

Colagenoses

Prof. Dr. Fernando Antonio Pinto Nascimento¹

Sumário: Apesar das doenças do tecido conjuntivo serem menos frequentes que as outras doenças reumatológicas, todas são de grande importância pelo potencial de provocar uma elevada morbi-mortalidade quando comparadas a artrose, ou osteoartrite, lumbago agudo ou crônico e gota.

O clínico geral deve saber identificar cada uma delas, analisando seus sinais e sintomas, e direcionar junto a uma equipe multidisciplinar o acompanhamento desses pacientes.

Portanto, a exemplo do Professor Jean Bernard: “nous devons décrypter chaque symptôme, comme les psychanalystes décryptent les rêves de leur patient”, ou seja: “nós devemos analisar cada sintoma, assim como os psicanalistas analisam os sonhos dos seus pacientes”. Através dessa publicação, com uma revisão atualizada da literatura, pormenorizamos o que existe de mais concreto na etiopatogenia, nos quadros clínico e laboratorial, além da terapêutica atual de cada uma das colagenoses.

Dentre elas, selecionamos a dermatomiosite para exemplificar a apresentação do Caso Clínico, cuja paciente encontra-se em acompanhamento ambulatorial.

Introdução

As doenças do colágeno, ou colagenoses, se caracterizam por um processo inflamatório crônico, com comprometimento dos pequenos vasos e vários órgãos, atingindo articulações, músculos e pele.

Abrange um grupo de doenças que inclui: lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, dermatomiosite, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren e a doença mista do tecido conjuntivo.

Todas apresentam as suas peculiaridades, e algumas delas provocam dano social e econômico, que são conseqüentes a grave morbidade, levando ao afastamento das atividades do trabalho e importante impacto econômico comprovado através dos gastos públicos ou privado.

Por tudo isso, é mister termos conhecimentos da propedêutica, anatomia, fisiopatologia, bioquímica e da imunologia, para que possamos compreender, direcionar e propor um diagnóstico correto e tratamento adequados.

¹ Professor de Clínica Médica da Escola de Medicina da FTESM. Chefe do Depto. de Clínica Médica da FTESM

De um modo geral, as características da população atingida por essas doenças reumatológicas, torna-se relevante à atenção primária prestada pelo internista, pois desse modo, favorece o direcionamento aos serviços especializados quando se fizer necessário.

Artrite Reumatóide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica autoimune e tem como característica a sinovite, isto é, o comprometimento da membrana sinovial das articulações.

Atinge 0,5 a 10% da população de todo o mundo, com maior incidência no sexo feminino 3 - 4: 1, conforme estudos realizados nos Estados Unidos e Europa. A prevalência sobre o sexo feminino entre caucasianos acima de 65 anos é de 5%. Já na América Latina, o acometimento é de 8 mulheres para cada homem. Nos parentes de primeiro grau, a doença é maior em comparação a população geral, porém, não segue um padrão de herança mendeliano.

Com os novos tratamentos e suas eficácias, houve nos últimos anos redução da morbidade e da incapacidade da AR.

Apesar disso, ainda exerce um impacto significativo na qualidade de vida. Os custos são bastante elevados, como os medicamentos biológicos, despesas com os atendimentos médicos e hospitalares.

É uma doença que conduz a perda da produtividade pessoal, ausência do trabalho e pagamento da aposentadoria por invalidez quando há perda da capacidade laborativa. Existe um aumento da mortalidade quando se comparam tais pacientes com a população geral.

Com relação a sua fisiopatogênese, a AR é uma doença multifatorial, onde participam fatores ambientais, genéticos, hormonais e imunológicos.

O tabagismo é um fator de risco importante, tanto para o surgimento da doença, quanto para a exacerbação e desenvolvimento das formas mais graves.

Alguns vírus e bactérias são vistos como participante na gênese da doença, como o Epstein-Barr, HTLV-1, Mycoplasma, Parvovírus e algumas Micobactérias.

Vários estudos genéticos tem demonstrado a ocorrência da AR com características familiares. O antígeno HLA-DR4 se associa aos casos mais graves e títulos de fator reumatoide (FR) elevados, assim com número maior de erosões ósseas e grau acentuado de classificação funcional.

Os alelos dos gene HLA-DR4 associados à artrite reumatoide são: HLADRB1*0401, *0404.*0405. Outros também encontrados são HLA-DR1 e o DR10.

Os fatores imunológicos constituem aspecto importante na fisiopatologia da AR. O processo inflamatório e autoimune é perpetuado por uma resposta aos auto antígenos artritogênicos, ativação de macrófagos, monócitos e fibroblastos, com produção de citocinas como a interleucina 1, (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

Todos esses fatores vão favorecer a formação da sinovite, e consequentemente a formação de pannus e erosões ósseas que culminam com a destruição articular.

Manifestações Clínicas

Geralmente a doença é insidiosa e de caráter progressivo, num curso de semanas a meses até se estabelecer.

Sintomas gerais e articulares com mal estar, astenia, febre baixa, perda de peso e artralgia, constituem numa maioria o quadro clínico inicial. Em outros, as queixas iniciais são poliartrite simétrica principalmente das mãos, associada à rigidez articular matinal (“morning stiffness”).

Os sintomas evoluem a semelhança da artrite gotosa aguda, ou seja, perduram por 12 horas a 3 dias (72 horas), com remissão de dias a meses.

- Quais são as articulações mais atingidas na AR? Quais alterações podem ser evidenciadas?

As mãos estão quase sempre comprometidas. As articulações interfalângianas proximais e metacarpofalângianas, estão sempre envolvidas na fase inicial com edema articular, formando o característico

“dedo fusiforme” (Figura 1). Ocorrendo evolução da doença, outras alterações deformantes podem surgir. Dentre estas temos: “dedos em botoeira” e em “pescoço de cisne” (Figura 2 e 3).

A tumefação das metacarpofalangenas, com maior frequência na 2ª e 3ª articulações, associadas ao edema dos punhos e hipotrofia dos interósseos, dão o aspecto de “mão em dorso de camelo” (figura 4).

Figuras coloridas na página 225

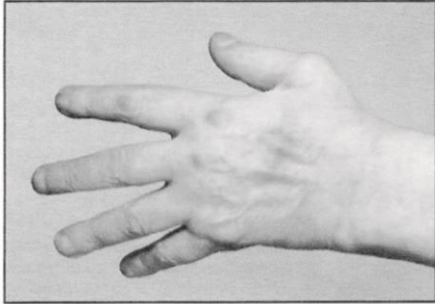


Fig. 1

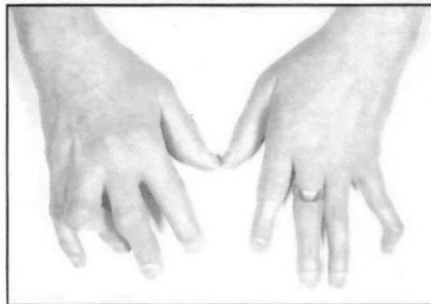


Fig. 2

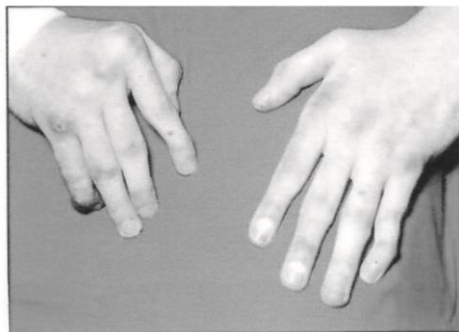


Fig. 3

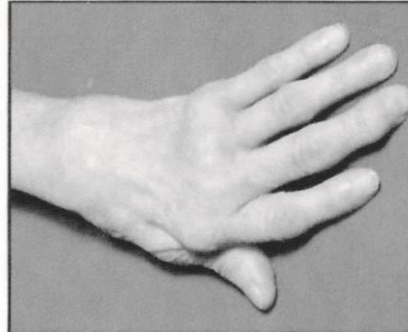
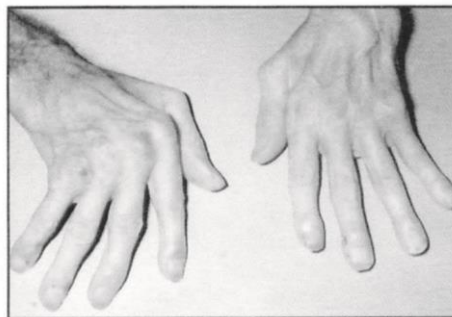


Fig. 4

Além da ocorrência da semiflexão dos punhos associada ao desvio ulnar dos dedos (Figura 5), é achada em alguns casos a síndrome do túnel do carpo, que é causada pela compressão do nervo mediano, comprovado pelo exame clínico através dos testes de Phalen e Tinel. Fig. 5 O cotovelo é atingido com frequência, e muitas das vezes ocorre a perda da extensão total da articulação, sem percepção pelo próprio paciente.



