cirrose, SIAD, Ins. supra-renal, Potomania
Potássio	3,5-4,5mEq/L	Quando aumenta? Insuficiência renal; Acidose; Hipoadosteronismo; Insuficiência adrenal primária; Drogas retentoras de K+ (espironolactona, iECA); Hemólise maciça. Diminuído quando: Alcalose metabólica; Diarréia, fistulas digestivas ou vômitos; Tiazídicos ou diuréticos de alça; ATR tipo I e II; Hiperaldosteronismo; Poliúria; Hipomagnesemia; Estenose da artéria renal; Insulina; Beta-agonistas; Hipotermia.
Cálcio	8,5-10mg/dl Cálcio iônico: 1,12-1,32mmol/L (não se altera com hipoalbuminemia, acidose ou alcalose)	Quando aumenta? Hiperparatireoidismo primário ou terciário; Malignidades; Doenças granulomatosas; Hipervitaminose D; Aumento da reabsorção óssea (hipertireoidismo); Síndrome leite-álcali. Quando cai? Hipoparatireoidismo; Hipomagnesemia; Deficiência de vitamina D; Síndrome do osso faminto (pós-paratireoidectomia); Quelantes de cálcio. Ca++ corrigido: Aumentar em 0,8 o valor do Ca++ para cada 1,0mg que a albumina estiver abaixo de 4,0mg/dl.
Fósforo	2,5-4,3mg/dL	Quando sobe? Insuficiência renal; Hipoparatireoidismo; Hipercalemia; Hiper ou hipomagnesemia severas; Acromegalia; Acidose metabólica; Rabdomiólise; Hemólise severa Quando cai? Hiperparatireoidismo primário ou secundário; Hiperglicemia, alcalose ou uso de catecolaminas; Síndrome do osso faminto; SHU; Hiperaldosteronismo; Alcoolismo; Hipomagnesemia.
Magnésio	1,5-2,5mg/dl	Se alto... pensar em insuficiência renal ou iatrogenia Se baixo... pensar em diarréias, diuréticos tiazídicos ou de alça, aminoglicosídeos, anfotericina B, etilismo crônico, síndrome do osso faminto.
Cloro	102-109mmol/L	Aumentado: na desidratação, ATR, perdas digestivas de HCO ₃ , IRA, excessiva reposição do íon por hidratação venosa ou alimentação parenteral. Diminuído: na hiperidratação, perdas excessivas de cloro por via gastrointestinal, acidose metabólica com anion gap aumentado, nefropatias perdedoras de sódio e SIAD.
Bicarbonato	22-26mEq/L	Aumenta... na Hipocalemia, Hiperaldosteronismo, Hiper cortisolismo, uso de iECA, Compensação de acidose respiratória crônica; Hipovolemia; uso de Diuréticos; Vômitos; Adenoma viloso do colon... Diminui... na Insuficiência renal e supra-renal; Acidose láctica; CAD; Rabdomiólise; Intoxicação por etilenoglicol, metanol e salicilatos; ATR; Hipoadosteronismo; Diarréia...
pCO₂	35–45mmHg	Reduz: na dor ansiedade, febre, sepse, hipóxia, compensação de acidose metabólica, crise asmática, estimulação do centro respiratório por outra causa Aumenta: na obstrução de grandes ou pequenas vias aéreas, doenças neuromusculares, sedação, torpor/coma, síndrome de Pickwick, compensação de alcalose metabólica.
pO₂	Acima de 60mmHg	Pode estar reduzida em condições que piorem a troca pulmonar, causando efeito shunt (pneumonias, EAP), distúrbio V/Q (asma, DPOC, TEP), hipoventilação (neuropatias, depressão do centro respiratório), shunt direita-esquerda (tetralogia de Fallot), anemia grave, intoxicação por CO.
pH	7,35 - 7,45	pH alto = alcalose metabólica → hipovolemia, hipocalemia, hiper cortisolismo... alcalose respiratória → hiperventilação (dor, febre, ansiedade, TEP...) pH baixo = acidose metabólica → acidose láctica, rabdomiólise, cetoacidose diabética, ATR... acidose respiratória → obstrução de vias aéreas, doenças neuromusculares...
Lactato	Arterial (melhor): 0,5-1,6mmol/L Venoso: 0,63-2,44mmol/L	Aumenta na Sepse, Choque, Isquemia mesentérica, Insuficiência hepática, Hipoxemia; Acidose por anti-retrovirais ou metformina; Neoplasia maligna, Acidose D-Lática.
Osmolaridade	Osm efetiva: 275-290mmol/L Osm: clássica: 280-295mmol/L	Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal) e glicose. Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal), glicose e uréia.
Uréia	10-50mg/dl	Aumenta classicamente na insuficiência renal. Pode subir em pacientes em dieta hiperprotéica, com hemorragia digestiva e infecções
Creatinina	Mulheres: 0,6-1,2mg/dl Homens: 0,7-1,4mg/dl	Aumenta na insuficiência renal. É mais fidedigna que a uréia como indicador de função renal. Em idosos, sempre calcular o clearance de creatinina, que pode ser baixo apesar de uma creatinina normal.
Tireoglobulina	Pessoas normais: 2-70ng/ml Tireoidectomizados: < 1ng/ml	Aumenta em tireoidites, CA de tireóide, hipertireoidismo ou após palpação vigorosa da glândula. Principal utilidade: segmento de CA pós-tireoidectomia.
Ceruloplasmina	22-58mg/dl	Proteína sintetizada no fígado responsável pelo transporte de cobre no sangue, evitando que este metal circule na sua forma livre. Seus níveis estão reduzidos na doença de Wilson. É um reagente de fase aguda, aumentado em diversas condições inflamatórias (infecciosas, reumatológicas e neoplásticas).
Cobre Total	Mulheres: 85-155mcg/dl Homens: 70-140mcg/dl	O valor do cobre total medido (cobre ligado a ceruloplasmina) está diminuído na doença de Wilson, em função da queda na produção hepática de ceruloplasmina. Este fato pode confundir o médico no momento do diagnóstico desta rara doença... veja, é a dosagem do cobre sérico livre, que se encontra elevada nestes pacientes (>10mcg/dl, em geral encontramos > 25mcg/dl).

