

Capítulo 35

Lombalgias e Lombociatalgias – Introdução

Paulo Louzada Jr.
Ivan F. de Carvalho

Pacientes com queixas de dores músculo-esqueléticas do aparelho locomotor, independentes de doenças sistêmicas, são freqüentes nos consultórios médicos. Apesar da ausência de levantamentos extensivos em nosso meio, esta queixa é, possivelmente, a principal causa de absenteísmo no trabalho e da demanda aos serviços de assistência médica. A “dor lombar” ocupa posição eminente entre os quadros clínicos de diversas etiologias. No capítulo sobre lombalgias e lombociatalgias, o autor apresenta uma compreensiva cobertura das causas, das manifestações clínicas, do diagnóstico diferencial e do tratamento das situações clínicas habitualmente enfrentadas pelo médico.

Esta seção inclui as espondiloartropatias (*spondylos* = vértebra + *arthron* = articulação) constituída por um grupo de doenças inter-relacionadas com certas características clínicas comuns, associadas à expressão do gene HLA – B27 e apresentando tendência ao desenvolvimento de inflamação na articulação sacroilíaca: espondilite anquilosante,

artrite psoriásica, síndrome de Reiter* e artropatias enteropáticas. A patogenia das doenças deste grupo ainda não está totalmente esclarecida; qual a extensão do envolvimento auto-imune das populações de células T e B e a ocorrência de mimetismo molecular relacionada com microorganismos patogênicos? É bem provável que a classificação dessas doenças venha sofrer alterações futuras em razão de novos conhecimentos das semelhanças e dissimilaridades etiopatogênicas entre elas. Seja como for, são enfermidades de interesse crescente na reumatologia. Em adição, vale lembrar, historicamente, que o descobridor da América – Cristóvão Colombo – teria sido afetado por uma espondiloartropatia.

* O nome da doença se deve ao Dr. Hans Reiter que descreveu em 1916 o primeiro caso clínico. Posteriormente, foi verificada a sua adesão ao nazismo e participação em crimes de guerra (J Clin Rheumatol 6: 49, 2000), o que levou a uma proposta, que não prosperou, de substituir o epônimo por *síndrome de Fiessinger-Leroy*, autores de uma publicação sobre artrite pós-disentérica (Bull Soc Med Hop Paris, 40:2030, 1916). Hoje, prefere-se o termo artrite reativa.

Espondiloartropatias

Percival Degrava Sampaio-Barros

Em 1974, os pesquisadores ingleses Moll e Wright estabeleceram o conceito das espondiloartropatias soronegativas quando englobaram, dentro de um mesmo conjunto, doenças até então consideradas distintas entre si, mas que apresentavam diversas características em comum, a saber, clínicas (dor axial inflamatória, associada à artrite periférica, predominante em grandes articulações de membros inferiores e entesopatias periféricas), radiológicas (sacroiliíte) e laboratoriais (soronegatividade para o fator reumatóide), em indivíduos com predisposição genética (ligada ao antígeno de histocompatibilidade HLA-B27). Esse conjunto incluiu a espondilite anquilosante, a artrite psoriásica, a síndrome de Reiter e as artropatias enteropáticas (associadas às doenças inflamatórias intestinais). Em 1991, o Grupo Europeu de Estudo das Espondiloartropatias propôs critérios de classificação para os pacientes com espondiloartropatias; para ser incluído dentro do grupo, era necessário preencher um critério maior e um critério menor (Tabela 35.2.1). Na última década, devido ao crescente número de pacientes com um diagnóstico provável, mas que não conseguiam preencher os critérios diagnósticos para uma doença definida dentro do grupo, foi criado o conceito das espondiloartropatias indiferenciadas. Em 2002, um consenso de especialistas decidiu suprimir o termo *soronegativas* do nome da doença, uma vez que a diferenciação com a artrite reumatóide (importante na caracterização da doença na década de 1970) já estava muito bem estabelecida.

ESPONDILITE ANQUILOSANTE

Conceito e Epidemiologia

A espondilite anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crônica que acomete preferencialmente

Tabela 35.2.1. Critérios Classificatórios de Espondiloartropatias
Grupo Europeu de Estudo das Espondiloartropatias (ESSG), 1991

Dor axial inflamatória	ou	Sinovite Assimétrica Predominante em Membros Inferiores
e		
Pelo menos um dos seguintes critérios		
<ul style="list-style-type: none">• História familiar positiva (espondilite anquilosante, psoríase, uveíte anterior, doença inflamatória intestinal)• Psoríase cutânea• Doença inflamatória intestinal• Uretrite ou diarreia aguda até 4 semanas precedendo a artrite• Dor em nádegas, alternante• Entesopatia (inserção do tendão de Aquiles ou fásia plantar)• Sacroiliíte (bilateral graus 2 – 4 ou unilateral graus 3 ou 4)		

Sensibilidade: 86%; Especificidade: 87%

Fonte: Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 34: 1218-27, 1991.

a coluna vertebral. Embora existam casos da doença conhecidos desde o antigo Egito (o faraó Ramsés II e seu filho e sucessor Meremtah eram espondilíticos), a EA somente passou a ser conhecida como uma doença específica no final do século XIX, a partir dos estudos de Strumpel na Alemanha, Von Becheterew na Rússia e Pierre Marie na França. A associação da EA com a sacroiliíte radiológica passou a ser observada a partir de 1930. Embora conhecida como uma doença definida na Europa, foi considerada como a variante axial da artrite reumatóide nos Estados

Unidos até a década de 1970; em 1973, a partir da descoberta da forte associação com o antígeno de histocompatibilidade HLA-B27, a EA passou a ser considerada como uma doença específica.

Dentre os fatores epidemiológicos, a doença predomina no sexo masculino, em populações brancas, no adulto jovem e em populações onde ocorre maior prevalência do HLA-B27.

A EA é mais freqüente no sexo masculino, em uma proporção média de 4 a 5:1. A EA no sexo feminino, menos freqüente e de diagnóstico mais tardio, costuma ter curso evolutivo menos intenso que o observado no sexo masculino; é comum haver maior freqüência de EA em famílias onde existem mulheres espondilíticas. A EA de início no adulto, que se inicia entre 16 e 45 anos, costuma ter como sintoma inicial a lombalgia de ritmo inflamatório, com predomínio dos sintomas axiais durante sua evolução. A EA juvenil, que se inicia antes dos 16 anos de idade, costuma iniciar-se como artrite (predominante em grandes articulações de membros inferiores) ou entesopatia periférica (notadamente em inserção de tendão aquilleano e fâscia plantar), evoluindo somente após alguns anos com lombalgia de ritmo inflamatório; costuma ter curso evolutivo mais agressivo, necessitando, com maior freqüência, de próteses de quadril.

A freqüente associação com o HLA-B27 faz com que a EA seja mais comum em populações brancas, onde a prevalência da doença pode chegar a 0,1% a 0,2% da população. Por sua vez, a positividade do HLA-B27 nos pacientes espondilíticos pode variar entre 80% a 98% e é mais elevada em populações brancas não miscigenadas do norte da Europa.

Em nossa casuística de 147 pacientes espondilíticos, acompanhados na Disciplina de Reumatologia da UNICAMP no período 1988 a 1998, observou-se que o sexo masculino esteve associado ao acometimento mais freqüente do esqueleto axial e das articulações coxofemorais. Observou-se, ainda que os pacientes brancos apresentaram uma maior prevalência de história familiar positiva de EA, que a EA de início juvenil esteve associada à maior freqüência de acometimento de joelhos, tornozelos e entesopatias que a doença de início no adulto. Por sua vez, o HLA-B27 esteve associado ao acometimento de tornozelos e a entesopatias periféricas. As características clínicas e radiológicas foram semelhantes nos pacientes caucasóides (brancos) e nos não-caucasóides (predominantemente mulatos) provavelmente, devido ao fato de a população brasileira não-caucasóide ser bastante miscigenada. A prevalência do HLA-B27

nos pacientes espondilíticos em diferentes estudos realizados no Brasil varia entre 64% e 87%.