A coluna cervical e as articulações temporomandibulares estão envolvidas, e, nos casos avançados a anilose da 2ª ou reabsorções dos côndilos mandibulares poderão ocorrer.

Os joelhos são acometidos e podem conduzir a uma posição em flexão irreversível que pode ser exacerbada pela frouxidão dos ligamentos e atrofia da musculatura da panturrilha. Uma coleção líquida articular pode conduzir a um abaulamento na porção posterior da articulação e leva a formação do cisto de Baker. Quando rompe, o líquido nele contido corre para musculatura da panturrilha provocando dor e um processo inflamatório local, onde o diagnóstico diferencial com a tromboflebite se faz algumas vezes.

As articulações dos tornozelos apresentam raro comprometimento, enquanto que o envolvimento dos pés é mais comum. As deformidades mais encontradas são o hallux valgus e subluxação plantar da cabeça dos metatarsianos, assim como hiperextensão da(s) metatarsofalangeana(s) e flexão da interfalangeana proximal, caracterizando o “dedo em martelo”.

Diagnóstico

A história clínica e o exame físico, adequado e completo, ainda são os alicerces para definir o diagnóstico correto, acrescentados pelos exames laboratoriais complementares em algumas dessas doenças.

Na artrite reumatoide, o diagnóstico é basicamente clínico. O paciente é considerado como tendo artrite reumatoide se apresentar pelo menos 4 dos 7 critérios classificatórios do Colégio Americano de Reumatologia (ACN), elaborados em 1988.

Os critérios de 1 a 4 devem estar presentes por um período mínimo de 6 semanas, e os que apresentam 2 diagnósticos clínicos não são excluídos.

CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DA ARTRITE REUMATÓIDE, SEGUNDO O COLÉGIO AMERICANOS DE REUMATOLOGIA

Crítérios	Definição
1 - Rigidez matinal	Rigidez matinal na região articular ou periarticular, com duração de pelo menos 1 hora antes da melhora máxima.
2 - Artrite de três ou mais regiões articulares	Pelo menos três regiões articulares, simultaneamente, com aumento de volume de partes moles ou líquidos (não somente proliferação óssea isolada) observado por médico. As 14 regiões articulares possíveis são (direita ou esquerda) IFP, MCF, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e MTF.
3 - Artrite das articulações das mãos	Pelo menos uma área articular aumentada de volume, como descrita acima, no punho, MCF ou IFP.
4 - Artrite simétrica	Envolvimento simultâneo da mesma área articular, em ambos os lados do corpo (envolvimento bilateral de IFP, MCF ou MTF, é aceito sem absoluta simetria).
5 - Nódulos reumatoides	Nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfícies extensoras ou regiões periarticulares, observadas pelo médico.
6 - Fator reumatoide	Demonstração de quantidades anormais de FR sérico por qualquer método que tenha sido positivo em menos de 5% dos controles normais.
7 - Alterações radiográficas	Alterações radiográficas típicas de artrite reumatoide, em incidência pósterio-anterior da mão e punho, devendo incluir erosões ou descalcificação óssea mais intensa na área periarticular.

Algumas doenças entram no diagnóstico diferencial da AR.

As infecções viróticas podem ter o quadro inicial semelhante ao comprometimento articular da AR. Na rubéola, hepatite B e C e polimialgia reumática (principalmente no idoso), a inflamação articular pode ser confundida com a AR.

As doenças por depósito de cristais de pirofosfato de cálcio podem simular a AR nas formas pseudo-reumatoide.

Nas manifestações frustras, mono ou oligoarticulares, com manifestações gerais e anemia, o diagnóstico diferencial tem que ser realizado.

Síndrome de Felty

É caracterizada pela tríade:

- Artrite Reumatoide
- Esplenomegalia
- Leucopenia

Simultaneamente, os pacientes podem apresentar febre, emagrecimento e infecções associadas.

Lesões vasculares, ulcerações e hiperpigmentação associadas a anticorpos antinucleares, fazem parte de todo o cortejo da síndrome.

Quando os portadores dessa síndrome não respondem ao tratamento medicamentoso, associada a infecções recorrentes em consequência da leucopenia, está indicado a esplenectomia, porém citopenia poderá recorrer pós-procedimento.

Alguns estudos já demonstraram na Síndrome de Felty, uma maior incidência de doença maligna linfoproliferativa. Temos um caso relatado da Síndrome numa mulher de 74 anos (referência Conduta Médica) com alterações articulares das mãos com “dedo em pescoço de cisne”

(Figura 6 e 7). *Figuras coloridas nas páginas 225 e 226*



Tratamento

É recomendado iniciar o curso de fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMAND) sintético assim que o diagnóstico for realizado.

Sabe-se que os AINEs têm ação analgésica, entretanto, não previnem as erosões e nem a progressão da doença. Podem ser usados com os DMARDs.

Os corticosteroides em doses baixas como a prednisona numa dose diária de 5 a 10mg tem efeito anti-inflamatório imediato e diminuem as erosões articulares. Associados aos DMARDs, que possuem ação mais lenta, tem nessa associação um efeito benéfico até os DMARD (s) começarem a proporcionar seus efeitos benéficos aos pacientes.

Os pacientes que possuem comprometimento articular, as doses não devem ultrapassar 10mg/dia. Se ocorrerem as manifestações extra articulares como pericondrite e esclerite, doses mais altas são empregadas com sucesso terapêutico.

Principalmente na mulher, nos tratamentos prolongados com os corticosteroides, as medidas de prevenção contra a osteoporose devem ser programadas.

Em alguns casos, a injeção de corticoide intra-articular é feita na dose de 10-40mg de triancinolona (dose máxima anual: 04 doses) com alívio sintomático.

Os DMARDs Sintéticos

I – Metotrexato (MTX): é o de escolha inicial.

A dose recomendada inicialmente é de 7,5mg V.O./semana. Produz efeito benéfico em 2 a 6 semanas. O paciente é reavaliado em 30 dias, e se não obtiver resposta a dose poderá ser aumentada para 15mg/semanal. A dose máxima é de 25mg semanalmente.

Como a droga é de metabolização hepática, o MTX é contraindicado para pacientes com hepatite crônica. Vigilância vigorosa contra a hepatotoxicidade naqueles com doenças sistêmicas como o diabetes mellitus, doença renal e obesos. O risco de pancitopenia é maior naqueles com doença renal com creatinina sérica maior que 2mg/dia. Os efeitos colaterais desse DMARD são amenizados associando-se ácido fólico (5mg/dia).

Enquanto estiverem usando a droga, as mulheres em idade fértil devem evitar a gravidez, pois a droga apresenta efeito teratogênico.

II – Sulfassalazina: para a AR. É o agente de 2ª linha;

A dose estipulada inicialmente é de 0,5g V.O. duas vezes ao dia. Semanalmente pode ser aumentada em 0,5g até a melhora dos sintomas e pode ser alcançado até a dose máxima diária de 3 gramas. Devem fazer o controle com hemograma completo a cada 2-4 semanas, durante os primeiros três meses.

III – Leflunomida – é um inibidor da síntese de pirimidinas, administrada numa dose única diária oral de 20mg/dia. Deve ser contra-indicado para mulheres que desejam engravidar (ação teratogênica) e homens que desejam ser pais.

Possui ação hepatotóxica e podem levar a alopecia que é reversível com a suspensão do fármaco.

IV – Antimaláricos –

O sulfato de hidroxicloroquina é o mais utilizado para os pacientes com AR, e, com frequência em associação com outros DMARDs como o MTX e a sulfassalazina.

Possui baixa toxicidade nas doses de 200-400mg/dia. Raramente causa retinopatia pigmentar com perda visual. Avaliar a cada 12 meses, ou seja, anualmente para aqueles que utilizam a droga continuamente.

V – Minociclina – o seu mecanismo de ação ainda é desconhecido. Possui atividade antiinflamatória e inibe a colagenose que possui ação agressora do tecido conjuntivo.