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Haptoglobina	36-195mg/dl	Diminuída nas hemólises Aumenta em estados inflamatórios e neoplasias
Creatinoquinas (CK total)	Mulheres : 26-140U/L Homens: 38-174U/L	Útil no diagnóstico e no seguimento de miopatias, incluindo dermatomiosite, hipotireoidismo, doenças infecciosas com miopatia e miopatia induzida por estatinas. Uso limitado no acompanhamento do IAM. Injeções intramusculares, traumas, cirurgias, intoxicação por barbitúricos e uso de anfotericina B também aumentam a CPK.
CK-MB	Até 25U/l	Se eleva nas primeiras 4-6h do IAM, atingindo pico em 12h. Sua elevação é considerada relevante se corresponder a $\geq 10\%$ do valor da CK total.
CK-MB massa	Até 3,6ng/ml	Mais específica que a CK-MB no acompanhamento do IAM
Troponina I	Até 0,5ng/ml - para alguns serviços, 1ng/ml; para outros, 0,25... -	O melhor marcador atualmente para IAM. Começa a subir após 4-6h do evento, mantendo-se elevada por mais de 1 semana.
Mioglobina	Até 90mcg/L	A primeira enzima a se elevar no IAM, mas é inespecífica, elevando-se em qualquer lesão muscular (incluindo rabdomiólise).
Aldolase	Até 7,6U/L	Útil no seguimento de miopatias. Bastante aumentada nas distrofias musculares e outras miopatias. Aumenta também no IAM e neoplasias.
ECA	9-67U/L	Aumentada na histoplasmose e, especialmente, na sarcoidose, onde a normalização de seus níveis indica sucesso no tratamento. Pode aumentar em menor grau em outras doenças granulomatosas pulmonares.
LDH	240-480U/L	Marcador inespecífico de lesão celular (hemólise, IAM, lesão hepática...). Níveis acima de 1000U/L em um paciente HIV+ com infiltrado pulmonar sugerem pneumocistose. Usado em comparação com o LDH do líquido pleural na diferenciação exsudato x transudato.
Amilase	28-100U/L	Aumenta: Pancreatite ou TU de pâncreas, e parotidite (também na IRC, grandes queimados, CAD e abdomes agudos de outra etiologia – especialmente IEM e úlcera péptica perfurada). Macroamilasemia: uma Ig liga a amilase, não permitindo a sua filtração no glomérulo. Resultado: amilase muito alta no soro / muito baixa na urina (na pancreatite aumenta nos dois).
Lipase	<60U/L	Mais específica que a amilase para lesão pancreática. Usar as duas em conjunto. Permanecendo elevada > 2 semanas após uma pancreatite aguda, pode sugerir pseudocisto. Pode aumentar também em outras condições inflamatórias intra-abdominais.
Alanino-transaminase (ALT)	7-41U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa – mais específica que a AST. Aumento acima de 1000U/L tem três principais causas: hepatite viral, isquêmica ou por acetaminofen.
Aspartato-transaminase (AST)	12-38U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa, e nesse contexto, uma relação AST:ALT 2:1 ou maior direciona o diagnóstico para doença hepática alcoólica, ou, menos comumente, evolução para cirrose, doença de Wilson ou hepatite por Dengue. Eleva-se também no IAM e na pancreatite aguda.
Fosfatase alcalina (FA)	Mulheres: 35-104U/L Homens: 40-129U/L	Fígado: Eleva-se na colestase, lesões hepáticas que ocupam espaço (metástases, tumores, granulomas, abscessos), ou doenças infiltrativas do fígado (amiloidose). Hepatites, especialmente as colestatas, também podem elevar a FA. Osso: Aumenta muito (acima de 1000U/L) na doença de Paget. Aumenta também na osteomalácia, metástases ósseas (especialmente as blásticas) e TU ósseos.
Gamaglutamil transpeptidase (gama-GT ou GGT)	Mulheres: 8-41U/L Homens: 12-73U/L	Elevada basicamente nas mesmas situações que a FA, exceto em lesões ósseas (FA elevada + GGT normal = provável lesão óssea). Uma GGT elevada, afastadas outras causas, pode servir como marcador de etilismo.
Bilirrubinas totais	0,3-1,3mg/dl	Sempre avalie a fração predominante em uma hiperbilirrubinemia.
Bilirrubina direta (BD)	0,1-0,4mg/dl	Icterícia com predomínio de BD significa em geral colestase ou lesão hepatocelular. Afastadas doenças que gerem um ou outro, pensar nas síndromes de Dubin-Johnson e do Rotor.
Bilirrubina indireta (BI)	0,2-0,9mg/dl	Icterícia com predomínio de BI, pensar em hemólise, eritropoese ineficaz ou síndrome de Gilbert.
Proteínas totais	6,5-8,1g/dl	As proteínas totais representam o somatório da albumina e das globulinas. Uma relação albumina/globulina abaixo de 0,9 pode significar hiperglobulinemia.
Albumina	3,5-5,0g/dl	Diminuída na cirrose, síndrome nefrótica, desnutrição ou outros estados hipercatabólicos, como a caquexia do câncer.
Globulina	1,7-3,5g/dl	Podem estar aumentadas em doenças auto-imunes, calazar ou algumas doenças hematológicas, às custas 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)	- Alfa-1-Globulinas: 0,10 a 0,40 g/dL (1,4 a 4,6%); - Alfa-2-Globulinas: 0,50 a 1,10 g/dL (7,3 a 13,9%); - Beta-Globulinas: 0,70 a 1,50 g/dL (10,9 a 19,1%); - Gama-Globulinas: 0,60 a 2,00g/dL (9,5 a 24,8%);	- Hipogamaglobulinemia primária e secundária: presentes no mieloma múltiplo ou na doença de cadeias leves; - Hipergamaglobulinemia policlonal: observada na cirrose hepática, infecções subagudas e crônicas, doenças auto-imunes e algumas doenças linfoproliferativas; - Hipergamaglobulinemia monoclonal: ocorre no mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e em outras doenças linfoproliferativas malignas.
BNP (peptídeo natriurético cerebral)	Até 100pg/ml	Útil na diferenciação entre dispnéia por ICC e por pneumopatias primárias, na fase aguda. Valores > 100pg/ml sugerem IVE, TEP ou cor pulmonale. Acima de 400pg/ml, praticamente sela a IVE como causa da dispnéia. Na FA crônica, é recomendado aumentar o corte para 200pg/ml. Muito ainda se pesquisa sobre esse marcador.
Antígeno prostático específico (PSA)	≤ 4ng/ml	Usado no screening do CA de próstata. Níveis acima de 50ng/ml predizem um risco maior de Mx à distância. Os "refinamentos de PSA" (apostila nefro VI) podem tornar o PSA mais específico.
Alfa-fetoproteína	≤ 15mcg/L	Funciona como marcador de hepatocarcinoma e alguns tumores testiculares.
CA-125	≤ 35U/ml	Marcador de CA de endométrio e, principalmente, de ovário, na pesquisa de recidivas pós-tratamento. Não tem valor diagnóstico, e pode se elevar em outras neoplasias e até mesmo na endometriose.
CA 19-9	≤ 37U/ml	Esse marcador é usado principalmente no CA de pâncreas. Níveis acima de 300U/ml indicam maior probabilidade de que o tumor seja irressecável. Útil no acompanhamento de recidivas. Pode aumentar também no LES, AR, esclerodermia e cirrose.