Quadro Clínico

O sintoma inicial mais característico do paciente espondilítico costuma ser a dor lombar de ritmo inflamatório. Os critérios mais utilizados para a classificação de um paciente como tendo uma lombalgia inflamatória são os de Calin, que exigem a presença concomitante de, pelo menos, quatro dos seguintes critérios: 1. idade de início dos sintomas abaixo de 40 anos; 2. início insidioso; 3. duração dos sintomas superior a três meses; 4. rigidez matinal prolongada; 5. melhora com o exercício. Por vezes, o paciente também refere dor de ritmo inflamatório em nádegas e face posterior da raiz da coxa, suscitando diagnóstico diferencial com dor ciática. A evolução costuma ser ascendente, acometendo progressivamente a coluna dorsal e cervical, contribuindo para o desenvolvimento da “postura de esquiador”, caracterizada pela retificação da coluna lombar, acentuação da cifose dorsal e retificação da coluna cervical, projetada para frente.

No exame físico do paciente espondilítico, podem ser observadas inúmeras alterações. Na coluna lombar, a inspeção revela retificação, ao passo que a palpação mostra espasmo muscular paravertebral; a avaliação da mobilidade revela que o primeiro movimento a ser acometido é a lateralidade, seguido da rotação e da flexão/extensão. Na coluna dorsal, a inspeção revela acentuação da cifose e a palpação mostra espasmo muscular paravertebral; como a coluna dorsal é imóvel, deve ser monitorizada com a medida do diâmetro respiratório, que é representado pela diferença entre os diâmetros inspiratório e expiratório máximos que, em adultos jovens normais, é superior a 3 cm. Na coluna cervical, a inspeção revela retificação e projeção para frente, ao passo que a palpação mostra espasmo muscular paravertebral; como na coluna lombar, a avaliação da mobilidade cervical revela que os movimentos a serem acometidos são, na seqüência, a lateralidade, a rotação e a flexão/extensão; como o paciente com doença avançada não consegue encostar a cabeça na parede, estando posicionado de costas com os tornozelos encostados na parede, podemos monitorar o acometimento cervical medindo a distância occipício-parede.

Com relação ao acometimento articular periférico, é característica a presença de oligoartrite (predominando em grandes articulações, principalmente de membros inferiores) e de entesopatias. As

entesopatias (inflamações na junção dos tendões e/ou ligamentos nos ossos) costumam ser manifestações iniciais na EA de início juvenil e acometem preferencialmente a inserção de tendão de Aquiles e/ou fâscia plantar. Os pacientes queixam-se de dor em tornozelos à deambulação; o exame físico revela empastamento doloroso do tendão aquileano. Outros acometimentos articulares que podem ser referidos pelos pacientes espondilíticos são a sinfisite púbica, a artrite de articulações esternoclaviculares e a dor torácica (por inflamação de articulações costoverbrais). A osteoporose é freqüente nos pacientes espondilíticos, especialmente nos indivíduos HLA-B27 positivo, embora as fraturas vertebrais traumáticas não sejam comuns.

Quanto às manifestações extra-articulares, a mais freqüente é a uveíte anterior, aguda, não-granulomatosa, unilateral, recorrente; pode ser observada em até 40% dos pacientes no seguimento prolongado, estando associada ao HLA-B27 positivo, raramente cursando com seqüelas. Na casuística da Disciplina de Reumatologia da UNICAMP, encontramos uma prevalência de 14,5% em 207 pacientes acompanhados por prazo mínimo de cinco anos; a uveíte posterior, presente em somente dois pacientes, esteve associada a infecções (tuberculose e toxoplasmose). Dentre as manifestações cardíacas, também associadas ao HLA-B27 positivo, destacam-se a aortite (evoluindo para insuficiência aórtica, em menos de 10% dos pacientes, em um seguimento prolongado) e a arritmia cardíaca (bloqueio cardíaco, requerendo marca-passo, em jovens B27 positivos). Essas manifestações são mais freqüentes em populações do norte da Europa, sendo raras nos pacientes brasileiros. As alterações pulmonares são caracterizadas por um distúrbio da função pulmonar (defeito ventilatório restritivo leve, em pacientes com acentuada limitação do diâmetro respiratório, devido à restrição da caixa torácica) e por uma fibrose pulmonar apical (presente em 1% a 2% dos pacientes); na Disciplina de Reumatologia da UNICAMP, a realização de tomografia computadorizada de alta resolução de tórax em 52 pacientes com EA revelou predomínio de alterações inespecíficas (opacidades intersticiais). Quanto às manifestações renais, destacam-se a nefropatia por IgA (hematúria e proteinúria geralmente leves, com biópsia renal revelando depósitos mesangiais de IgA) e a amiloidose secundária (pode acometer até 5% a 10% dos pacientes espondilíticos em um seguimento prolongado, evoluindo com insuficiência renal, causa freqüente de óbito na EA); no paciente espondilítico com hematúria, convém pensar-se em nefropatia intersticial por antiinflamatório não-hormonal ou litíase renal antes de se

partir para uma investigação renal mais agressiva. As manifestações neurológicas, bastante raras, são caracterizadas pela subluxação atlanto-axial e síndrome da cauda equina.

Critérios Diagnósticos

Para a confirmação do diagnóstico de EA, podem-se utilizar os critérios de Nova York modificados, que combinam critérios clínicos e radiológicos. Para o diagnóstico de EA, é necessária a presença de um critério clínico e um critério radiológico (Tabela 35.2.2).

Tabela 35.2.2. Critérios Diagnósticos de Espondilite Anquilosante
Critérios de New York modificados, 1984

Os critérios clínicos são

1. Dor lombar de mais de 3 meses de duração que melhora com o exercício e não é aliviada pelo repouso
2. Limitação da coluna lombar nos planos frontal e sagital;
3. Expansibilidade torácica diminuída (corrigida para idade e sexo)

Os critérios radiológicos são

- 4A. Sacroilite bilateral, graus 2, 3 ou 4
- 4B. Sacroilite unilateral, graus 3 ou 4

Para o diagnóstico de espondilite anquilosante é necessária a presença de um critério clínico e um critério radiológico.

Fonte: Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 27:361-368, 1984.

Métodos de Imagem

A radiografia simples de bacia é indispensável na EA porque a sacroilite radiológica é critério obrigatório para o diagnóstico da doença.

O acometimento da articulação sacroilíaca, na avaliação radiológica, pode ser subdividido em:

- **grau zero:** normal (Fig. 35.2.1A);
- **grau 1:** sacroilite suspeita ou duvidosa;
- **grau 2:** esclerose óssea de sacro e de íliaco, irregularidade de contornos articulares e erosões ósseas (Fig. 35.2.1B);
- **grau 3:** alterações verificadas no grau 2, associadas ao pseudoalargamento articular (Fig. 35.2.1C);
- **grau 4:** anquilose total (fusão da articulação) (Fig. 35.2.1D).