VI – Tofacitinibe – aprovado pela FDA, é um inibidor da Janus quinase 3, usado para os pacientes refratários o tratamento com MTX.

A dose diária é de 5mg, duas vezes ao dia, como monoterapia ou associado ao MTX.

Existe um risco de infecções por germes oportunistas ou outros agentes com o uso desse fármaco. Deve ser feito rastreamento para tuberculose e nos casos de tuberculose latente, os pacientes devem ser tratados antes do uso da droga.

DMARDs biológicos

I – Inibidores de Fator de Necrose Tumoral (TNF)

É uma citocina pró-inflamatória, e são acrescentados ao tratamento daqueles pacientes que não apresentam resposta com o uso do MTX e como terapia inicial associado ao MTX.

Atualmente existem cinco inibidores de TNF: etanercept, infliximabe, adalimumabe, golimumabe e certolizumabe pegol.

Etanercept é uma proteína recombinante solúvel de fusão Fc: receptor de TNF é administrado por via subcutânea, na dose de 50mg/ semana.

O infliximabe é um anticorpo quimérico monoclonal, é dado por via endovenosa numa dose de 3-10mg/kg, em infusões repetidas após 2, 6, 10 e 14 semanas. Já o adalimumabe, que é um anticorpo monoclonal humano que se liga ao TNF, é aplicado mensalmente, por via SC na dose de 50mg. O golimumabe é administrado por via subcutânea numa dose mensal de 50mg.

O certolizumabe pegol é um anticorpo monoclonal peguilado, que é administrado por via SC nas doses de 200-400mg, a cada 2-4 semanas.

O rastreamento para os casos de tuberculose latente tem que ser efetuado antes de ser iniciada a terapia com os bloqueadores de TNF. Se o paciente apresentar febre ou outras manifestações de infecções importantes, é prudente avaliar e suspender o fármaco.

Algumas complicações neurológicas já foram evidenciadas em alguns pacientes que foram tratados com etanercept.

Em 2009 a FDA notificou alguns relatos de leucemias. Cuidados aos pacientes com insuficiência cardíaca congênita, principalmente com o uso de infliximabe.

São medicamentos de alto custo. Relato de gastos anuais de mais de US\$ 10.000,00.

Abatacept

É um fármaco aprovado pela FDA para tratamento de AR com resposta satisfatória em 50% dos pacientes com doença ativa e em uso de MTX e um inibidor de TNF.

Constituído por uma proteína recombinante que é produzida pela fusão de um fragmento do domínio Fc da IgG humana a um domínio extracelular do receptor inibitório da célula T (CTLA4) com bloqueio da coestimulação da célula T.

Rituximabe

Aprovado pela FDA para ser utilizado combinado ao MTX aos pacientes que apresentam refratariedade ao tratamento com inibidor de TNF.

É um anticorpo monoclonal murino humanizado que depleta as células B.

Tocilizumabe

Aprovado pela FDA para ser utilizado combinado ao MTX com a indicação igual rituximabe.

É um anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor de IL-6 (citocina inflamatória) que tem papel importante na gênese da AR.

Prognóstico da Atrite Reumatoide

Após meses ou anos, as deformidades podem surgir, e, as mais comuns são: desvio ulnar dos dedos, deformidade em batoeira, em “pescoço de cisne”, deformidade em valgo do joelho e subluxação das articulações MTF.

A mortalidade maior ocorre pela doença cardiovascular, que parece resultar dos efeitos deletérios do processo inflamatório crônico no sistema vascular.

Esclerose Sistêmica

É uma doença inflamatória crônica, autoimune, que tem como denominador comum uma endoarterite proliferativa associada a fibrose tecidual.

Atinge principalmente o sexo feminino, numa proporção de 3:1, na faixa de idade dos 30 aos 50 anos. Os afro-americanos são mais acometidos que os brancos e apresentam pior prognóstico.

A esclerose sistêmica (ES) foi descrita pela primeira vez numa paciente jovem de Nápoles em 1753.

Apesar das manifestações cutâneas serem reconhecidas mais facilmente, a ES é um distúrbio sistêmico que acomete quase todo o organismo. O conceito de sistêmica foi proposto pela primeira vez por Goetz em 1945, e em 1964, a esclerose sistêmica cutânea limitada também designada de Síndrome CREST (calcinose, fenômeno de Raynaud, distúrbios da motilidade esofágica, esclerodactilia e telangectasia) foi separada da telangectasia hemorrágica hereditária por Winterbauer. No século XX (1988) foi suprimido o termo “progressiva”, surgindo a denominação esclerose sistêmica.

Etiopatogenia

Diversos fatores estão envolvidos na gênese dos processos fibróticos da esclerose sistêmica. Dentre estes, destacamos: sílica (mineiros de carvão), silicone (prótese mamária e outras), solventes orgânicos (benzeno, tolueno, tricloroetileno, etc.), certas drogas (bleomicina, Ltriptofano e inibidores do apetite). Supõe-se que o estímulo exógeno, naqueles predispostos conduza uma resposta imunológica levando à endoartrite e fibrose dos tecidos.

A ocorrência da doença entre familiares é rara. Os gêmeos monozigóticos são afetados numa proporção de 20%. Em algumas raças, a incidência tem associação com os antígenos HLA-DQA1, HLA-DQ7 e DR2.

Os fatores imunológicos são demonstrados pelos auto anticorpos circulantes. Noventa e cinco por cento (95%) são FAN positivos.

O anticorpo anticentrômero é de aparecimento precoce, principalmente na forma localizada da doença. São detectados em outras doenças (por exemplo: na cirrose biliar primária). O antiScl70 (antitopo isomerase 1) correlaciona-se com a forma difusa da doença e associação com a fibrose do pulmão. O anti-RNA polimerase e FAN padrão nucleolar pontilhado se associam a crise renal esclerodérmica, doença cardíaca e fibrose pulmonar.

Na doença difusa, 8% dos pacientes apresentam anticorpo Anti-U3 RNP (antifibrilarina) e FAN nucleolar. Já na associação com doença mista, apenas 5% apresenta positividade para Anti-U1 RNP e FAN pontilhado.

Sinais e Sintomas

- **Pele:** as manifestações cutâneas algumas vezes são precedidas pelo fenômeno de Raynaud.

De acordo com a intensidade e evolução da agressão cutânea, podemos definir uma sucessão de 3 (três) fases clínicas de ES: 1ª fase – exsudativa ou edematosa

2ª fase – indurativa ou esclerótica

3ª fase – atrófica ou tardia

Na 1ª fase, detectamos edema e espessamento cutâneo, associado a eritema. O início, de um modo geral, começa pelas mãos. As mãos ficam “suculentas”, e, quando se estende até a raiz do cotovelo caracteriza o chamado “edema em luva”.

Na 2ª fase evolutiva, é estabelecida a clássica esclerose, com endurecimento cutâneo aderido aos planos profundos e dificultando a mobilidade articular. Nesta fase também chamada indurativa, surgem as alterações de coloração da pele. Altera-se o metabolismo dos melanócitos e a pele assume um tom acobreado semelhante ao achado na Doença de Addison. Podem surgir com o progredir da doença, áreas de hiperpigmentação e despigmentação, assumindo um aspecto rajado da pele denominado leucomelanoderma (Figura 8) ou “sal e pimenta”. *Figura colorida na página 226.*



Fig. 8

Quando a doença é limitada a pele conforme já citado, o paciente pode apresentar a chamada síndrome de CREST (C- calcinose; R- Raynaud; CE- esôfago; S- sclerodactily; T- telangectasia). Naqueles com o comprometimento cutâneo difuso, a doença evolui com o comprometimento visceral e prognóstico mais reservado.

A 3ª fase atrófica ou tardia aparece após a fase esclerótica clássica, com predomínio da incapacidade funcional, principalmente das extremidades com a conformação da chamada “mão em garra” que resulta da esclerose da pele e anexos.

Na fase crônica da doença além do comprometimento cutâneo, vísceras e órgãos nobres podem estar comprometidos.

