

ORGANIZADORAS

Camila Furtado Hood

Quelen Iane Garlet

ASPECTOS CLÍNICOS DE PATOLOGIAS DO SISTEMA IMUNE



ORGANIZADORAS

Camila Furtado Hood

Quelen Iane Garlet

ASPECTOS CLÍNICOS DE PATOLOGIAS DO SISTEMA IMUNE



2023
São Paulo

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

AS838

Aspectos clínicos de patologias do sistema imune /
Organizadoras Camila Furtado Hood e Quelen Iane Garlet. –
São Paulo: Pimenta Cultural, 2023.

Livro em PDF

ISBN 978-65-8819-223-8

DOI 10.31560/pimentacultural/2023.92238

1. Medicina e saúde. 2. Imunologia clínica. 3. Patologia.
4. Epidemiologia. 5. Exames laboratoriais. I. Hood, Camila
Furtado (Organizadora). II. Garlet, Quelen Iane (Organizadora).
III. Título.

CDD 610

Índice para catálogo sistemático:

I. Medicina e saúde.

Jéssica Oliveira • Bibliotecária • CRB-034/2023

Copyright © Pimenta Cultural, alguns direitos reservados.

Copyright do texto © 2023os autores e autoras.

Copyright da edição © 2023 Pimenta Cultural.

Esta obra é licenciada por uma Licença Creative Commons:

Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional - (CC BY-NC-ND 4.0).

Os termos desta licença estão disponíveis em:

[<https://creativecommons.org/licenses/>](https://creativecommons.org/licenses/).

Direitos para esta edição cedidos à Pimenta Cultural.

O conteúdo publicado não representa a posição oficial da Pimenta Cultural.

Direção editorial	Patricia Biegging Raul Inácio Busarello
Editora executiva	Patricia Biegging
Coordenadora editorial	Landressa Rita Schiefelbein
Assistente editorial	Bianca Biegging
Diretor de criação	Raul Inácio Busarello
Assistente de arte	Naiara Von Groll
Edição eletrônica	Andressa Karina Voltolini Potira Manoela de Moraes
Bibliotecária	Jéssica Castro Alves de Oliveira
Imagens da capa	User17636940, Denamorado, Freepik - Freepik
Tipografias	Acumin, Gobold, Alda OT CEV Regular
Revisão	Os autores e as organizadoras
Organizadoras	Camila Furtado Hood Quelen lane Garlet

PIMENTA CULTURAL
São Paulo • SP
+55 (11) 96766 2200
livro@pimentacultural.com
www.pimentacultural.com



CONSELHO EDITORIAL CIENTÍFICO

Doutores e Doutoradas

Adilson Cristiano Habowski

Universidade La Salle, Brasil

Adriana Flávia Neu

Universidade Federal de Santa Maria, Brasil

Adriana Regina Vettorazzi Schmitt

Instituto Federal de Santa Catarina, Brasil

Aguimario Pimentel Silva

Instituto Federal de Alagoas, Brasil

Alaim Passos Bispo

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

Alaim Souza Neto

Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil

Alessandra Knoll

Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil

Alessandra Regina Müller Germani

Universidade Federal de Santa Maria, Brasil

Aline Corso

Universidade do Vale do Rio dos Sinos, Brasil

Aline Wendpap Nunes de Siqueira

Universidade Federal de Mato Grosso, Brasil

Ana Rosangela Colares Lavand

Universidade Federal do Pará, Brasil

André Gobbo

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

Andressa Wiebusch

Universidade Federal de Santa Maria, Brasil

Andreza Regina Lopes da Silva

Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil

Angela Maria Farah

Universidade de São Paulo, Brasil

Anísio Batista Pereira

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

Antonio Edson Alves da Silva

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

Antonio Henrique Coutelo de Moraes

Universidade Federal de Rondonópolis, Brasil

Arthur Vianna Ferreira

Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil

Ary Albuquerque Cavalcanti Junior

Universidade Federal de Mato Grosso, Brasil

Asterlindo Bandeira de Oliveira Júnior

Universidade Federal da Bahia, Brasil

Bárbara Amaral da Silva

Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil

Bernadette Beber

Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil

Bruna Carolina de Lima Siqueira dos Santos

Universidade do Vale do Itajaí, Brasil

Bruno Rafael Silva Nogueira Barbosa

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

Caio Cesar Portella Santos

Instituto Municipal de Ensino Superior de São Manuel, Brasil

Carla Wanessa do Amaral Caffagni

Universidade de São Paulo, Brasil

Carlos Adriano Martins

Universidade Cruzeiro do Sul, Brasil

Carlos Jordan Lapa Alves

Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Brasil

Caroline Chioquetta Lorenset

Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil

Cássio Michel dos Santos Camargo

Universidade Federal do Rio Grande do Sul-Faced, Brasil

Christiano Martino Otero Avila

Universidade Federal de Pelotas, Brasil

Cláudia Samuel Kessler

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

Cristiana Barcelos da Silva.