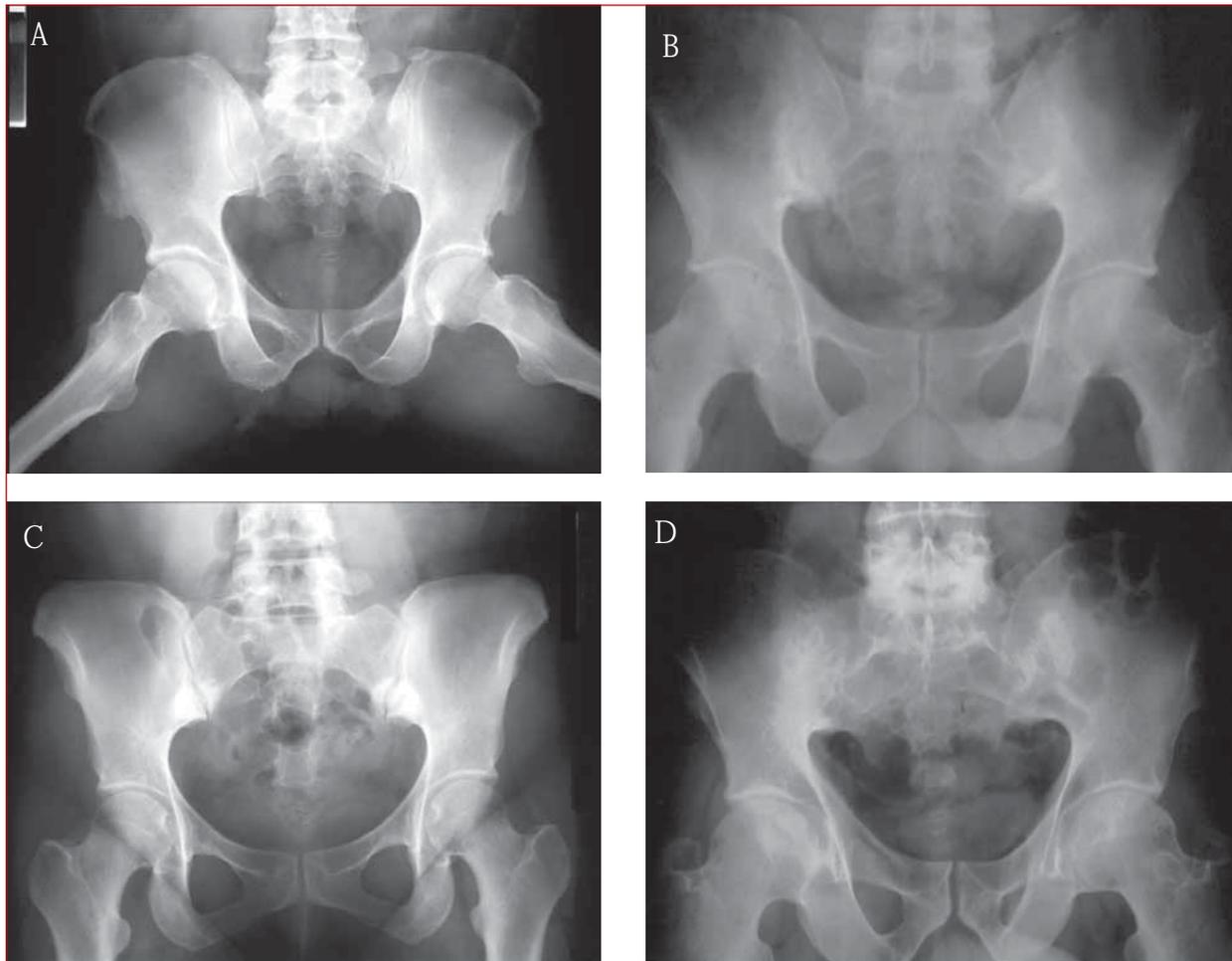


Fig. 35.2.1 – (A) Radiografia de bacia: sacroilíacas normais. (B) Radiografia de bacia: sacroiliíte grau 2. (C) Radiografia de bacia: sacroiliíte grau 3. (D) Radiografia de bacia: sacroiliíte grau 4. Ver definições no texto.

Em alguns pacientes, com doença bastante insidiosa, pode demorar vários anos para o aparecimento de uma sacroiliíte radiológica. Estudos recentes têm demonstrado que a ressonância nuclear magnética é o método mais precoce no diagnóstico da sacroiliíte na EA, já evidenciando alterações inflamatórias antes do aparecimento da lesão radiológica; para a avaliação das *lesões ativas* não captadas pela radiografia convencional, utiliza-se a técnica de *short tau inversion recovery* (STIR). É importante salientar que a utilização de sofisticados e caros métodos de imagem tem seu uso mais restrito aos casos de pacientes bastante sintomáticos onde o diagnóstico de EA não pôde ser estabelecido pela radiografia convencional.

Nos primeiros anos do curso evolutivo da EA, as alterações radiológicas de coluna lombar podem se resumir à presença de ângulos brilhantes (esclerose óssea nas margens vertebrais). A partir da segunda década da doença, vão aparecendo os sindesmófitos (pontes ósseas unindo duas vértebras adjacentes);

iniciam-se, freqüentemente, na junção dorsolumbar, evoluindo para o acometimento de toda a coluna vertebral, de maneira simétrica, bilateral, com sindesmófitos delicados ligando as margens vertebrais, dando o característico aspecto de “coluna em bambu” (Fig. 35.2.2).

Na avaliação radiológica da coluna vertebral do paciente espondilítico, tem-se observado a presença de osteopenia difusa. O exame de densitometria óssea tem revelado osteoporose lombar nos casos de EA mais agressiva, associado à atividade da doença; em pacientes com longa evolução da doença, a densitometria óssea de coluna lombar pode revelar valores de massa óssea falsamente normais, devido à presença dos sindesmófitos.

Exames Laboratoriais

O laboratório na EA resume-se à elevação das provas de atividade inflamatória inespecíficas (velocidade de hemossedimentação, mucoproteínas,



Fig. 35.2.2 – Radiografia de coluna lombar: coluna em bambu. (A) AP. (B) Perfil.

proteína C reativa), associadas, principalmente, à atividade periférica da doença. A pesquisa do fator reumatóide e do fator antinuclear revela-se negativa (daí o antigo nome, *espondiloartropatias soronegativas*). A pesquisa do HLA-B27 restringe-se ao aconselhamento genético familiar e à avaliação do prognóstico do paciente; a agregação familiar na EA é, em média, de 10% nos pacientes HLA-B27 positivos; é importante salientar que a ausência do HLA-B27 não exclui o diagnóstico de EA, já que até 20% dos pacientes espondilíticos são HLA-B27 negativos. Estão em andamento vários estudos avaliando a utilidade da pesquisa de citocinas pró-inflamatórias e marcadores de síntese e degradação da cartilagem na monitoração dos indivíduos com EA.

Etiopatogenia

O HLA-B27 parece desempenhar um papel central, embora ainda não completamente esclarecido, na gênese da EA. A grande variabilidade na apresentação da EA em diferentes populações, mesmo HLA-B27 positivas, pode ser explicada pelas recentes descobertas dos alelos do HLA-B27, atualmente em número de 31. Populações caucasóides costumam expressar os alelos HLA-B*2702 e HLA-B*2705, ao passo que as populações orientais costumam expressar os alelos HLA-B*2704, HLA-B*2705 e HLA-B*2707; os alelos HLA-B*2706 em orientais e HLA-B*2709 em caucasóides não estão associados à EA. As populações negras costumam

ser HLA-B27 negativas; no entanto, populações negras centro-africanas não-miscigenadas podem expressar o alelo HLA-B*2703, que não costuma predispor a EA. A avaliação dos alelos do HLA-B27 em uma população de 108 pacientes espondilíticos atendidos na UNICAMP revelou predomínio dos alelos HLA-B*2702 (5%) e HLA-B*2705 (93%), semelhante ao observado nas populações caucasóides; os alelos HLA-B*2703 e HLA-B*2707 foram observados somente na população controle sadia. O denominado *grupo de antígenos de reação cruzada (CREG)*, constituído pelos antígenos B7, B22, B42 e B60 parece desempenhar papel coadjuvante na gênese da EA; o HLA-B7 mostra-se positivo em muitos pacientes espondilíticos negros que são HLA-B27 negativos, já o HLA-B60, quando positivo em pacientes espondilíticos brancos HLA-B27 positivos, parece aumentar em três vezes a chance de ter outros indivíduos com EA dentro de uma mesma família.

A associação com antígenos de classe II não está ainda bem estabelecida. O HLA-DRB1*08 apresenta maior prevalência em mestiços mexicanos (HLA-DRB1*0802 e formas juvenis e indiferenciadas) e orientais (HLA-DRB1*0803 e uveíte anterior). Também têm sido observadas associações com polimorfismos do TNF- α (fator de necrose tumoral α , associados a alelos específicos do HLA-B27), TAP (*Transporters associated with Antigen Processing*) e LMP (*Low Molecular weight Proteosome*).