CA 15-3	≤ 28 U/ml	Útil no segmento após tratamento do CA de mama. Pode estar elevado também no CA de pulmão, ovário e pâncreas, e ainda em hepatopatias.
CEA	Não fumantes: até 3,0 mcg/L. Fumantes : até 5,0 mcg/L.	Muito usados no segmento pós-tratamento do CA colorretal. Não tem indicação no diagnóstico.
Beta-HCG	Indetectável em não-gestantes	A principal aplicação é no diagnóstico de gravidez, mas pode ser usada no diagnóstico de neoplasias trofoblásticas gestacionais e alguns tumores de testículo.
TSH	≥ 20 anos: 0,45-4,5mUI/L	Fundamental no diagnóstico de disfunções tireoideanas e o grande exame no seguimento, para ajuste de doses de reposição hormonal. TSH alto, hipotireoidismo primário ou hipertireoidismo secundário; TSH baixo, hipertireoidismo primário ou hipotireoidismo 2ario/3ario.
T4 livre	0,7-1,5ng/dl	Teste mais fidedigno para medir a atividade hormonal tireoideana, em relação ao T4 e T3 total.
T3	- 12 a 20 anos: 72-214 ng/dL (1,10-3,28 nmol/L); - 20 a 50 anos: 70-200 ng/dL (1,13-3,14 nmol/L); - > 50 anos: 40-180 ng/dL (0,63-2,83 nmol/L).	Útil no diagnóstico do hipo e hipertireoidismo, mas pode estar normal em até 30% dos casos. Deve ser solicitado quando o T4 estiver normal e houver suspeita de T3-toxicose.
Calcitonina	Mulheres: até 5pg/ml Homens: até 12pg/ml	A calcitonina está elevada no carcinoma medular da tireóide. Estudos estão em andamento tentando validar a pró-calcitonina como marcador de infecção (talvez o melhor existente).
Paratormônio (PTH)	10-65pg/ml	O PTH se eleva em resposta à hipocalcemia (ou hiperparatireoidismo primário) e se reduz em resposta à hipercalcemia. Na IRC, níveis aumentados de PTH apontam hiperparatireoidismo secundário ou terciário. Cada estágio de IRC tem seu PTH-alvo.
Prolactina	Mulher não-gestante: Até 26mcg/ml Homem: Até 20mcg/ml	Dosagem usada no seguimento pós-op de tumores hipofisários ou na investigação de disfunção erétil, galactorréia ou amenorréia. Prolactinomas geralmente cursam com níveis acima de 100ng/ml.
Testosterona	Homens: 240-816ng/dL Mulheres: 9-83ng/dL	A testosterona é solicitada na investigação de hipogonadismo em homens, e virilização/hirsutismo em mulheres.
Eritropoetina	4,1-27 U/ml	Reduz-se na insuficiência renal e tem papel na investigação de anemias e policitemias. Nas policitemias, o achado de EPO baixa é diagnóstica de policitemia vera, enquanto valores aumentados nos fazem pensar em causas secundárias de policitemia (como doença pulmonar ou síndrome paraneoplásica).
Cortisol sérico	- Sem supressão prévia: 5-25mcg/dl - Após supressão com 1mg de dexametasona na noite anterior: < 5mcg/dl	Valores aumentados (ou não suprimidos) indicam a continuação da investigação para síndrome de Cushing. O teste que se segue à supressão com dexametasona 1mg é mais fidedigno. Colher entre 7-9h.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Teste da cortrosina	Cortisol esperado: > 18mcg/dl	Corresponde à dosagem do cortisol sérico 30-60min após a administração IM ou IV de 250mg de cosinotropina. Se a resposta for abaixo do esperado, temos uma insuficiência supra-renal.
ACTH	6-76pg/ml	Na insuficiência supra-renal: valores baixos apontam ISR secundária; valores altos, ISR primária. No hipercortisolismo: valores altos = doença de Cushing; valores baixos = adenoma de supra-renal.
Aldosterona	4-31ng/dl	A aldosterona se eleva no hiperaldosteronismo primário ou secundário; diminui no hipoaldosteronismo (incluindo o da doença de Adison) e na síndrome de Bartter.
Atividade de Renina (atividade de geração de angiotensina I)	0,5-2,1ng/ml/h	Uma atividade de renina baixa classifica um hipo ou hiperaldosteronismo como hiporreninêmico (pensaremos em nefropatia diabética ou hiperaldosteronismo primário). A renina estará aumentada nas causas secundárias de hiperaldo (ex.: hipertensão renovascular) ou nas causas primárias de hipoaldosteronismo (ex.: insuficiência supra-renal primária).
Gastrina	< 100pg/ml	Eleva-se em resposta à hipocloridria (gastrite atrófica, infecção pelo <i>H. pylori</i> , anemia perniciosa) e, principalmente na síndrome de Zollinger-Ellison, onde costuma passar dos 1000pg/ml.
Teste de supressão do GH	Positivo se < 1mcg/L	Nesse teste, o GH é dosado 1-2h após a administração de 75g de glicose por via oral. Teste positivo diagnóstica acromegalia.
Somatomedina C (IGF-I)	16-24 anos: 182-780ng/ml 25-39 anos: 114-492ng/ml 40-54 anos: 90-360ng/ml > 54 anos: 71-290ng/ml	Funciona como screening para acromegalia. Níveis elevados indicam prosseguimento da investigação.
Hemoglobina glicada (HbA1c)	4,0-6,0%	Aumentada no diabetes mal-controlado. Níveis de até 7,0% são tolerados no tratamento do DM. Não é usada no diagnóstico.
Glicemia de jejum	70-125mg/dl	- Duas dosagens ≥ 126 ou uma dosagem > 200 + sintomas de DM = diagnóstico de DM - Duas dosagens entre 100-125 = estado pré-diabético
Glicemia pós-prandial (2h após 75g de glicose VO)	Até 140mg/dl	- Se ≥ 200 mg/dl = DM - Se entre 140-199 = intolerância à glicose
Peptídeo C	0,5-2,0ng/ml	No DM tipo I, níveis indetectáveis No DM tipo II, níveis $> 0,1$ ng/dl
Colesterol total	Desejável: inferior a 200 mg/dl Limítrofe : de 200 a 239 mg/dl Elevado : superior a 239 mg/dl	Importante observar as frações
Colesterol-LDL	Ótimo: < 100 mg/dl Sub-ótimo: 100-129 mg/dl Limítrofe: 130-159 mg/dl	Encontrado por um cálculo \Rightarrow LDL = CT - (TG/5 + HDL). A escolha por manter o LDL no nível ótimo, sub-ótimo ou limítrofe depende do risco cardiovascular do paciente. Em pacientes com aterosclerose significativa, o alvo é 70mg/dl.
Colesterol-VLDL	< 30mg/dl	Obtido por um cálculo: TG/5
Colesterol-HDL	≥ 40 mg/dl em homens ≥ 50 mg/dl em mulheres	Um HDL ≥ 40 mg/dl é considerado protetor contra eventos cardiovasculares. Obesos, sedentários e tabagistas tendem a ter o HDL baixo. O exercício pode elevá-lo.
Triglicerídeos (TG)	≤ 150 mg/dL	Valores altos estão relacionados a um alto risco cardiovascular e valores > 400 associam-se a pancreatite aguda.
Ácido Úrico	Mulheres: 2,5-5,6mg/dl Homens: 3,1-7,0mg/dl	Útil no seguimento da hiperuricemia e todo o seu espectro de complicações.
Homocisteína	4,4-14 μ mol/L	Valores elevados na deficiência de folato ou de vit. B12. Outras causas: genética, sedentarismo, tabagismo e hipotireoidismo. Hiper-homocisteinemia é fator de risco independente para doença coronariana.
Ácido Metilmalônico	70-270mmol/L	Níveis aumentados sugerem deficiência de cobalamina, mas não de folato.
Cobalamina (Vit. B12)	200-900pg/ml	Níveis baixos = carência de B12 / entre 200-300pg/ml = faixa de incerteza