- **Fenômeno de Raynaud**

É um fenômeno trifásico que se caracteriza por: palidez, cianose e rubor, tanto nas mãos quanto nos pés, e se correlaciona com as baixas temperaturas ou tem associação com o stress emocional. Surge em 95% dos pacientes com ES, e, em alguns poderão aparecer meses ou até anos antes das outras manifestações da doença (Figura 9 e 10). *Figuras coloridas na página 226.*

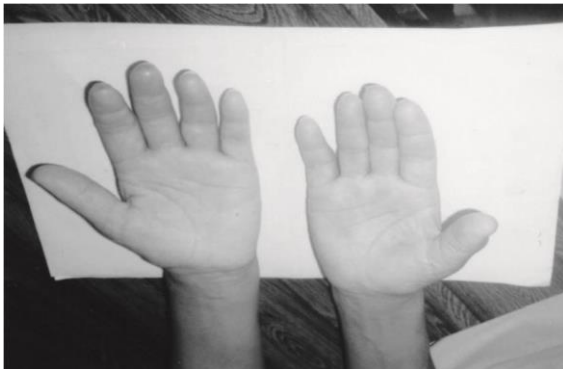


Fig. 9 - 1ª fase do Raynaud

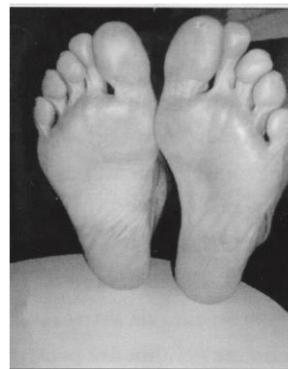


Fig. 10 - 2ª fase do Raynaud

Associados ao fenômeno, o doente pode se queixar de dor nos segmentos afetados (mãos ou pés), parestesias e extremidades frias.

- **Aparelho Musculoesquelético e Articulações**

Artralgia, artrite, alopecia e fraqueza muscular, são os sintomas e sinal mais frequentes nos pacientes com ES. Em 15% dos casos, o início da doença é precedido de dor e edema articulares.

A mobilidade articular é comprometida pela fibrose da pele sobrejacente associada a contraturas em flexão. Nessa ocasião podemos observar a fâcies característica da doença: microstomia, afilamento do nariz e lábios, desaparecimento dos sulcos nasogenianos e teleangectasias na face, configurando o aspecto de “face de tapir” (Figura 11). *Figura colorida na página 226.*



Fig.11

Nos casos avançados doença poderá ocorrer reabsorção óssea das extremidades. Alguns (10%) têm miopatia inflamatória semelhante à da polimiosite. Elevação das enzimas musculares, isto é, creatinofosfoquinase (CPK) e aldolase com eletroneuromiografia normal podem ser achados nesses casos. Quando existe o encontro de um processo inflamatório muscular mais acentuado e eletroneuromiografia anormal, o diagnóstico é de uma síndrome de superposição, ou seja, ES mais miopatia inflamatória com o anticorpo anti-Pm-ScL positivo.

- Manifestações Pleuropulmonares

A doença pulmonar constitui nos dias atuais, a principal causa de morbidade e mortalidade na ES. As principais pela maior frequência são a pneumopatia intersticial (PI) e a hipertensão pulmonar.

Os pacientes que apresentam a doença cutânea limitada são mais predispostos ao desenvolvimento da hipertensão pulmonar, clinicamente manifestada por dispneia de esforço e sinais de IVD (insuficiência ventricular direita), com P₂ hiperfonética. A evolução é de um cor pulmonale (Figura 12). *Figura colorida na página 226.*

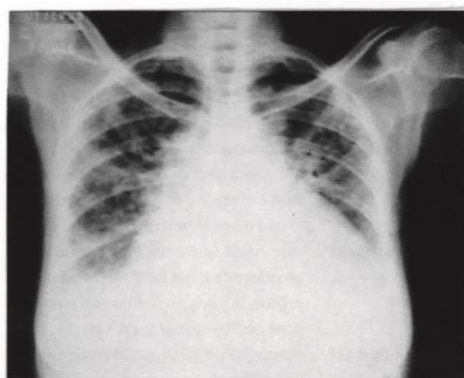


Fig.12

No exame físico daqueles que apresentam fibrose intersticial, são detectados os estertores inspiratórios secos (“velcro”).

O comprometimento da pleura é menos frequente, constituindo mais um achado de necropsia.

Naqueles com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), a pneumonia por aspiração poderá ocorrer, principalmente se apresenta distúrbio motor do esôfago associado.

- Coração e Pericárdio

As manifestações cardíacas na ES incluem as dos comprometimentos miocárdico e pericárdico, arritmia cardíaca, sendo de mau prognóstico em alguns casos.

Os achados de necropsia mostram alterações fibróticas no miocárdio e são consequentes aos vasoespasmos recorrentes, denominado de “fenômeno de Raynaud miocárdico”.

A isquemia miocárdica intersticial, assim como o comprometimento dos capilares e arteríolas, favorecem o aparecimento de grave insuficiência cardíaca.

Alguns apresentam sintomas anginosos (angina de Herbeden), cujos pacientes são conduzidos algumas vezes à morte súbita.

Em 5 a 10% dos achados eletrocardiográficos, aparecem arritmias atriais e ventriculares, enquanto que a monitorização eletrocardiográfica de 24 horas detecta distúrbio de ritmo e da condução em 60 % dos pacientes.

Derrame pericárdico geralmente é assintomático e evidenciado pelo ecocardiograma em 40 % dos pacientes. Raramente desenvolvem doença pericárdica sintomática e grave.

- Manifestações do Trato Digestivo

Todos os segmentos do trato digestivo podem ser afetados, da boca ânus, resultantes do comprometimento da musculatura lisa e fibrose tecidual.

Na boca, a queixa mais frequente é a odontalgia consequente ao comprometimento periodontal detectado no estudo radiográfico pelo “sinal de Blackburn”, que é o espessamento da membrana periodôntica acima de 0,5 mm, podendo evoluir para uma alveolite dentária.

O esôfago é a víscera mais atingida (80 e 90%). No início ocorrem as manifestações da doença do refluxo gastroesofágico. Em alguns pacientes, os sintomas são agravados pelos bloqueadores dos canais de cálcio, utilizados no tratamento do fenômeno de Raynaud. Se a doença progride para fibrose, o paciente começa a se queixar de disfagia progressiva pela falta de relaxamento de esfíncter esofágico inferior. O esôfago se torna dilatado, hipocinético e com perda de sua elasticidade.

O estômago raramente é acometido. As alças jejunoileais podem estar hipocinéticas e dilatadas, favorecendo os episódios de constipação alternados com diarreia. O comprometimento dos cólons é decorrente da formação diverticular com boca alargada que pode provocar pseudoobstrução e abdome agudo.

Alguns casos com queixas de tenesmo, incontinência fecal e prolapso retal, resultam das alterações do esfíncter anal.

- Manifestações Renais e do Trato Gênero-Urinário

A crise renal esclerodérmica com alto índice de morbidade e mortalidade tem sido reduzida com a utilização precoce dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA).

Tem sido demonstrado que no sexo masculino, o comprometimento renal conduz a um pior prognóstico. Além disso, poderá ocorrer disfunção erétil e a síndrome de Peyronie- “like” em associação com a rigidez dos corpos cavernosos. Quando ocorre fibrose vaginal, a mulher pode se queixar de dispareunia e infecções urinárias de repetição que podem ser consequentes à hipocinesia da bexiga. Redução de volume das mamas, hipoplasia uterina e de anexos, favorecem a dificuldade para as esclerodérmicas engravidarem.

Alterações Neurológicas

Devido à fibrose dos tecidos moles comprometendo o nervo mediano, a síndrome do túnel do carpo ocorre com mais frequência, enquanto que as vasculites hemorrágicas cerebrais advêm numa menor proporção.

A neuralgia do trigêmeo pode ocorrer naqueles com escleroderma facial.

Critérios Diagnósticos

Os critérios diagnósticos foram propostos pelo *Comitê de Critérios Diagnósticos do American College of Rheumatology*, no qual o diagnóstico é estabelecido se a paciente apresentar o critério maior ou pelo menos dois dos critérios menores.

Critério maior: esclerodermia proximal

Critérios menores: 1 - esclerodactilia;

- 2 - cicatrizes ou úlceras de polpas digitais;
- 3 - perda do coxim da parte distal do dedo;
- 4 - fibrose pulmonar bibasilar demonstrada do Rx;

O critério maior foi estabelecido pela sua elevada especificidade, ao separar a esclerodermia das doenças similares, com uma sensibilidade e especificidade de 91 e 99%, respectivamente.

Tratamento

O tratamento do escleroderma é sintomático de acordo com os órgãos envolvidos.