Para o desenvolvimento da EA, em indivíduos geneticamente predispostos, é necessário o contato com um “fator gatilho” ambiental, que parece ser representado por bactérias enteropatogênicas, como *Salmonella* sp., *Shigella* sp. e *Klebsiella* sp. Várias teorias são propostas para explicar esta associação. Na teoria do mimetismo molecular, a semelhança estrutural entre segmentos da hélice $\alpha 1$ do HLA-B27 e seqüências bacterianas específicas (p. ex., a nitrogenase da *Klebsiella pneumoniae* e o plasmídeo da *Shigella flexneri*) levariam à ativação policlonal de linfócitos T que, por sua vez, estimulariam linfócitos B a produzirem anticorpos contra os enteropatógenos, apresentando reação cruzada com estruturas HLA-B27 positivas. Na teoria do peptídeo artritogênico, um fragmento bacteriano antigênico seria apresentado ao sistema imunológico pelo HLA-B27, ativando linfócitos T citotóxicos, que desencadeariam as reações imunológicas que levariam ao desenvolvimento da EA. Na teoria do peptídeo promíscuo, fragmentos do HLA-B27 seriam apresentados aos linfócitos CD4+ através de moléculas de classe II, daí iniciando a inflamação. Outra teoria (*linked gene*) especula que o HLA-

B27 seria meramente um marcador da doença, cuja suscetibilidade estaria associada a outros genes estreitamente relacionados com o HLA-B27, ainda não completamente elucidados.

Tratamento

Diversos consensos têm sido realizados nos últimos anos com a finalidade de propor guias gerais de tratamento da EA, baseado em evidências. A Sociedade Brasileira de Reumatologia realizou o Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias em 2004, que teve sua primeira revisão em 2007. Os critérios mais utilizados no mundo nos dias atuais são os critérios revisados do Grupo ASAS (*Assessment in Ankylosing Spondylitis – International Working Group*).

Até pouco tempo atrás, a EA era considerada uma doença que progredia invariavelmente para limitação funcional importante e, muitas vezes, incapacitante, o que contribuía para tornar muitos pacientes depressivos após o diagnóstico. Hoje, o paciente espondilítico deve ser informado que, embora a EA seja uma doença crônica, apresenta boas perspectivas terapêuticas e que a agregação familiar da doença somente costuma ser observada em famílias com pacientes HLA-B27 positivos. O *amparo psicológico*, visando à perfeita integração à sociedade, é fundamental na condução terapêutica dos pacientes espondilíticos. A *fisioterapia*, importante na prevenção de limitações funcionais e na restauração de uma adequada mobilidade articular, deve ser realizada em todos os estágios da doença; a hidroterapia e a cinesioterapia são as modalidades fisioterápicas mais utilizadas.

Os *antiinflamatórios não-hormonais* (AINHs) devem ser utilizados desde o início do tratamento; não existem trabalhos evidenciando que um determinado AINH se mostre superior aos outros na comparação direta; o uso dos modernos antiinflamatórios Cox2 específicos, com diminuição dos efeitos colaterais gastrintestinais, parece representar uma boa opção para casos de uso prolongado de AINH. Estudo recente demonstra que o uso contínuo dos AINHs apresenta melhor resposta quanto aos danos estruturais da doença, em comparação ao uso intermitente deles. Os *corticosteróides* têm seu uso reservado aos casos de artrite periférica persistente (prednisona, até a dose de 10 mg/dia [ou equivalente], enquanto houver atividade de doença) e sacroiliíte refratária (infiltração intra-articular, guiada por tomografia computadorizada ou ressonância magnética). O paciente espondilítico apresenta, geralmente, um

intenso espasmo muscular paravertebral, muitas vezes necessitando do uso concomitante de relaxantes musculares.

Nos pacientes não-responsivos ao uso crônico de AINH, devem ser utilizadas drogas de base de ação prolongada. A *sulfasalazina*, na dose de 30 a 50 mg/kg/dia, apresenta resposta mais significativa na artrite periférica e na prevenção de surtos recorrentes de uveíte; não apresenta resposta no componente periférico. Estudos duplo-cego, placebo-controle, avaliando o *metotrexato* na EA, não encontraram boa resposta quanto ao componente axial; a experiência clínica tem revelado, em estudos abertos, que o metotrexato, na dose de 7.5 a 25 mg semanal, por via oral ou intramuscular, pode apresentar melhor resposta no componente periférico dos pacientes com EA. O uso da *leftunomida*, da *talidomida* e do *pamidronato* não se mostrou mais eficaz que a sulfasalazina ou o metotrexato, razão pela qual seu uso se dá somente em casos excepcionais.

Nos últimos anos, surgiu uma nova classe de drogas de base, os agentes biológicos, que têm demonstrado uma ação bastante eficaz em pacientes refratários ao tratamento convencional. Na EA, destacam-se o infliximabe, o etanercepte e o adalimumabe. O *infliximabe*, um anticorpo monoclonal quimérico antifator de necrose tumoral (TNF), é uma medicação de uso endovenoso, que requer que sua administração seja realizada em centros de infusão que tenham equipe médica com experiência no acompanhamento desses casos. Recomenda-se que seja administrado na dose de 3 a 5 mg/kg, apresentando um esquema de ataque (doses a zero, duas e seis semanas) e outro de manutenção, a cada seis a oito semanas. O *etanercepte*, um receptor protéico com alta afinidade pelo TNF solúvel, é utilizado na dose de 25 mg, via subcutânea, duas vezes por semana; a partir de 2007, também pode ser utilizado na dose de 50 mg/semana, em dose única. A partir do final de 2006, um anticorpo monoclonal humano anti-TNF, o adalimumabe, na dose quinzenal de 40 mg, também teve seu uso aprovado no tratamento da EA. É importante se frisar que o uso dessas drogas deve obedecer as rigorosos critérios de indicação e monitoração, visando a diminuir os potenciais efeitos colaterais e racionalizar os custos de tratamento. O Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias estabelece que a indicação do infliximabe e/ou do etanercepte deve ser restrita à redução de sinais e sintomas de pacientes com EA ativa de moderada a grave intensidade em indivíduos com resposta inadequada a dois ou mais AINHs em um período mínimo de observação de três meses

e que não responderam ao uso de metotrexato ou sulfasalazina em casos de artrite periférica em atividade. Os estudos atuais mostram ação terapêutica das drogas anti-TNF, como monoterapia, por período de até cinco anos; não existe nenhuma evidência de uma ação sinérgica entre as drogas anti-TNF e o metotrexato e/ou a sulfasalazina. Estudos recentes mostram que o uso crônico do infliximabe por período de dois anos parece impedir a progressão radiológica da EA, embora a suspensão da droga após três anos de tratamento possa levar à reativação da doença.

ARTRITE PSORIÁSICA

Conceito e Epidemiologia

A associação entre psoríase e artrite vem sendo observada desde 1818; porém, o termo “artropatia psoriásica” foi cunhado apenas em 1860, por Ernest Bazin. Durante mais de um século, essa associação foi considerada fortuita até que, em 1974, o conceito das espondiloartropatias soronegativas englobou a artrite psoriásica como uma entidade clínica definida. Conceitualmente, a artrite psoriásica é uma artrite inflamatória, soronegativa para o fator reumatóide, associada à psoríase cutânea. A psoríase cutânea é doença bastante freqüente e pode acometer até 1% a 2% da população; em média, 5% a 10% dos pacientes com psoríase cutânea evoluirão com artrite psoriásica (esse número pode chegar a 40% em alguns estudos). Costuma iniciar-se entre a terceira e a quinta décadas de vida; a artrite psoriásica juvenil é rara e uma oligoartrite assimétrica associada a entesopatias costuma ser a manifestação inicial, evoluindo posteriormente com acometimento cutâneo. Não costuma ter predomínio de sexo, a não ser em subtipos específicos, com predomínio do sexo feminino na forma poliarticular simétrica e do sexo masculino na forma espondilítica. Predomina em populações brancas; a crescente prevalência da artrite psoriásica em populações negras da África Central está associada à epidemia de infecção pelo HIV nessas populações.

Existem muitos critérios classificatórios para a artrite psoriásica; modernamente, foram propostos critérios do Grupo CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*), tentando englobar todo o conjunto de casos de artrite psoriásica (Tabela 35.2.3).