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Folato	2,5-20ng/ml	Abaixo de 2ng/ml, confirmada a deficiência de ácido fólico como etiologia da anemia macrocítica; acima de 4ng/ml, afastada. Entre 2-4ng/ml, faixa de incerteza
Ferro	60-150mcg/dl	Quando aumenta? Hemocromatose idiopática, Eritropoese ineficaz (talassemia, anemia megaloblástica), Hepatite aguda grave. Quando diminui? Anemia ferropriva (geralmente < 30mcg/dl), Anemia de doença crônica.
Ferritina	Mulheres: 10-150ng/ml Homens: 29-248ng/ml	Principal marcador sérico das reservas corporais de ferro. Aumentada na anemia de inflamatória (de doença crônica) e na hemocromatose; reduzida na anemia ferropriva.
TBIC	250-360mcg/dl	Quando aumenta? Anemia ferropriva (também na gestação e uso de alguns ACO) Quando reduz? Anemia de doença crônica, hemocromatose, hipertireoidismo, desnutrição.
Saturação de transferrina (Ferro sérico/TBIC)	30-40%	Geralmente só baixa de 20% na anemia ferropriva. Diminui também na anemia de doença crônica e síndrome urêmica. Aumenta na hemocromatose e na talassemia.
Protoporfirina livre eritrocitária (FEP)	Até 30mcg/dl	Mede os níveis de protoporfirina não-ligados ao ferro. Se o ferro está baixo, aumenta a fração livre da protoporfirina. Essa elevação ocorre tanto na anemia ferropriva quanto na intoxicação por chumbo.
Chumbo	População geral: ≤ 10mcg/dl População exposta: ≤ 40mcg/dl Tolerância máxima: ≤ 60mcg/dl	Dosar nos pacientes suspeitos de intoxicação por esse elemento, e periodicamente nos com exposição ocupacional (baterias, fabricação de plásticos, funilaria de automóveis...).
G6PD (eritrocítica)	> 100mU/bilhão de eritrócitos	Abaixo disso, deficiência de G6PD (avaliar história de hemólise).
Proteína C reativa (PCR)	Até 0,5mg/dl	Existe variabilidade na faixa de normalidade entre laboratórios. A PCR se eleva já no primeiro dia de um processo infeccioso bacteriano, e funciona como um dos marcadores séricos de piora ou melhora do processo. A PCR também se eleva na febre reumática aguda e na vasculite reumatóide. Elevações crônicas parecem traduzir alto risco de eventos coronarianos.
VHS (velocidade de hemossedimentação)	Mulheres: até 20mm/h Homens: até 15mm/h	Eleva-se basicamente em estados inflamatórios/infecciosos e nas anemias, sendo um marcador bastante inespecífico. Doenças que podem cursar com VHS>100: infecções bacterianas, LES, FR, arterite temporal e neoplasias. Um VHS próximo a zero pode ser uma pista importante na febre amarela.
Mucoproteínas	Até 4mg/dl	São os últimos marcadores a se elevarem na FR e só se normalizam com o fim da atividade de doença, não sofrendo efeito dos salicilatos. Também se elevam em outras condições inflamatórias/infecciosas.
Beta2-Microglobulina	< 0,27mg/dl	Pode se elevar em diversas patologias inflamatórias, como hepatites, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, AIDS, sarcoidose e em pacientes com leucemias, linfomas e alguns tumores sólidos e patologias que cursam com a diminuição da filtração glomerular. Tem sido muito usada no estadiamento do mieloma múltiplo.
CH50	170-330U/ml	Reflete a atividade total do sistema complemento. Seus níveis estarão diminuídos em doenças que formem imunocomplexos (ex.: LES, GNPE)
C3	67-149mg/dl	Reflete a atividade da via alternada, especificamente. Diminui na GNPE, LES e crioglobulinemias. Aumenta em processos infecciosos agudos.
C4	10-40mg/dl	Afere a atividade da via clássica. Geralmente está reduzido nas imunodeficiências genéticas relacionadas ao complemento.
C1q	10-25mg/dl	Também mede atividade da via clássica, diminuindo no LES, na vasculite por AR, em algumas GN membranoproliferativas, e na crioglobulinemia mista tipo II.
D-dímero	Até 500ng/ml	Extremamente útil como triagem diagnóstica para TEP/TVP em pacientes de baixo risco. Lembrar que também aumenta nas seguintes condições: IAM e angina instável; CIVD e fibrinólise primária maciça; hematomas; cirurgias; pré-eclâmpsia.
TAP	12,7 – 15,4s	Avalia deficiências dos fatores da via extrínseca da coagulação. Aumenta na CIVD, fibrinólise primária, uso de cumarínicos (é o teste para ajuste de dose dessas drogas). É normalmente a primeira das provas de função hepática a se alterar na insuficiência hepática aguda ou crônica.
PTT	26,3 - 39,4s	Altera-se com o uso de heparina não-fracionada, nas hemofilias, CIVD e na deficiência do complexo protrombínico. A SAAF, apesar de ser um estado de hipercoagulabilidade, prolonga o PTT in vitro.
Tempo de coagulação	5-10min	Método obsoleto, mas clássico, que mede a atividade total dos fatores de coagulação, sem discriminar a via acometida. Baixa sensibilidade e especificidade.
Tempo de sangramento	< 7,1min	Prolongado nas trombocitopenias, nos distúrbios da função plaquetária e na fragilidade capilar.
Tempo de trombina	14,4 – 18,4s	Útil na detecção (triagem) de disfibrinogenemias. Aumenta, portanto, na CIVD, fibrinólise, uso de heparina não-fracionada, doenças hepáticas, paraproteinemias. Útil na monitoração da terapia fibrinolítica.
Fibrinogênio	200-400mg/dl	Diminui na CIVD e na fibrinólise primária. Aumenta nas condições inflamatórias/infecciosas, por ser proteína de fase aguda