Universidade do Estado de Minas Gerais, Brasil

Cristiane Silva Fontes

Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil

Daniela Susana Segre Guertzenstein

Universidade de São Paulo, Brasil

Daniele Cristine Rodrigues

Universidade de São Paulo, Brasil

Dayse Centurion da Silva

Universidade Anhanguera, Brasil

Dayse Sampaio Lopes Borges
Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Brasil

Diego Pizarro
Instituto Federal de Brasília, Brasil

Dorama de Miranda Carvalho
Escola Superior de Propaganda e Marketing, Brasil

Edson da Silva
Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Brasil

Elena Maria Mallmann
Universidade Federal de Santa Maria, Brasil

Eleonora das Neves Simões
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

Eliane Silva Souza
Universidade do Estado da Bahia, Brasil

Elvira Rodrigues de Santana
Universidade Federal da Bahia, Brasil

Éverly Pegoraro
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil

Fábio Santos de Andrade
Universidade Federal de Mato Grosso, Brasil

Fabrcia Lopes Pinheiro
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil

Felipe Henrique Monteiro Oliveira
Universidade Federal da Bahia, Brasil

Fernando Vieira da Cruz
Universidade Estadual de Campinas, Brasil

Gabriella Eldereti Machado
Universidade Federal de Santa Maria, Brasil

Germano Ehlert Pollnow
Universidade Federal de Pelotas, Brasil

Geymeesson Brito da Silva
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

Giovanna Ofretorio de Oliveira Martin Franchi
Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil

Handerson Leylton Costa Damasceno
Universidade Federal da Bahia, Brasil

Hebert Elias Lobo Sosa
Universidad de Los Andes, Venezuela

Helciclever Barros da Silva Sales
*Instituto Nacional de Estudos
e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira, Brasil*

Helena Azevedo Paulo de Almeida
Universidade Federal de Ouro Preto, Brasil

Hendy Barbosa Santos
Faculdade de Artes do Paraná, Brasil

Humberto Costa
Universidade Federal do Paraná, Brasil

Igor Alexandre Barcelos Graciano Borges
Universidade de Brasília, Brasil

Inara Antunes Vieira Willerding
Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil

Ivan Farias Barreto
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

Jaziel Vasconcelos Dorneles
Universidade de Coimbra, Portugal

Jean Carlos Gonçalves
Universidade Federal do Paraná, Brasil

Jocimara Rodrigues de Sousa
Universidade de São Paulo, Brasil

Joelson Alves Onofre
Universidade Estadual de Santa Cruz, Brasil

Jónata Ferreira de Moura
Universidade São Francisco, Brasil

Jorge Eschriqui Vieira Pinto
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Brasil

Jorge Luís de Oliveira Pinto Filho
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

Juliana de Oliveira Vicentini
Universidade de São Paulo, Brasil

Julierme Sebastião Morais Souza
Universidade Fédéral de Uberlândia, Brasil

Junior César Ferreira de Castro
Universidade de Brasília, Brasil

Katia Bruginiski Mulik
Universidade de São Paulo, Brasil

Laionel Vieira da Silva
Universidade Federal da Paraíba, Brasil

Leonardo Pinheiro Mozdzenski
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

Lucila Romano Tragtenberg
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Brasil

Lucimara Rett
Universidade Metodista de São Paulo, Brasil

Manoel Augusto Polastreli Barbosa
Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil

Marcelo Nicomedes dos Reis Silva Filho
Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

Marcio Bernardino Sirino
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil

Marcos Pereira dos Santos
Universidade Internacional Iberoamericana del Mexico, México

Marcos Uzel Pereira da Silva
Universidade Federal da Bahia, Brasil

Maria Aparecida da Silva Santandel
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil

Maria Cristina Giorgi
*Centro Federal de Educação Tecnológica
Celso Suckow da Fonseca, Brasil*