Quadro Clínico

Na artrite psoriásica, a lesão cutânea costuma preceder o quadro articular em 75% dos casos,

Tabela 35.2.3. Critérios Classificatórios de Artrite Psoriásica. Critérios do Grupo CASPAR, 2006

Doença articular inflamatória estabelecida

e

Pelo menos três pontos nos seguintes critérios

• Psoríase cutânea atual	2 pontos
• História de psoríase	1 ponto
• História familiar de psoríase	1 ponto
• Dactilite	1 ponto
• Neoformação óssea justa-articular	1 ponto
• Fator reumatóide negativo	1 ponto
• Distrofia ungueal	1 ponto

Fonte: Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. *Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 54:2665-2673, 2006.*

havendo início simultâneo em 10% dos pacientes; nos restantes 15%, a artrite pode preceder a psoríase cutânea. Não costuma haver correlação entre o tipo ou a gravidade da lesão cutânea e a presença, o tipo ou extensão do quadro articular. Quando existe suspeita clínica de artrite psoriásica, mas o paciente nega ter psoríase cutânea, convém procurar a lesão cutânea em couro cabeludo, superfícies extensoras de grandes articulações (joelhos, cotovelos) ou região umbilical; alguns pacientes com oligoartrite assimétrica podem referir história passada de psoríase gutata ou história familiar positiva de psoríase.

Classicamente, a artrite psoriásica apresenta cinco formas clínicas, a saber:

- **oligoartrite assimétrica:** é a forma clínica mais freqüente, que acomete grandes e/ou pequenas articulações. Costuma cursar com a presença de tenossinovites, caracterizando os chamados “dedos em salsicha”;
- **poliartrite simétrica:** apresenta quadro articular muito semelhante à artrite reumatóide. Pode acometer as articulações interfalangeanas distais, comumente não afetadas na artrite reumatóide;
- **distal:** acomete, exclusivamente, as articulações interfalangianas distais, geralmente associada a lesões ungueais (pequenas depressões circulares no leito ungueal [“unha em dedal”], que demanda diagnóstico diferencial com micose ungueal);
- **artrite mutilante:** é a forma clínica menos freqüente e a mais grave, que acomete geralmente indivíduos jovens, na segunda e terceira décadas de vida. Acomete pequenas articulações de mãos e de pés, evoluindo para deformidades importantes, com encurtamento dos dedos.

■ *espondilite*: o quadro clínico pode ser indistinguível daquele apresentado pela espondilite anquilosante. No entanto, costuma haver muitas diferenças radiológicas entre a espondilite psoriásica e a EA (vide Métodos de Imagem abaixo).

A frequência de cada uma dessas cinco formas clínicas costuma variar bastante, de acordo com peculiaridades regionais.

Manifestações viscerais não costumam ser frequentes na artrite psoriásica. Alguns autores costumam pleitear a inclusão da Síndrome SAPHO (acrônimo de Sinovite, Acne, Pustulose palmo-plantar, Hiperostose esterno-costoclavicular, Osteíte multifocal crônica recorrente) como um subtipo distinto da artrite psoriásica; no entanto, o assunto está longe de ser um consenso, aliado à extrema raridade da síndrome em nosso país.

Exames Laboratoriais

As provas de atividade inflamatória (VHS, mucoproteína, proteína C reativa) estão elevadas, de maneira inespecífica, associadas à atividade da doença. O fator reumatóide é, invariavelmente, negativo; alguns indivíduos com mais de 60 anos de idade podem apresentar, em até 3 % dos casos, fator reumatóide positivo em baixos títulos, semelhante à população idosa normal. Em pacientes com doença em franca atividade, é comum a elevação dos níveis séricos de ácido úrico, associado ao intenso *turnover* das células epidérmicas na psoríase. O líquido sinovial, classe II, é semelhante ao observado em outras artrites periféricas inflamatórias, como a artrite reumatóide. A solicitação de antígenos de histocompatibilidade para investigação do prognóstico da doença ainda deve ser restrita a centros universitários de pesquisa.

Métodos de Imagem

Nas formas clínicas periféricas da artrite psoriásica, as alterações radiológicas são importantes no diagnóstico diferencial com a artrite reumatóide. Caracteristicamente, pacientes com artrite psoriásica apresentam destruição significativa de articulações isoladas, de maneira assimétrica; nas articulações interfalangeanas, é comum ocorrer osteólise da falange proximal (“ponta de lápis”) e alargamento da base da falange distal (“cálice invertido”) (Fig. 35.2.3). A artrite psoriásica sem psoríase será considerada quando ocorrerem alterações radiológicas tipo “ponta de lápis” e “cálice invertido” em indivíduos sem psoríase cutânea.



Fig. 35.2.3 – Artrite psoriásica: radiografia de mãos: imagem “ponta-de-lápis” e “cálice invertido”.

A espondilite psoriásica apresenta inúmeras diferenças radiológicas em relação à espondilite observada na EA. A sacroiliíte costuma ser unilateral ou bilateral assimétrica. Os sindesmófitos costumam ser assimétricos, irregulares, grosseiros, paramarginais, não acometendo todos os corpos vertebrais (Fig. 35.2.4), em contraste à simetria da EA.

Etiopatogenia

Não existe um antígeno de histocompatibilidade específico associado à artrite psoriásica como um todo; o que vem sendo observado de maneira crescente é a tendência à associação entre subtipos da artrite psoriásica e alguns antígenos HLA específicos. As formas periféricas da doença costumam estar associadas ao HLA-B13, B16 (B38/B39), B17 (B57) e Cw6 (Cw*0602), ao passo que o HLA-B27 está comumente associado à forma axial e o HLA-

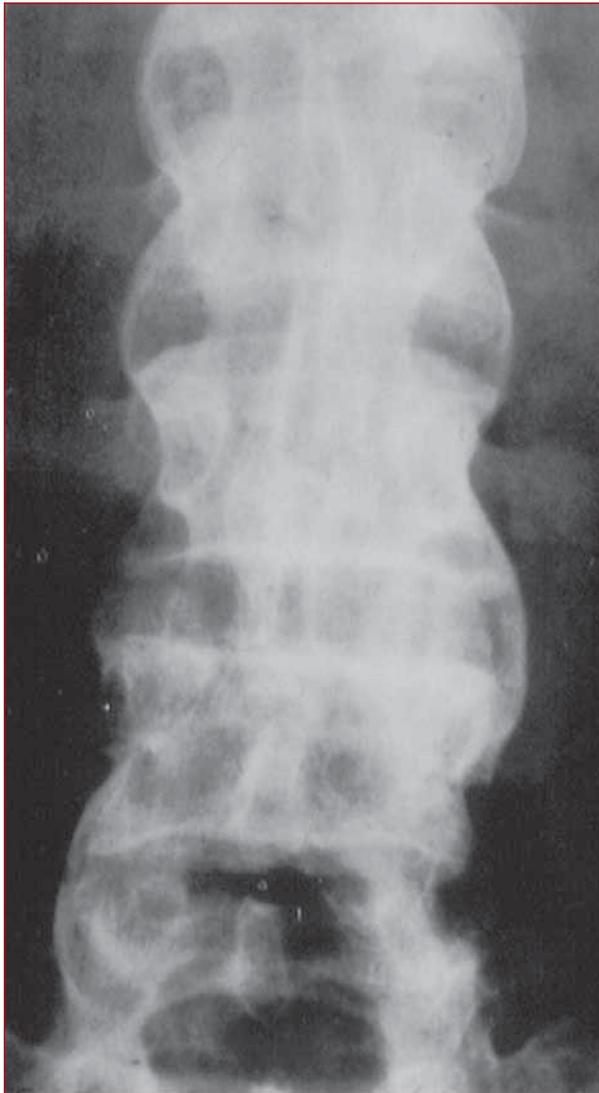


Fig. 35.2.4 – Artrite psoriásica: forma espondilítica (sindesmofitose irregular e assimétrica).

DR4, à forma poliarticular simétrica com erosões. Recentemente, têm sido observadas associações com polimorfismos do TNF (TNFA – 238A) e do MICA (MICA-A9).

Embora a etiopatogenia da artrite psoriásica ainda não esteja completamente elucidada, acredita-se que, em um indivíduo geneticamente predisposto, a presença de um fator ambiental possa funcionar como “gatilho” para desencadear as alterações imunológicas que darão origem à doença. Dentre os fatores ambientais, podemos citar infecção (retrovírus ou bactérias Gram-positivas, como o estreptococo, e, mais recentemente, o HIV) e trauma articular (principalmente em crianças). O estresse emocional representa importante papel no desencadeamento tanto da psoríase cutânea quanto da articular, porém os mecanismos neuro-imuno-endócrinos envolvidos

nesse processo ainda necessitam ser esclarecidos. Do ponto de vista imunológico, são observadas alterações tanto da imunidade humoral (produção de auto-anticorpos contra antígenos da derme e da membrana sinovial e presença de imunocomplexos circulantes) quanto da imunidade celular (subpopulações de linfócitos T ativadas na pele e na membrana sinovial). A população de linfócitos T CD8+ está aumentada de maneira significativa no líquido sinovial de pacientes com artrite psoriásica, ao passo que a infiltração de linfócitos T na pele contribui para a hiperproliferação de queratinócitos na pele psoriásica.