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Produtos de degradação da fibrina (PDF)	Até 5mcg/ml (até 1mcg/ml em alguns laboratórios)	Tipicamente aumentados na CIVD e fibrinólise primária, ou ainda na TVP/TEP, grandes coágulos, IAM, inflamação ou algumas doenças hepáticas.
Antitrombina III	22-39mg/dl ... ou... 70-130%	A dosagem de ATIII faz parte de um conjunto de exames para a investigação de trombofilia que abrange a pesquisa do fator V de Leiden, a pesquisa da mutação G20210A do gene da protrombina, a dosagem de homocisteína, a dosagem de proteína S (total e livre), a dosagem funcional de proteína C e a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos. Causas de deficiência de ATIII: primária, CIVD, SHU, insuficiência hepática, síndrome nefrótica, trombose venosa, infecção e pré-eclâmpsia.
Proteína C	70-140% (total) 70-130% (funcional)	Causas de deficiência de proteína C: primária, anticoagulante oral, insuficiência hepática, trombose venosa, infecção, neoplasias, CIVD, deficiência de vitamina K, SDRA, cirurgia, diálise, SHU, PTT e doença falciforme.
Proteína S	70-140%	A deficiência de proteína S pode ser primária ou adquirida. As principais causas de deficiência adquirida incluem quadros inflamatórios agudos, insuficiência hepática, deficiência de vitamina K, uso de anticoagulante oral, CIVD, PTT, síndrome nefrótica, gestação, uso de estrogênios, insuficiência renal e doença falciforme.
Resistência à proteína C ativada (fator V de Leiden)	Tempo \geq 120s... ou... Relação > 2,1	Pacientes com tempo inferior a 120s têm resistência à proteína C ativada. Mais de 90% destes pacientes têm a mutação chamada fator V de Leiden.