Os anti-inflamatórios não hormonais são utilizados nos casos de artralgia ou artrite. O fenômeno de Raynaud, presente em 95% dos pacientes, pode ser tratado com o uso de drogas vasoativas, e, dentre estes podem ser utilizados:

- I - nifedipina – 30-120mg/dia V.O.
- II - losartana 50mg; (bloqueador dos receptores de angiotensina)
- III - sildenafil V.O. 50mg/dia (ou até 2x/dia), previne o aparecimento de úlceras das extremidades e na cicatrização das existentes.

O diltiazem (até 240mg/dia) ou a pentoxifilina (800mg/dia), quando o paciente apresenta DRGE (doença do refluxo gastresofágico) com hipotensão do EEI (esfíncter esofágico inferior) importante.

Nos casos com comprometimento esofágico, algumas medidas são adotadas para o refluxo gastresofágico, como não comer refeições copiosas à noite, e utilizar como medicamentos os inibidores de bomba protônica nas doses determinadas pelos Consensos, ou seja, dose dupla de 80mg/dia para alguns casos de esofagite como aquelas de grau A a D de Los Angeles. As drogas procinéticas são também prescritas (bromoprida, domperidona e metoclopramida). Se ocorrer má absorção em consequência ao supercrescimento bacteriano, tem indicação a antibioticoterapia com tetraciclina 2gr/dia (500mg de 6/6h).

A crise renal esclerodérmica é tratada em ambiente hospitalar com doses agressivas de IECA, iniciando-se com captopril 25mg V.O. de 6/6horas, e se houver indicação fazer até a dose máxima de 100mg de 6/6h.

Nos casos de insuficiência renal, a diálise é instituída até o retorno normal da função do rim. Naqueles com doença pulmonar intersticial grave, a ciclofosfamida isolada ou combinada com corticoides tem a sua indicação.

Lupus Eritematoso Sistêmico (LES)

É o protótipo de doença autoimune, proteiforme e caracterizada pela produção de auto anticorpos circulantes, crônica, multisistêmica, de causa desconhecida, e, apesar de ocorrer em qualquer faixa de idade, é mais comum dos 15 aos 35 anos, atingindo mais o sexo feminino no período de maior fertilidade.

O nome “lúpus” data do século XV e se origina do latim que significa “lobo”. A semelhança das lesões da mordida do lobo, deu origem a lesão facial encontrada em alguns pacientes.

Na literatura médica, o lúpus iniciou a sua história como sendo uma doença cutânea até 1872, quando Kaposi, a caracterizou como sendo sistêmica. Foi William Osler que em 1904 deu ênfase ao comprometimento sistêmico, ou seja, além das alterações cutâneas, os pacientes apresentavam comprometimentos viscerais.

Libman e Sacks, na década de 1920, descreveram a endocardite abacteriana verrucosa atípica. Klemperer e colaboradores, em 1935 demonstraram a presença das lesões vasculares do rim, denotando as características lesões em “alça de arame”.

O ano de 1948 marcou o início das descobertas laboratoriais com Hargraves e colaboradores, ao detectarem em alguns pacientes o fenômeno da “célula LE”.

A partir daí, novos estudos e pesquisas se sucederam, e novos auto anticorpos vem sendo descobertos, alguns específicos, favorecendo em alguns aspectos a compreensão da sua etiopatogenia.

Até os dias atuais, a proporção da doença é de 08 mulheres para 01 homem, com distribuição universal e uma incidência crescente nos indivíduos da raça negra. Estatísticas apontam a frequência em mulheres afrodescendentes nos Estados Unidos, e pouco incidente no Oeste do continente africano, concluindo-se que fatores ambientais podem participar na gênese da doença.

O que sabemos de concreto da etiopatogenia do LES?

A sua causa ainda é desconhecida, e, várias pesquisas já efetuadas apontam a participação de fatores ambientais, hormonais, genéticos e virais em associação com alterações do sistema imunológico, ou seja, é uma doença que produz auto-anticorpos dirigidos contra as suas próprias células.

O uso de algumas drogas, induzindo ao lupus por drogas, são destacadas a isoniazida, hidralazina, procainamida e a carbamazepina como as mais frequentes, pois existem outras que poderão participar nessa gênese, demonstrando o quanto a doença é favorecida por agentes agressores externos.

A produção exagerada de auto anticorpos circulantes (anti-Sm, anti-DNA, anti-histona, antiRNP e outros) com alterações dos linfócitos B e células T, modificam todo o equilíbrio do sistema imune nesses indivíduos, com a formação dos imunocomplexos e ativação do sistema de complemento, culminando com o processo inflamatório e lesões de vários órgãos tão peculiares da doença.

Manifestações Clínicas e Alterações Laboratoriais

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença pleomórfica, e suas manifestações iniciais podem ser insidiosas ou de início agudo.

Pode começar com astenia, febre de origem obscura e perda de peso. Outras vezes pode manifestar-se com acometimento cutâneo, articular, de serosas ou renal.

- Pele

Oitenta por cento dos pacientes apresentam as manifestações dermatológicas do LES. Na maioria das vezes nas áreas do corpo expostas à luz solar.

Geralmente existe sensibilidade (fotossensibilidade) aos raios ultravioletas. Trabalhos já demonstraram que as lâmpadas fluorescentes podem favorecer tais alterações.

A lesão típica e clássica é a eritematosa em “asa-de-borboleta”, que atinge as regiões malaras e dorso do nariz (Figura 13). *Figura colorida na página 227.*



Fig. 13

As ulcerações orais ocorrem em 40% dos casos e estão dentro dos critérios de classificação do LES.

Lúpus Discoide

No lúpus eritematoso discoide crônico, as lesões são circulares e demarcadas, daí a semelhança a um disco, originando tal designação.

Podem ser detectadas em qualquer parte da superfície corporal, entretanto, são mais comuns na face e no couro cabeludo, são assintomáticas, vermelhas ou violáceas, com diâmetro variando de 1 a 2 cm, superfície plana e descamativa e podem deixar cicatrizes.

Na raça negra, a hipopigmentação (tipo vitiligo) é desfigurante. Já no lúpus cutâneo subagudo a frequência é maior nas mulheres e na raça branca (Figura 14). *Figura colorida na página 227.* Pode ser induzido por drogas, com maior encontro nos usuários de hidroclorotiazida e bloqueadores dos canais de cálcio. Em alguns são detectados os anticorpos anti-histona. A presença dos anticorpos anti-Ro/SS-A são demonstrados em 29% dos pacientes.



Fig. 14

- Articulações e Músculos

Artralgia associada a sinais inflamatórios são observados numa grande maioria dos lúpicos. Em aproximadamente 95% dos pacientes com LES constituem as manifestações clínicas mais frequentes.

Artralgia e/ou artrite não tem características próprias para lupus, podem ser assimétricas, migratória, e às vezes ser semelhante ao comprometimento articular de AR (artrite reumatóide). Não existe dano à sinovia, e em 10% pode ser detectado a artropatia crônica ou artropatia de Jaccoud, isto é, existe a preservação da função articular e não é erosiva. Portanto, evolui sem deformidades. Naqueles pacientes que fazem uso de corticosteroides por longo tempo, poderá ocorrer necrose asséptica ou avascular, sendo mais comum nas articulações coxofemorais.

Mialgias em vários grupos musculares são frequentes durante o período de exacerbação da doença, assim como a miosite inflamatória com elevação de enzimas musculares (CPK e Aldolase).

- Pleura e Pulmões

A pleura é comprometida, e 40% apresentam derrame pleural. Pneumonite aguda, hipertensão e hemorragia pulmonar podem ocorrer.

As manifestações clínicas vão desde uma tosse seca, dor tipo pleurítica e dispneia em graus variados de comprometimento. Tanto a hemorragia quanto a hipertensão pulmonar são raras e graves, com alto índice de mortalidade.

- Pericárdio e Coração

Quarenta e oito por cento dos pacientes apresenta derrame pericárdico associados à pericardite, entretanto, pericardite constrictiva e tamponamento cardíaco são raros.

Manifestações de comprometimento miocárdico (miocardite) podem ocorrer em apenas 7% dos pacientes cujas manifestações clínicas são as relacionadas ao quadro de insuficiência cardíaca congestiva.

A hipertensão arterial é frequente com o uso de esteroides, ou quando ocorre nefrite lúpica.

Aqueles que apresentam anticorpos antifosfolípidos podem ser favorecidos pelo aparecimento de TVP (trombose venosa profunda). Existe uma correlação desses anticorpos com doença valvar (1 a 2% dos casos).