Tratamento.

Dentre as doenças reumáticas auto-imunes, a artrite psoriásica é uma daquelas onde o estresse emocional representa um importante fator desencadeante da crise, tanto articular, quanto cutânea; sendo assim, o *suporte psicológico* é importante e indispensável na condução dos pacientes psoriásicos, principalmente para assegurar-lhes que a doença é controlável na grande maioria dos casos. Os AINH são utilizados de rotina no tratamento da artrite psoriásica, cursando com evidente melhora da dor articular, mas não são capazes de alterar sua evolução; devem ser utilizados de forma intermitente enquanto houver atividade de doença. Não existe nenhum AINH específico comprovadamente melhor que os demais; no entanto, é importante salientar que o ácido acetilsalicílico, a indometacina e os oxicams podem exacerbar as lesões da pele. Quanto aos *corticosteróides*, a prednisona em doses baixas (até 10 mg/dia, ou equivalente) pode ser utilizada em casos de artrite periférica persistente, enquanto houver atividade de doença; a retirada da droga deve ser lenta, a fim de se evitar rebote do quadro cutâneo; não existem evidências para embasar o uso de altas doses de corticosteróides na artrite psoriásica.

Nos casos não-responsivos aos AINHS, a droga de primeira escolha é o *metotrexato*, na dose de 5 a 25 mg/semana (por via oral ou intramuscular), com boa resposta cutânea e articular. A *sulfasalazina*, na dose de 1 a 3 g/dia, demonstrou ser eficaz apenas com relação ao componente articular periférico da doença. A *ciclossporina*, na dose de 3 a 5 mg/kg/dia, parece ser eficiente tanto para o componente articular quanto cutâneo, também apresentando boa resposta quando comparado ao uso do metotrexato e da sulfasalazina. Estudo multicêntrico recente enfatiza a boa resposta ao uso da *leflunomida*, na dose de 20 mg/dia.

De forma semelhante à EA, os inibidores do fator de necrose tumoral alfa, *infliximabe* (5 mg/kg, em ataque inicial e após duas e seis semanas, seguida de dose de manutenção a cada oito semanas), *etanercepte* (25 mg, por via subcutânea, duas vezes por semana) e *adalimumabe* (40 mg, por via subcutânea, a cada duas semanas) têm demonstrado resultados bastante satisfatórios tanto na doença articular quanto cutânea, em adultos e crianças. Seu uso deve ser preferencial nos casos refratários aos AINHS e a drogas de base, como o metotrexato, ciclosporina ou leflunomida; não se faz necessário o uso de agente biológico anti-TNF na artrite psoriásica associado a nenhuma outra droga de base, como o metotrexato. Outros agentes biológicos que estão sendo testados na artrite psoriásica são o alefacepte e o efalizumabe. Devem ser obedecidos os mesmos cuidados rigorosos quanto ao seguimento dos pacientes espondilíticos.

SÍNDROME DE REITER (ARTRITE REATIVA)

Conceito e Epidemiologia

O termo síndrome de Reiter (SR) foi proposto em 1942 por Bauer e Engleman para definir uma síndrome de etiologia desconhecida caracterizada pela tríade uretrite, artrite e conjuntivite, a partir da descrição clínica de um soldado da I Guerra Mundial feita em 1916. Atualmente, existe a tendência de a SR ser englobada pelo conceito moderno das artrites reativas associadas à presença do HLA-B27 e microorganismos específicos (*Chlamydia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* e *Campylobacter* e, mais recentemente *Clostridium*), apresentando quadro clínico distinto daquele não associado ao HLA-B27 (representado por microorganismos como *Borrelia*, *Haemophilus*, *Brucella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Mycobacterium*, entre outros). Existem critérios classificatórios para as artrites reativas consideradas *espondiloartrites* (Tabela 35.2.4).

A SR pode apresentar etiologia entérica ou genitourinária (esta considerada uma doença sexualmente transmissível). Predomina no sexo masculino (em proporção superior a 10:1), iniciando-se geralmente entre a segunda e a quarta décadas de vida, preferencialmente em indivíduos caucasóides. Pode apresentar evolução como surto único (10% a 20%), crises recorrentes (40% a 60%) ou cronicização (20% a 30%).

Tabela 35.2.4. Critérios Diagnósticos de Artrites Reativas

Artrite assimétrica, predominante em membros inferiores

e

Evidência de infecção precedente

- História de diarreia ou uretrite em um período de 4 semanas precedendo a artrite
- Cultura de fezes positiva
- Detecção de *C. trachomatis* no exame de urina ou no swab urogenital
- Anticorpos contra lipopolissacarídeos ou outros antígenos específicos anti-*Yersinia* ou anti-*Salmonella* de subtipo IgG-IgA ou IgG-IgM
- Anticorpos contra *C. trachomatis*
- Detecção de DNA de *C. trachomatis* na articulação por reação de cadeia de polimerase

Fonte: Kingsley G & Sieper J. Third International Workshop on Reactive Arthritis, 23-26 September 1995, Berlin, Germany. Ann. Rheum. Dis. 55:564-584, 1996.

Quadro Clínico

Freqüentemente, a SR se inicia de uma a quatro semanas após infecção; na etiologia entérica, é comum quadro diarréico autolimitado, por vezes disentérico, ao passo que, na etiologia genitourinária, ocorre uretrite com sintomatologia leve. Na tríade característica, a primeira manifestação costuma ser a uretrite, geralmente oligosintomática, serosa, com descarga matinal; é difícil de ser diagnosticada nas mulheres e pode evoluir com prostatite nos homens acometidos. Já a conjuntivite, costuma ser leve, de resolução espontânea, durando sete a dez dias, sem deixar sequelas. O quadro articular costuma ser caracterizado por oligoartrite assimétrica, recorrente, de predomínio em grandes articulações de membros inferiores; é comum a presença de volumosos derrames articulares recorrentes em joelhos, em pacientes com doença ativa.

Na evolução do quadro articular, é bastante freqüente a presença de entesopatias em inserção de tendão de Aquiles e fásia plantar, também cursando com tenossinovites em dedos de pés e mãos (os chamados “dedos em salsicha”). Acometimento axial (espondilite) pode aparecer em cerca de 20% dos casos.

Lesões mucocutâneas específicas também são características. A ceratoderma blenorrágica, presente em 10% a 30% dos casos, é muito semelhante à psoríase palmo-plantar. A balanite circinada, presente em 30% a 40% dos pacientes, caracteriza-se por ser uma erupção eritemato-vinhosa na glândula do pênis, que pode, também, acometer o prepúcio; é comum estar associada à infecção fúngica.

Comprometimento visceral é pouco freqüente. Podem ocorrer surtos de uveíte anterior (aguda, unilateral, recorrente), insuficiência aórtica, pericardite, bradicardia sinusal (requerendo marca-passo), glomerulonefrite por depósitos de IgA, amiloidose renal e meningoencefalite aguda.

Exames Laboratoriais

O hemograma pode apresentar, na fase de atividade da doença, alterações inespecíficas, como anemia normocrômica normocítica e leucocitose (com predomínio de neutrófilos). As provas de atividade inflamatória (VHS, mucoproteína, proteína C reativa) encontram-se elevadas, de maneira inespecífica. O fator reumatóide e o FAN mostram-se invariavelmente negativos. A punção articular mostra um líquido sinovial inflamatório, classe II, semelhante às outras artrites inflamatórias. A biópsia sinovial nas articulações acometidas costuma revelar uma sinovite crônica inespecífica. A pesquisa do HLA-B27 é importante não como diagnóstico, mas como determinante de prognóstico da doença.