TABELA 2 – O HEMOGRAMA NORMAL

SÉRIE VERMELHA

Hemoglobina	12 a 17g/dL	Pensar nas causas de anemia, caso Hb/Hct baixos. Se elevados, avaliar as causas de policitemia verdadeira (P. vera, DPOC, TU secretor de EPO, Policitemia do fumante) ou espúria (hemoconcentração, Sd. de Gaisbock).
Hematócrito	36 a 50%	
VCM	80-100 fL	Anemias com VCM elevado: síndrome mielodisplásica, anemia megaloblástica, sideroblástica adquirida, hipotireoidismo, hepatopatias, etilismo crônico, AZT, anemia com reticulocitose marcante. VCM normal: anemia ferropriva, inflamatória, aplásica, endocrinopatias, IRC, hepatopatias. VCM diminuído: anemia ferropriva (avançada), inflamatória, sideroblástica hereditária, talassemias.
HCM	28-32 pg	Anemias normocrômicas: ferropriva (inicial), inflamatória (maior parte), maioria das outras anemias. Hipocrômicas: ferropriva (avançada), inflamatória (algumas), sideroblástica, talassemias.
CHCM	32-35 g/dL	
RDW	10-14%	Aumentado principalmente nas anemias ferroprivas e hemolíticas.