- Alterações do Trato Digestivo

Úlceras orais (40%); disfagia (25 a 30%);

Sintomas dispépticos, dor no abdômen, náuseas e vômitos, podem ter correlações com os medicamentos. Pancreatite (8%) pode ser decorrente do uso dos corticosteroides ou nas formas mais graves devido à vasculite.

O aumento do baço (esplenomegalia) é mais comum nas crianças lúpicas, enquanto que as linfonodomegalias podem ocorrer no período de atividade da doença em até 50% dos casos.

- Alterações Hematológicas

Acomete os pacientes em todas as séries e entra nos critérios de classificação da doença.

É mais comum à anemia normocrômica devido à eritropoiese retardada ou deficiência de ferro.

Aproximadamente 10% dos casos tem anemia hemolítica com aumento dos reticulócitos; 50% dos casos tem leucopenia abaixo de 4.500 células/mm³ e plaquetopenia abaixo de 100.000/mm³.

- Manifestações do SNC (Sistema Nervoso Central) e SNP (Sistema Nervoso Periférico)

O início pode ser insidioso ou abrupto.

As manifestações do SNP ou do SNC podem ser decorrentes dos distúrbios metabólicos, infecções, doença sistêmicas como a hipertensão e diabetes mellitus.

Em 1999, o American College of Rheumatology, definiu algumas manifestações neurológicas e psiquiátricas (psicose), com recomendações para o diagnóstico da doença.

- Doença Renal

O comprometimento do rim é definido pelos critérios do American College of Rheumatology (ACR), comprovado pela presença de proteinúria persistente acima de 500mg nas 24 horas, assim como cilindúria no sedimento urinário.

A presença no EAS (elementos anormais e sedimento) do sedimento “telescópado” indica a presença de todos os cilindros, isto é, hialino, hemático, céreo e granuloso.

Quando existem as alterações do sedimento urinário ou da função renal, tem indicação a realização dos estudos histopatológicos através da biópsia do rim.

- **Manifestações do Aparelho Visual**

Em 15% dos pacientes lúpicos, podemos encontrar episclerite e conjuntivite. No exame ocular podem ser detectados na retina os exsudatos e os corpos citóides (Figura 15). *Figura colorida na página 227.* Catarata pode ser consequentemente ao uso crônico de corticosteroides.



Fig.15

- **Alterações LABORATORIAIS** na doença em atividade devem ser sempre pesquisados: hemograma completo, velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa e as frações de C3 e C4 do complemento. A função renal e o exame do sedimento urinário entram no contexto da avaliação. A proteinúria de 24 horas em todos os nefropatas.

Na doença ativa, ocorrem elevação da VHS e da PCR, enquanto que C3 e C4 vão estar diminuídos. VDRL falso-positivo em 25%, FAN positivo em altos títulos, alcançando 95% dos casos. Os anticorpos anti-DNA (75%) da nefropatia lúpica e atividade da doença, anti-SM (30%), considerado como anticorpo altamente específico. Os anticorpos anti-HISTONA e o antiP estão associados aos lúpus induzido por drogas e psicose no LES, respectivamente. São também pesquisados os anticorpos antifosfolipídeos e a célula LE que é positiva em 80% dos casos, porém excluída dos critérios diagnósticos de lúpus em 1997 por Hochberg.

Diagnóstico

Os critérios de classificação do LES foram propostos em 1982 e revisados em 1997 pelo Colégio Americano de Reumatologia. Tais critérios são constituídos por 11 alterações clínicas e laboratoriais.

Na revisão feita em 1997, foi substituída a célula LE pelos anticorpos antifosfolipídeos (anticardiolipina e anticoagulante lúpico) ou o teste falso-positivo para sífilis. (tabela 1)

Nos dias atuais, o paciente é classificado como portador de LES se apresentar pelo menos quatro dos novos critérios, (com pelo menos um clínico e um laboratorial) concomitante, ou na evolução da doença, contribuindo para um aumento da sensibilidade no diagnóstico de LES (Tabela 2) pelos critérios do SLICC.

TABELA 1

Critérios revisados de classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico

- 1 - Rash malar
- 2 - Lesão discoide
- 3 - Fotossensibilidade
- 4 - Úlceras orais
- 5 - Artrite (não erosiva de duas ou mais articulações)
- 6 - Serosite – Pleurite
Pericardite
- 7 - Renal (proteinúria maior que 0,5g/dia e cilindros celulares)

- 8 - Neurológico (convulsão e psicose)
- 9 - Hematológico (anemia hemolítica, leucopenia < 4.000/mm³; linfopenia < 1500/mm³ e plaquetopenia < 100.000/mm³)
- 10 - Alterações Imunológicas (anticorpo anti-ds DNA, anticorpo anti-Sm, Anticorpos antifosfolípidos (anticardiolipina IgG/ IgM, anticoagulante lúpico, VDRL falso-positivo)
- 11 - Anticorpos antinucleares (FAN)

TABELA 2

Critérios de classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), (System Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for System Lupus Erythematosus – SLICC Classification Criteria) Critérios Clínicos

1 - Lúpus Cutâneo Agudo

Erupção malar Lúpus bolhoso

Necrose epidérmica tóxica decorrente do LES

Fotossensibilidade

Lúpus cutâneo subagudo

2 - Lúpus Cutâneo Crônico

Erupção discoide clássica

Lúpus hipertrófico (verrucoso)

Paniculite Lúpica (lupus profundo)

Lúpus de mucosas

Lúpus eritematoso

Lúpus pernio

Overlap Lupus discoide/liquen plano

3 - Úlceras Orais

4 - Alopecia não cicatricial

5 - Sinovite

6 - Pleurite

Pericardite

7 - Renal

Relação proteína/creatinina urinária (ou proteinúria de 24 horas)

> 500mg/24 horas ou cilindros hemáticos

8 - Neurológico

Convulsão

Psicose

Mononeurite múltipla

Mielite

Neuropatia periférica ou craniana

Estado confusional agudo

9 - Anemia hemolítica

10 - Leucopenia (< 4.000/mm³), ou linfopenia (< 1.000/mm³) pelo menos 1 vez

11 - Trombocitopenia (<100.000/mm³) – pelo menos 1 vez

Critérios Imunológicos

- 1 - Anticorpo antinuclear (FAN) positivo
 - 2 - Anticorpo anti-DNA de dupla hélice (anti-ds DNA) positivo (no caso da técnica de Elisa: 2 vezes acima do valor de referencia)
 - 3 - Anticorpo anti-SM positivo
 - 4 - Anticorpo antifosfolipideo positivo (qualquer um dos abaixo):
 - Anticoagulante lúpico
 - Teste falso-positivo para sífilis (VDRL falso-positivo)
 - Anticardiolipina (IgA, IgG ou IgM) – títulos moderados a altos
 - Anti β_2 glicoproteína I (IgA, IgG ou IgM)
 - 5 - Complemento baixo (C3, C4, CH50)
 - 6 - Teste de Coombs direto positivo na ausência de anemia hemolítica
- Classificar LES:** 4 ou mais critérios (pelo menos 1 clínico e 1 imunológico), que não precisam estar presentes no mesmo momento.
- Classificar LES:** nefrite definida por biopsia renal mais FAN e/ ou anti-ds DNA positivo. LE.

Tratamento

O tratamento do LES visa:

I – Medidas Gerais: evitar exposição ao sol e fazer aplicação de protetores para pele (filtro solar) todas as vezes que forem se expor à luz solar. Alguns casos são tratados com aplicação local de corticosteróides.

Antes de iniciar o tratamento, é necessário excluir infecções e qualquer distúrbio metabólico.

II – Terapêutica Farmacológica

Os sintomas e sinais articulares moderados podem ser tratados com repouso e o uso de AINEs (anti-inflamatórios não hormonais).

Os antimaláricos (hidroxicloroquina) são indicados para o tratamento das lesões cutâneas ou dos sintomas articulares acentuados, numa dose de 200 – 400mg/dia. Fazer o controle oftalmológico de rotina, pelo menos uma vez por ano.

Nos casos que apresentam anemia hemolítica, púrpura trombocitopenica trombótica, glomerulonefrite, pericardite, miocardite e alterações neurológicas, o tratamento baseia-se com uso dos corticosteroides. As doses iniciais são de 40 -60mg de prednisona V.O.

Quando ocorre o comprometimento do sistema nervoso central, as doses dos corticosteroides são maiores. Um dos efeitos colaterais devido às altas doses principalmente é a psicose. Se ocorrer, a dose deverá ser reduzida.