A elucidação do agente causal tem grande importância no tratamento da doença. Normalmente, devido à doença se iniciar algumas semanas após infecção intestinal ou genitourinária, as culturas de fezes, urina e/ou secreção uretral resultam negativas; nos casos de surto da doença em grupo de pessoas que ingeriram alimentos contaminados por enteropatógenos, o diagnóstico etiológico costuma sair através da coprocultura. Testes sorológicos específicos, usando a reação de cadeia de polimerase, têm sido muito úteis no diagnóstico de infecção por *Chlamydia*, *Salmonella* e *Yersinia*.

Métodos de Imagem

O estudo radiológico das articulações periféricas revela, em pacientes com doença recorrente ou crônica, osteoporose justa-articular e aumento de partes moles, evoluindo em alguns casos com erosões ósseas. Nos casos de entesopatias periféricas, observa-se intensa reação inflamatória na junção dos ligamentos nos ossos, iniciando por erosões ósseas e evoluindo para áreas de esclerose óssea, reação periosteal e proliferações ósseas (Fig. 35.2.5).

Com relação às alterações axiais, a SR apresenta quadro radiológico de espondilite semelhante ao observado na espondilite psoriásica, com sacroiliíte unilateral ou bilateral assimétrica, associado à presença de sindesmófitos irregulares, assimétricos, grosseiros e paramarginais.



Fig. 35.2.5 – Radiografia de calcâneos: entesopatia aquileana e plantar.

Etiopatogenia

O fator genético é muito importante no desenvolvimento das artrites reativas. Cerca de 60% a 90% dos pacientes apresentam HLA-B27 positivo; também é freqüente a presença do grupo de antígenos de reação cruzada (CREG), principalmente o HLA-B7. Nos casos com evolução para cronicidade de doença, é muito mais freqüente a predisposição genética que naqueles casos que apresentam surto único. A agregação familiar pode ocorrer em 10% dos casos.

O agente infeccioso representa, no indivíduo geneticamente predisposto, o “fator gatilho” para o desenvolvimento da doença. Na etiologia pós-disenterica, predominam as bactérias enteropatógenas, como *Shigella (flexneri, sonnei)*, *Salmonella (typhimurium, enteritidis)*, *Yersinia (enterocolitica, pseudotuberculosis)* e *Campylobacter (jejuni)*; já nos casos de etiologia genitourinária, predomina a *Chlamydia trachomatis*. Numerosos fatores imunológicos concorrem para o desencadeamento da doença. Com relação à interação agente infeccioso-hospedeiro, ocorre invasão das células mucosas, com replicação intracelular do agente infeccioso; existe uma eliminação antigênica deficiente, permitindo que antígenos bacterianos se liguem a macrófagos e monócitos (com função de células apresentadoras de antígenos) e atinjam a circulação, ativando as imunidades humoral e celular. Em muitos casos, observa-se uma diminuição dos níveis de citocinas Th1, indispensáveis para a eliminação de inúmeros microorganismos. Em alguns casos de doença crônica, podem ser detectados determinantes antigênicos (geralmente lipopolissacarídes de membrana, de *Chlamydia*, *Shigella* ou *Salmonella*) na

biópsia de membrana sinovial; a persistência desses determinantes antigênicos, mesmo na ausência do microorganismo vivo, poderia ser responsável pela perpetuação da doença.

Tratamento

Na fase articular aguda da doença, inicia-se o tratamento com AINH, em doses convencionais; o tratamento deverá durar enquanto houver atividade articular da doença, não havendo nenhum AINH comprovadamente superior aos demais. Os *corticosteróides* costumam ser utilizados em casos de oligoartrite ou entesopatia persistentes não-responsivas aos AINHS (prednisona, na dose de 5 a 10 mg/dia, ou equivalente) ou monoartrite persistente (triacinolona hexacetone intra-articular).

Nos casos que evoluem para doença articular crônica, predominantemente periférica, podem ser utilizados a *sulfasalazina* (1 a 3 g/dia) e o *metotrexato* (5 a 25 mg/semana, por via oral ou intramuscular). Em pacientes com artrite reativa onde se considera iniciar o uso de droga imunossupressora, deve-se solicitar exame de HIV, pois alguns pacientes adéticos podem apresentar quadro clínico de artrite reativa como manifestação inicial e, se tratados com imunossupressores, podem desencadear a doença em toda sua expressão.

O uso dos agentes biológicos anti-TNF (*infliximabe*, *etanercepte* e *adalimumabe*) ainda não está bem definido nas artrites reativas. Suas indicações específicas devem seguir aquelas da espondilite anquilosante e da artrite psoriásica.

A administração de *antibióticos* deve ser sempre considerada quando a infecção está presente, e a sua eficácia depende do agente causal da moléstia. Nas infecções entéricas causadas por *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter*, só há indicação de tratamento quando a infecção não é autolimitada; nesses casos, pode-se usar a ciprofloxacina (500 mg, via oral, duas vezes por dia) ou sulfametoxazol-trimetoprim, durante sete a dez dias. Em pacientes com infecção ativa do trato genitourinário por *Chlamydia*, deve-se administrar tratamento antibiótico com tetraciclina (500 mg, via oral, três vezes por dia) ou derivados (doxiciclina ou minociclina) durante 14 dias; é imprescindível o tratamento dos parceiros para se evitar reinfestações. Como a infecção urogenital por *Chlamydia* é, muitas vezes, assintomática, ou cursa com sintomas leves (geralmente não referidos pelos pacientes), e por ser a *Chlamydia* um importante fator causal de prostatite crônica (assintomática em 50% dos casos) e

salpingite crônica (causa não-hormonal frequente de infertilidade feminina), é prudente investigar pacientes com diagnóstico de artrite reativa sem fator causal definido.

ARTROPATIAS ENTEROPÁTICAS

A partir de 1922, o acometimento articular passou a ser considerado como uma complicação das doenças inflamatórias intestinais (DII). O estabelecimento do conceito das espondiloartropatias soronegativas na década de 1970 estimulou numerosos estudos posteriores analisando as relações entre artrite e inflamação intestinal. As DII podem acometer de dois a 20 indivíduos em cada 200.000 pessoas; já o acometimento articular pode afetar 5% a 20% desses pacientes. Classicamente, podemos observar manifestações articulares associadas à retocolite ulcerativa e à doença de Crohn. Os acometimentos articulares nas DII podem ser subdivididos em oligoartrite periférica, poliartrite periférica e espondilite enteropática.

Artrite periférica pode ocorrer em 2% a 20% dos pacientes com DII. A *oligoartrite periférica* acomete preferencialmente grandes articulações de membros inferiores, associado a entesopatias periféricas (notadamente em inserção de tendão aquilano e fásia plantar); não tem predomínio de sexo ou antígeno de histocompatibilidade específico, e sua evolução está invariavelmente associada à atividade da doença intestinal. Lesões cutâneas, tipo eritema nodoso, podem ocorrer em 10% a 25 % desses pacientes.

Poliartrite periférica, potencialmente agressiva e deformante, pode ocorrer em pacientes com doença de Crohn. Também não apresentam associação com HLA específico e sua evolução costuma ser independente do acometimento intestinal.

A *espondilite enteropática* pode acometer 2% a 12% dos pacientes com DII. Predomina no sexo masculino (2-3:1) e 50% a 75% desses pacientes apresentam HLA-B27 positivo. O quadro clínico e radiológico da espondilite enteropática é semelhante ao observado na EA, com sacroiliíte bilateral simétrica e sindesmófitos simétricos, bilaterais, marginais, evoluindo com aspecto de “coluna em bambu”. Sua evolução, geralmente, é independente do quadro intestinal.

Tratamento

Devido à possibilidade de causarem ulceração e/ou sangramento intestinais, dessa forma confundindo o médico sobre a atividade intestinal da doença,

os AINHS não são prescritos de rotina em pacientes com artrite e/ou espondilite enteropática. Prefere-se o uso de *corticosteróides* em baixas doses (prednisona 5 a 20 mg/dia, ou equivalente) para o alívio da dor e da inflamação. As drogas mais utilizadas para o tratamento da doença intestinal de base são a *mesalazina* (1.200 a 2.400 mg/dia), a *azatioprina* (2 a 3 mg/kg/dia) e o *metotrexato* (5 a 20 mg/semana). Nos casos mais graves de recorrência da doença de Crohn ou doença intestinal extensa ou formação de múltiplas fistulas, o uso do *infliximabe* tem apresentado bons resultados.