PLAQUETAS

Plaquetometria	150-400x10 ³ /mm ³	Causas de trombocitose: Doenças mieloproliferativas, anemia ferropriva, doença de Still ou elevação acompanhando proteínas de fase aguda. Causas de trombocitopenia: PTI, PTT, CIVD, SHU, próteses valvares, LES, HIV, drogas, dengue, CMV, pós-transfusional, hiperesplenismo, anemia megaloblástica, anemia aplásica.
-----------------------	--	--

SÉRIE BRANCA

Leucócitos totais	5-11 x 10 ³ /mm ³	Leucocitose: Infecções/sepsse, anemia falciforme, doença mieloproliferativa. Leucopenia: sepsse; infecções virais, como o dengue; alguns quimioterápicos
Basófilos	0-1%	Basofilia: LMC, leucemias basofílicas, algumas reações de hipersensibilidade e pós-esplenectomia.
Eosinófilos	1-5%	Eosinofilia: Asma, processos alérgicos, angéite de Churg-Strauss, várias parasitoses intestinais, insuficiência supra-renal, leucemia eosinofílica, doença de Hodgkin, síndrome hipereosinofílica idiopática, síndrome eosinofilia-mialgia. Eosinopenia: Causada por estados de estresse, como infecções ou pelo uso de glicocorticóide

SÉRIE BRANCA

Neutrófilos	Mielócitos	0%	O quê causa neutrofilia? Infecções bacterianas, fúngicas e, às vezes, viral; uso de corticóide ou de G-CSF; AINE; exercício físico vigoroso; trauma; paraneoplásica. E o desvio para a esquerda? O aumento da contagem de bastões (e até metamielócitos/mielócitos) é mais observado em infecções bacterianas e fúngicas agudas. Causas de neutropenia: Quimioterapia, síndrome de Felty, AR, LES, anemia aplásica, anemia megaloblástica, drogas, neutropenia idiopática, sd. de Chédiak-Higashi.
	Metamielócitos	0%	
	Bastões	1-5%	
	Segmentados	45-70%	
Linfócitos		20-45%	Causas de linfocitose: Infecções virais, tuberculose, coqueluche, tireotoxicose, insuficiência supra-renal, LLC; Linfopenia: ocorre na AIDS, diversas imunodeficiências congênitas, corticoterapia, anemia aplásica, LES, linfomas, sepse.
Monócitos		4-10%	Causas de monocitose: Tuberculose, calazar, malária, doença de Crohn, sarcoidose, colagenoses, leucemias mielóides, síndromes mielodisplásicas, linfoma, endocardite bacteriana subaguda. Causas de monocitopenia: Corticoterapia, stress, infecções, anemia aplásica, leucemias agudas, terapia imunossupressora.

TABELA 3 – O LCR

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Pressão	50-180mmH ² O	A raquimanometria sempre revelará aumento da pressão do LCR nos processos que cursem com HIC (pseudotumor cerebri, tumores intracranianos, meningoencefalites, hemorragia subaracnóide)
Hemácias	Nenhuma	Predominam no LCR após HSA, podendo estar presentes baixas contagens na neurosífilis
Leucócitos	Até 5 mononucleares/mm ³ Linfócitos - 60-70% Monócitos - 30-50% Neutrófilos - nenhum	- Contagem superior a 1000cél. Sugere meningite bacteriana (principal) ou neurosífilis - Linfócitos ou monócitos predominam na tuberculose, tumores, neurosífilis, meningites virais ou fúngicas, SGB, tromboes IC - Polimorfonucleares predominam nas meningites bacterianas ou fases iniciais da TB meníngea.
Proteína Total	Lombar: 15-50mg/dl Cisternal: 15-25mg/dl Ventricular: 6-15mg/dl	Haverá hiperproteinorraquia em processos infecciosos intracranianos (incluindo meningites bacterianas, doença de Lyme, fúngicas, tuberculosa e algumas meningites virais), tumores, abscessos ou hemorragias. Proteína líquórica elevada, sem aumento de celularidade, sugere síndrome de Guillain-Barré (dissociação albumino-citológica)
Albumina	6,6 – 44,2mg/dl	Dividindo-se a albumina do LCR (mg/dl) pela sérica (g/dl) obtemos um índice que permite avaliar a integridade da barreira hemato-encefálica. Índices acima de 9 indicam fragilidade da barreira.
IgG	0,9 – 5,7mg/dl	A determinação de um aumento da produção intra-tecal de IgG é um forte coadjuvante no diagnóstico da esclerose múltipla. Na prática, podemos assumir que uma IgG líquórica aumentada em um paciente com índice de albumina < 9 tem origem intra-tecal, e não sistêmica.
Bandas Oligoclonais	< 2 bandas que estejam no LCR, e não no sangue (coleta pareada)	Tipicamente presentes em 70-90% dos casos de esclerose múltipla. Entretanto, bandas oligoclonais de IgG também podem ser encontradas em diferentes situações como pan-encefalite esclerosante subaguda, encefalite por caxumba, em pacientes com infecção pelo HIV, meningite criptocócica, linfoma de Burkitt, neurosífilis, síndrome de Guillain-Barré, carcinomatose meníngea, toxoplasmose e meningoencefalites virais e bacterianas.
Proteína básica da mielina	< 4µg/L	Já foi muito usada como coadjuvante no diagnóstico de esclerose múltipla, mas vem perdendo valor, por ser inespecífica.
Glicose	40-70mg/dl	Glicorraquia baixa ou < 0,3 vezes a glicose sérica é um dado importante no diagnóstico das meningites bacteriana, tuberculosa e fúngica, (valores baixos a muito baixos). Já nas meningites virais, os níveis variam de normais a discretamente baixos. Outras patologias que cursam com níveis diminuídos são neoplasias com comprometimento meníngeo, sarcoidose, hemorragia subaracnóide.
Cloreto	116-122mEq/L	A 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: Proteus sp.). Urina ácida indica dieta hiperprotéica, acidose metabólica, respiratória ou infecção urinária por germe não-produtor de urease (ex: E. coli)
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-hidroxibutirato 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 Pseudomonas aeruginosa 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 ≥ 1,1 g/dL = hipertensão porta • GASA < 1,1 g/dL = provável doença peritoneal (ex: neoplasia peritoneal, tuberculose peritoneal)
Celularidade	zero	A PBE é definida através de apenas 2 critérios: (1) ≥ 250 polimorfonucleares/mL, (2) cultura do líquido ascítico positiva. Como a cultura demora dois dias para ficar pronta, e a sobrevida depende da precocidade do tratamento, o critério (1) é o dado mais importante para a tomada de conduta imediata (isto é, autoriza o início de antibioticoterapia)...
Citologia oncótica	negativo	A carcinomatose peritoneal (metástases para peritônio) apresenta praticamente 100% de positividade na citologia oncótica.