Aqueles que apresentam resistência aos corticosteroides são submetidos ao tratamento com as drogas imonossupressoras, e, dentre estas temos a ciclofosfamida, o micofenolato de mofetil e a azatioprina, prescritos com cautela e experiência clínica. Nas mulheres, a ciclofosfamida em alguns casos é administrada com análogos de hormônio que libera gonadotrofina (Gn RH), com a finalidade de proteger contra a insuficiência ovariana precoce.

Foi aprovado pela FDA, o uso do BELIMUMABE, anticorpo monoclonal inibidor do crescimento das células B, para aqueles pacientes com doença ativa e sem resposta ao tratamento com AINEs, antimaláricos ou imonossupressores. A sua eficácia nos casos mais graves, permanece obscura.

As complicações raras, como a vasculite mesentérica, que na maioria das vezes é fatal, cuja complicação de pior prognóstico é a perfuração intestinal, são tratadas com corticosteroides em altas doses e a ciclofosfamida em pulsos sob monitoramento rigoroso.

Na síndrome antifosfolipídica (SAAF), o tratamento é a anticoagulação. As gestantes com perda fetal recorrente associada à positividade para os anticorpos antifosfolipídeos são submetidas ao tratamento com heparina de baixo peso molecular (enoxaparina sódica) e baixas doses de ácido acetilsalicílico. A varfarina é contraindicada devido aos efeitos teratogênicos. Na SAAF grave, pode ser adotado na fase aguda a seguinte abordagem:

- heparina endovenosa, corticosteroide em altas doses e imunoglobinas endovenosa ou plasmaferese.

Todos os pacientes com SAAF, de acordo com as diretrizes, devem ser tratados com anticoagulação por toda a vida.

Síndrome de Sjögren

É uma doença autoimune, que se caracteriza por acometer as glândulas exócrinas, alguns órgãos numa proporção menor e infiltrações linfoplasmocitária dos tecidos comprometidos. Como ocorre o acometimento supracitado, os portadores da síndrome apresentam diminuição da secreção das glândulas lacrimais e parótidas.

As mulheres e a idade em torno dos 50 anos constituem a maioria estatisticamente.

A Síndrome de Sjögren (SSj), pode ocorrer de forma isolada (Síndrome de Sjögren Primária) ou associa-se a outra doença autoimune sistêmica (Síndrome de Sjögren Secundária), que se associa mais comumente a artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, cirrose biliar primária, polimiosite e doença mista do tecido conjuntivo.

Uma variedade de auto anticorpos estão presentes, sendo mais prevalentes os anti-RNP, antiSS-A/Ro e SS-B/La.

Manifestações Clínicas e Critérios para classificação da Síndrome de Sjögren

Iniciando pelo comprometimento glandular, a SSj caracteriza-se pela diminuição da produção de saliva (xerostomia) e de lágrima (xeroftalmia). As queixas mais frequentes são as oculares: prurido, queimação, dor, sensação de corpo estranho, diminuição da lágrima, fotossensibilidade e dificuldade para mover os cílios. Simultaneamente: boca seca, dificuldade para a mastigação, disfagia principalmente para os alimentos secos, ulceração orais e candidíase.

Critério Europeu para diagnóstico da Síndrome de Sjögren (versão revisada pelo Consenso Americano-Europeu em 2002)

- 1 – Sintomas oculares: resposta positiva a pelo menos uma das questões a seguir:
a - Você tem apresentado sensação diária e persistente de olho seco há mais de 3 meses?
b - Você tem apresentado sensação de areia ou corpo estranho nos olhos?
c - Você necessita usar colírio substituto de lágrima mais que 3 vezes ao dia?
- 2 - Sintomas orais: resposta positiva a pelo menos uma das questões a seguir:
a - Você tem apresentado sensação diária de boca seca há mais de 3 meses?
b - Você tem apresentado aumento recorrente ou persistente de glândulas salivares após a idade adulta?
c - Você precisa beber líquidos para ajudar a deglutir alimentos mais secos?
- 3 - Sinais oculares: resultado positivo a pelo menos um dos testes a seguir:
a - Schirmer 1 \leq 5mm em 5 minutos
b - Rosa bengala \geq 4 de acordo com os escores de Bijsterveld
- 4 - Histopatologia de glândulas salivares menores: escore \geq 1 foco/ 4mm² de infiltrado linfoplasmocitário (1 foco é aglomerado de 50 ou mais linfócitos ou plasmócitos)

5 - Envolvimento de glândulas salivares: resultado positivo em pelo menos um dos exames a seguir: a - Fluxo salivar não-estimulado $\leq 1,5\text{ml}/15\text{minutos}$ b - Sialografia de parótida mostrando sialectasias difusas, sem evidência de obstrução dos ductos maiores. c - Cintilografia salivar com atraso na captação, redução na concentração e/ou atraso na secreção do traçador.

6 - Auto anticorpos: presença dos anticorpos séricos a seguir: a - Anti-SS-A/Ro ou anti-SS-B/La, ou ambos.

Diagnóstico

Síndrome de Sjögren primária: presença de 4 itens positivos em 6, desde de que o item 6 seja positivo.

Síndrome de Sjögren secundária: excluir o item 6 para essa avaliação.

Resposta positiva aos itens 1 ou 2 + duas respostas positivas entre os itens 3 e 5.

Critério de Exclusão

- Radioterapia anterior de cabeça e pescoço
- Infecção por hepatite C
- AIDS
- Linfoma preexistente
- Sarcoidose
- Doença enxerto-versus-hospedeiro
- Uso de drogas anticolinérgicas

Prognóstico

Tem bom prognóstico, porém, o principal fator prognóstico é o potencial que a síndrome apresenta para o desenvolvimento de linfoma.

A SSj secundária associa-se aos fatores prognósticos da forma primária e acrescentam-se aqueles da doença de base.

Tratamento

Para alívio dos sintomas oculares é indicado o uso de lágrimas artificiais. O uso tópico de ciclosporina a 0,05% também melhora o ressecamento e sintomas oculares.

Beber goles de água várias vezes, mascar chicletes e chupar bala preferencialmente sem açúcar, aliviam a secura da boca.

Lembramos que os fármacos atropínicos e o uso de descongestionantes diminuem a secreção salivar, portanto, devem ser evitados.

As manifestações sistêmicas graves são tratadas com corticosteroide (prednisona) ou drogas imunossupressoras.

Pacientes com alterações da glândula parótida e disfunção exócrina grave, anemia, esplenomegalia, neuropatia periférica, vasculite e crioglobulinemia monoclonal mista, apresentam maior risco de desenvolverem linfoma.

Polimiosite e Dermatomiosite

A polimiosite (PM) e a dermatomiosite (DM) são miopatias inflamatórias raras, que determinam incapacidade funcional significativa.

Podem vir associadas a outras doenças autoimunes, isolada ou serem uma manifestação paraneoplásica.

Tanto a PM como a DM, são incidentes nos indivíduos numa faixa etária entre os 30 e 50 anos de idade.

Após os 50 anos de idade, são mais comuns às associadas à malignidade e as por corpúsculo de inclusão.

Ambas são mais frequentes nas mulheres, com exceção da miosite por corpúsculo de inclusão, que é mais frequente no homem.

Manifestações Clínicas

Quais são os sinais e sintomas? I

- Fraqueza muscular:

A fraqueza muscular proximal e simétrica é o sintoma mais característico dessas enfermidades.

De um modo geral, surge insidiosamente na musculatura proximal das pernas, com dificuldade para levantar-se de uma cadeira ou subir os degraus de uma escada, denotam o comprometimento da musculatura proximal pélvica.

Característica marcante é o “levantar miopático”: o doente ao se levantar do leito, gira o corpo para o lado e apoia-se no antebraço para sair da cama.

Ao comprometer a musculatura da cintura escapular, apresentam dificuldade para levantar os braços, pentear os cabelos ou segurar objetos pesados.

Nas formas agudas com importante processo inflamatório, os doentes podem se queixar de mialgia, mas é um sintoma ausente nas formas crônicas da doença.

A musculatura orofaríngea pode estar comprometida, cuja manifestação é dada pelas queixas de disfagia alta associada à disfonia (voz anasalada), que tem em alguns casos a complicação devido a broncoaspiração. II - Lesões da Pele

Diferenciam a dermatomiosite das outras miopatias inflamatórias. Durante esta temos:

1º - Heliotropo: é o eritema violáceo periorbitário em ambos os olhos, como o apresentado no relato de caso.