ESPONDILOARTROPATIAS INDIFERENCIADAS

As espondiloartropatias indiferenciadas (EI) representam um conjunto de pacientes com características clínicas e/ou radiológicas sugestivas de uma espondiloartropatia, mas que não preenchem os critérios diagnósticos de nenhuma das doenças definidas dentro do grupo. É um diagnóstico muitas vezes provisório, englobando um conjunto bastante heterogêneo de pacientes, que pode representar um estágio precoce (p. ex., a síndrome SEA, caracterizada por quadro de artrite e entesopatias periféricas, soronegativas para o fator reumatóide e fator antinuclear, que pode ocorrer em crianças e adolescentes). Pode ainda, constituir-se em um estágio inicial da EA juvenil ou uma forma abortiva ou frustra (p. ex., a dor inflamatória em sacroilíacas, sem sacroiliíte radiológica, observada em familiares consanguíneos de pacientes com EA) de uma espondiloartropatia definida. Estudos controlados de longo prazo indicam que um paciente com dor inflamatória em sacroilíacas pode demorar até 14 anos para desenvolver uma sacroiliíte radiológica, permitindo, então, ser feito o diagnóstico de EA. Em casos onde o diagnóstico precoce se faz necessário, a ressonância nuclear magnética pela técnica de STIR tem-se mostrado como o padrão-ouro no diagnóstico da sacroiliíte (Fig. 35.2.6). A presença do HLA-B27 positivo parece representar um fator prognóstico de evolução para uma doença definida dentro do grupo, notadamente uma EA.

Estudando uma casuística de 68 pacientes adultos sintomáticos (lombalgia inflamatória sem sacroiliíte radiológica, oligoartrite predominando em grandes articulações de membros inferiores e/ou entesopatia de calcâneo) com diagnóstico de EI, acompanhados por prazo mínimo de dois anos na Disciplina de Reumatologia da UNICAMP, observou-se que 75% dos pacientes permaneciam como doença indiferenciada

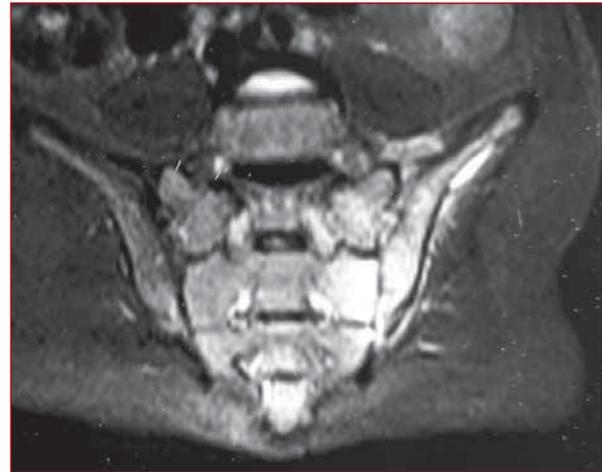


Fig. 35.2.6 – Ressonância nuclear magnética, técnica STIR (*Short Tau Inversion Recovery*): sacroiliíte precoce em um caso de espondiloartropatia indiferenciada.

após dois anos de seguimento, ao passo que 13% evoluíram para remissão (predominantemente pacientes HLA-B27 negativo), 12% evoluíram com EA (predomínio em pacientes HLA-B27 positivo) e 2% evoluíram com artrite psoriásica. Estudo posterior, analisando 80 pacientes com EI (sendo 40 HLA-B27 positivo e 40 HLA-B27 negativo), e comparando com grupo controle saudável de 68 indivíduos HLA-B27 positivo e 112 HLA-B27 negativo, mostrou que a maioria dos pacientes e dos controles HLA-B27 positivo apresentava o alelo HLA-B*2705, à semelhança do que foi observado nos pacientes com EA; a presença do HLA-B27 esteve associada à evolução para EA, já os pacientes com EI HLA-B27 negativos apresentaram maior prevalência de antígenos do CREG que as demais populações.

Tratamento

O tratamento das EI é o mesmo das doenças definidas dentro do grupo, enfatizando-se que as formas indiferenciadas costumam ter curso evolutivo mais leve e com menos complicações que as outras doenças do grupo. O uso do *infliximabe* e do *etanercepte* apresenta resultados promissores nas EI.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. Baraliakos X, Landewé R, Hermann K-G et al. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis*, 64:730-734, 2005.
2. Braun J, Baraliakos X, Golder W et al. Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. *Ann Rheum Dis*, 63:1046-1055, 2004.

3. Braun J, Sieper J. Building consensus on nomenclature and disease classification for ankylosing spondylitis: results and discussion of a questionnaire prepared for the International Workshop on New Treatment Strategies in Ankylosing Spondylitis, Berlin, Germany: *Ann Rheum Dis*, 61(Supl. III):61-67, 2002.
4. Calin A, Porta J, Fries J. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA*, 237:2613-2614, 1977.
5. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies. *Arthritis Rheum*, 42:2325-2329, 1999.
6. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 34:1218-1227, 1991.
7. Holden W, Orchard T, Wordsworth P. Enteropathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 29:513-530, 2003.
8. Kingsley G, Sieper J. Third International Workshop on Reactive Arthritis. Berlin, Germany: *Ann Rheum Dis*, 55:564-584, 1996.
9. Mau W, Zeidler H, Mau R, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year follow-up. *J Rheumatol*, 15:1109-1114, 1988.
10. Mease PJ, Gladman DD, Krueger GG, Antoni CA (Editors). Psoriatic arthritis and psoriasis: State of the art review and research advances. *Ann Rheum Dis*, 64(Supl. 2):1-117, 2005.
11. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*, 13:265-272, 2001.
12. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis*, 63:535-543, 2004.
13. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MHS, Marques Neto JF, Samara AM. Primary ankylosing spondylitis: Patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol*, 28:560-565, 2001.
14. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MHS, Marques Neto JF, Samara AM. Undifferentiated spondyloarthropathies: A 2-year follow-up study. *Clin Rheumatol*, 20:201-206, 2001.
15. Sampaio-Barros PD, Azevedo VF, Campos WR, et al. Primeira Revisão do Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: espondilite anquilosante e artrite psoriásica. *Rev Bras Reumatol* 47: 234-243, 2007.
16. Sampaio-Barros PD, Azevedo VF, Campos WR, et al. Primeira Revisão do Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: Outras Espondiloartropatias. *Rev Bras Reumatol* 47: 244-251, 2007.
17. Sampaio-Barros PD, Cerqueira EMFP, Rezende SM, et al. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*, 26:225-230, 2007.
18. Sampaio-Barros PD, Conde RA, Donadi EA, et al. Undifferentiated spondyloarthropathies in Brazilians: Importance of HLA-B27 and the B7-CREG alleles in characterization and disease duration. *J Rheumatol*, 30:2632-2637, 2003.
19. Sampaio-Barros PD, Conde RA, Bonfiglioli R, Bértolo MB, Samara AM. Characterization and outcome of uveitis in 350 patients with spondyloarthropathies. *Rheumatol Int*, 26:1143-1146, 2006.
20. Sieper J, Braun J. Treatment of reactive arthritis with antibiotics. *Br J Rheumatol*, 37:717-720, 1998.
21. Sieper J, Rudwaleit M. How early should ankylosing spondylitis be treated with tumour necrosis factor blockers? *Ann Rheum Dis*, 64:iv61-iv64, 2005.
22. Sieper J, Rudwaleit M, Braun J, Van der Heijde D. Diagnosing reactive arthritis: Role of clinical setting in the value of serologic and microbiologic assays. *Arthritis Rheum*, 46:319-327, 2002.
23. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*, 54:2665-2673, 2006.
24. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*, 27:361-368, 1984.
25. Zochling J, Van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 65:442-452, 2006.
26. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*, 52:1756-1765, 2005.
27. Weisman MH, Reveille JD, van der Heijde D (editors). *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies*. Filadélfia: Mosby. 1ª ed. 229 p., 2006.