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE BACTERIANA SECUNDÁRIA

Proteína total	-	Sugere PBS: > 1g/dL
Glicose	Igual ao plasma	Sugere PBS: < 50 mg/dL (com frequência a glicose é indetectável)
LDH	40% do plasma	Sugere PBS: > limite superior da normalidade no soro
Amilase	40% do plasma	Sugere PBS: > 40% do valor plasmático. Valores extremamente altos (ex: > 2000 U/L) sugerem pancreatite ("ascite pancreática")

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE TUBERCULOSA

BAAR	negativo	Sensibilidade de 0 a 2%... Não realizar!!!
Cultura	negativo	Se "culturarmos" grandes volumes (> 1L) a sensibilidade aumenta muito... Porém, a maioria dos laboratórios só processa amostras de até 50 mL!!!
Celularidade	zero	Predomínio de mononucleares
ADA (adenosina deaminase)	-	Só é útil nos pacientes sem cirrose. Se o paciente for cirrótico e tiver hipertensão porta, os níveis de ADA serão falsamente baixos...

O método padrão-ouro para o diagnóstico de peritonite tuberculosa é a peritoneoscopia com biópsia e cultura das lesões

TESTES ATUALMENTE CONSIDERADOS INÚTEIS

Lactato, pH, colesterol, marcadores tumorais

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Viscosidade	Alta viscosidade	O líquido sinovial normal tem uma certa filância (podem-se formar "fios" com ele)... Essa propriedade é devida às glicoproteínas secretadas pela sinóvia. Em vigência de processo inflamatório, a intensa atividade proteolítica degrada as glicoproteínas e o líquido perde sua viscosidade natural, tornando-se mais fluido. Líquido francamente purulento (artrite séptica) pode voltar a ter viscosidade aumentada!!!
Celularidade	Acelular	<ul style="list-style-type: none"> • Bacteriana: 50.000 – 150.000 céls/mL, sempre com > 75% de polimorfonucleares!!! • Gota: celularidade variável, geralmente < 50.000 céls/mL com predomínio de polimorfonucleares • Viral: a celularidade varia de acordo com a etiologia... Pode ser normal, mas também pode ser muito elevada!!! • Eosinofilia: infecção parasitária, neoplasia, alergia, doença de Lyme • Hemorragia: líquido hemorrágico ocorre na hemofilia, anticoagulação, escorbuto e tumores articulares ("sinovite" vilonodular pigmentada, sinovioma, hemangioma)
Microscopia de luz polarizada	Ausência de cristais	<ul style="list-style-type: none"> • Urato monossódico (gota): forma de agulha, forte birrefringência negativa. Também podemos encontrar cristais em até 70% dos pacientes durante o período intercrítico... • Pirofosfato de cálcio (pseudo-gota): forma de retângulo ou quadrado, fraca birrefringência positiva • Colesterol: surgem em processos inflamatórios crônicos (ex: artrite reumatóide). Têm formato de placas poligonais. • Gorduras neutras: assim como nos cilindros graxos observados na urina de pacientes com síndrome nefrótica, tais cristais têm o formato de uma cruz maltesa. Ocorrem nas fraturas ósseas com extensão para a cavidade articular...
Biópsia	-	Método "padrão-ouro" para o diagnóstico de artrite tuberculosa