2º - Rash cutâneo: é evidenciado principalmente na face e tórax, e é fotossensível para alguns pacientes, porém não é pruriginoso.

Sua localização nas regiões cervical posterior e posterior dos ombros constitui o “sinal do xale”. Quando localiza na região anterior do pescoço do tórax, é o “sinal do V”.

3º - Sinal de Gottron: detectado nas superfícies extensoras articulares: interfalangeanas e metacarpofalangeanas das mãos, cotovelos e joelhos.

No início é caracterizado por um eritema, podendo evoluir para lesões papulosas, que se tornam esbranquiçadas.

Nas regiões periungueais das mãos, podem ser evidenciado em alguns casos, áreas de necrose da cutícula, denominado “sinal da manicure”.

Nas regiões palmares, a presença de eritema com hiperqueratose dá as mãos o aspecto de “mão de mecânico”, em linhas horizontais escurecidas e de aparência suja com fissura nas faces lateral e palmar dos dedos.

4º - Calcinose: é mais comum nas formas infanto-juvenil, porém, pode ser encontrada em adultos.

Formam-se nódulos subcutâneos, de consistência endurecida, que ulceram para a pele com o aparecimento de material esbranquiçado que lembra o aspecto de “pasta de dente”.

III – Manifestações Pulmonares de outros órgãos

Ocorrem em 20 a 60% dos casos, apresentando as características de doença pulmonar intersticial com tosse e dispneia aos esforços. A ausculta pulmonar tem crepitações bibasal, e exames de imagem contribuem para o diagnóstico (Rx de tórax e TC de alta resolução).

O comprometimento pulmonar supracitado deve ser diferenciado de infecção respiratória dado pela broncoaspiração consequente ao comprometimento do esôfago superior.

Pode ocorrer miocardite, e a manifestação desse comprometimento se dá através da presença das arritmias cardíacas.

Lembramos que quando ocorre associação com outras doenças autoimunes, como a Síndrome de Sjögren e a Artrite Reumatóide, observamos em geral um comprometimento muscular menos significativo.

Merece destacar em alguns casos, o diagnóstico diferencial da fraqueza muscular da miopatia inflamatória com o efeito colateral de alguns medicamentos em uso como os corticosteroides, antimaláricos e D-penicilamina.

- Miosite associada a Neoplasias

Geralmente são pacientes idosos (60 a 70 anos), não há predileção por cor ou raça e sexo.

A associação das neoplasias é mais comum naqueles com dermatomiosite. A neoplasia pode ser evidenciada antes, simultaneamente ou posteriormente ao quadro da miopatia inflamatória.

Diagnóstico

- ***Quais os exames a serem solicitados?***

1º * dosagem das enzimas séricas

2º * eletroneuromiografia: localização anatômica da lesão muscular

3º * estudo histopatológico da biópsia muscular (processo inflamatório muscular)

1º o achado principal de elevação da CPK (creatinofosfoquinase) comprova a agressão e necrose das fibras musculares, além de avaliar a resposta terapêutica.

Em alguns pacientes, o aumento da CPK não se faz, portanto, devem solicitar a dosagem de outras enzimas com a aldolase, desidrogenase lática e transaminases.

Se tiver ocorrido perda importante da massa muscular, as enzimas podem estar nos valores normais.

- ***Quando não se deve dosar essas enzimas?***

Se o paciente realizou nos dias anteriores eletroneuromiografia ou realizou biópsia muscular, esses procedimentos diagnósticos podem elevar tais enzimas devido à lesão das fibras musculares.

2º - apesar de não ter valor diagnóstico para as miopatias inflamatórias, é de valor para a diferenciação com as neuropatias. Uma atividade elétrica anômala é o que resulta do processo inflamatório. Os potenciais de ação têm baixa amplitude e curta duração.

3º - tanto na **DM** como na **PM**, a biópsia com estudo histopatológico demonstra degeneração com necrose e regeneração das fibras musculares, infiltrados de mononucleares intersticiais e perivasculares. Na dermatomiosite o comprometimento vascular é mais acentuado em comparação com a PM.

Alterações Imunológicas

Em 40% dos pacientes, o FAN é positivo em títulos pouco elevados e com padrão pontilhado.

Os anticorpos miosite específicos (antissintetases) são os mais demonstrados, e 5 deles são comprovados suas relações com a miosite:

- Jo - 1 é a mais comum e reage contra a histidil tRNA sintetase (anti- Jo1), e é mais encontrado na polimiosite.

Nos pacientes com comprometimento pulmonar, 80% deles com PM e DM, apresentam as antissintetases positivas, e o JO1 é o mais comum na polimiosite (**PM**). Os outros são achados da dermatomiosite.

Os anticorpos Anti-SRP se relacionam à PM, com quadro clínico resistente à corticoterapia e comprometimento cardíaco associado fraqueza muscular importante. Raro em crianças.

O anticorpo antinuclear – Mi-2 é o único anticorpo específico (miosite – específico) restrito a DM, principalmente naqueles com “sinal do decote em V” e “sinal do xale”. Pode ser encontrado em crianças como marcador clássico da doença.

Tratamento

O heliotropo em alguns casos é fotossensível, logo, orientamos a não se exporem a luz solar. Podemos também associar a hidroxicloroquina (200 – 400mg/dia). Na maioria das vezes, é necessário o uso de corticosteroides numa dose diária de 40 – 60mg por tempo prolongado.

De acordo com cada caso, essa dose pode ser reajustada para baixo e monitorar pelo exame clínico a força muscular e os níveis séricos de enzimas musculares como veremos no caso clínico a ser apresentado.

Naqueles pacientes com diagnóstico de neoplasia, os corticosteroides podem não ser benéficos. Nesses casos, podemos associar o MTX ou azatioprina.

Há relato do uso de rituximabe em alguns casos de miosite inflamatória que não responderam ao tratamento com prednisona.

Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC)

A doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), engloba manifestações clínicas de várias doenças reumatológicas autoimunes. Foi descrita pela primeira vez por Sharp e colaboradores, conceituando a mesma como uma síndrome que associa manifestações encontradas no LES (Lúpus eritematoso sistêmico), esclerose sistêmica (ES) e polimiosite (PM).

Tem como característica a presença de altos títulos de anticorpos anti-U1 – RNP.

É menos frequente que o lúpus, e acomete as mulheres numa proporção de 16:1 homem.

Manifestações Gerais

São as queixas iniciais: febre, fadiga, artralguas e perda de peso. Quando a doença se cronifica, outros sinais e sintomas surgirão como alopecia, pleuris, fenômeno de Raynaud e artrite em torno de 60%. Pode ser deformante numa intensidade menor que a artrite reumatoide; 50% tem fator reumatoide positivo.

- Alterações da pele

O rash malar do lúpus e as lesões discoides podem ser detectadas, assim como a esclerodactilia, leucomelanoderma e fotossensibilidade. O heliotropo é raro assim com as telengectasias.

- Manifestações cardio-pulmonares

São mais comuns à pericardite e a pleurite.

Alguns trabalhos demonstram a associação de miocardite com o anticorpo anti-RNP.

A doença pulmonar intersticial difusa e hipertensão pulmonar, podem ser encontradas nesses pacientes.

Doença Renal

O achado mais frequente nas DMTC é a glomerulonefrite membranosa, que é evidenciada pelos sinais e sintomas da nefrose ou síndrome nefrótica.

- **Manifestações Digestivas**

Os distúrbios motores do esôfago e síndrome disabsortiva com pseudodivertículos associados, são as manifestações mais encontrados.

- **Alterações do Sistema Nervoso**

As queixas mais comuns são as que se relacionam ao quadro de neuralgia do trigêmeo e cefaléia (tipo enxaqueca)

- **Alterações Auto-imune e Hematológicas**

A positividade do anticorpo anti-RNP é o achado laboratorial mais importante na DMTC.

Anemia, leucopenia e trombocitopenia, também são evidenciadas, com teste de Coombs positivo, não raro sem hemólise.

Tratamento e Prognóstico

O tratamento na DMTC é de grande desafio e é dado conforme os protocolos estipulados para o LES, ES E PM.

Cada paciente tem o tratamento individualizado, ou seja, visando o quê prepondera em cada caso.

O prognóstico é determinado pelo nível de comprometimento dos órgãos mais nobres, principalmente rim, coração e pulmões.