Maria Edith Maroca de Avelar
Universidade Federal de Ouro Preto, Brasil

Marina Bezerra da Silva
Instituto Federal do Piauí, Brasil

Michele Marcelo Silva Bortolai
Universidade de São Paulo, Brasil

Mônica Tavares Orsini
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil

Nara Oliveira Salles
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil

Neli Maria Mengalli
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Brasil

Patrícia Biegging
Universidade de São Paulo, Brasil

Patricia Flavia Mota
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil

Raul Inácio Busarello
Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil

Raymundo Carlos Machado Ferreira Filho
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

Roberta Rodrigues Ponciano
Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

Robson Teles Gomes
Universidade Federal da Paraíba, Brasil

Rodiney Marcelo Braga dos Santos
Universidade Federal de Roraima, Brasil

Rodrigo Amancio de Assis
Universidade Federal de Mato Grosso, Brasil

Rodrigo Sarruge Molina
Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil

Rogério Rauber
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Brasil

Rosane de Fatima Antunes Obregon
Universidade Federal do Maranhão, Brasil

Samuel André Pompeo
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Brasil

Sebastião Silva Soares
Universidade Federal do Tocantins, Brasil

Silmar José Spinardi Franchi
Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil

Simone Alves de Carvalho
Universidade de São Paulo, Brasil

Simoni Urnau Bonfiglio
Universidade Federal da Paraíba, Brasil

Stela Maris Vaucher Farias
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

Tadeu João Ribeiro Baptista
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno
Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

Taíza da Silva Gama
Universidade de São Paulo, Brasil

Tania Micheline Miorando
Universidade Federal de Santa Maria, Brasil

Tarcísio Vanzin
Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil

Tascieli Feltrin
Universidade Federal de Santa Maria, Brasil

Tayson Ribeiro Teles
Universidade Federal do Acre, Brasil

Thiago Barbosa Soares
Universidade Federal do Tocantins, Brasil

Thiago Camargo Iwamoto
Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil

Thiago Medeiros Barros
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

Tiago Mendes de Oliveira
Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Brasil

Vanessa Elisabete Raue Rodrigues
Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil

Vania Ribas Ulbricht
Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil

Wellington Furtado Ramos
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil

Wellton da Silva de Fatima
Instituto Federal de Alagoas, Brasil

Yan Masetto Nicolai
Universidade Federal de São Carlos, Brasil

PARECERISTAS E REVISORES(AS) POR PARES

Avaliadores e avaliadoras Ad-Hoc

Alessandra Figueiró Thornton
Universidade Luterana do Brasil, Brasil

Alexandre João Appio
Universidade do Vale do Rio dos Sinos, Brasil

Bianka de Abreu Severo
Universidade Federal de Santa Maria, Brasil

Carlos Eduardo Damian Leite
Universidade de São Paulo, Brasil

Catarina Prestes de Carvalho
Instituto Federal Sul-Rio-Grandense, Brasil

Elisiane Borges Leal
Universidade Federal do Piauí, Brasil

Elizabeth de Paula Pacheco
Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

Elton Simomukay
Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil

Francisco Geová Goveia Silva Júnior
Universidade Potiguar, Brasil

Indiamaris Pereira
Universidade do Vale do Itajaí, Brasil

Jacqueline de Castro Rimá
Universidade Federal da Paraíba, Brasil

Lucimar Romeu Fernandes
Instituto Politécnico de Bragança, Brasil

Marcos de Souza Machado
Universidade Federal da Bahia, Brasil

Michele de Oliveira Sampaio
Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil

Pedro Augusto Paula do Carmo
Universidade Paulista, Brasil

Samara Castro da Silva
Universidade de Caxias do Sul, Brasil

Thais Karina Souza do Nascimento
Instituto de Ciências das Artes, Brasil

Viviane Gil da Silva Oliveira
Universidade Federal do Amazonas, Brasil

Weyber Rodrigues de Souza
Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil

William Roslindo Paranhos
Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil

Parecer e revisão por pares

Os textos que compõem esta obra foram submetidos para avaliação do Conselho Editorial da Pimenta Cultural, bem como revisados por pares, sendo indicados para a publicação.

SUMÁRIO

Apresentação 11

Prefácio12

CAPÍTULO 1

José Ricardo de Souza Soares Júnior

Liss Andreza Nunes Druchak

Camila Furtado Hood

Rafaela Kirsch Verza

Artrite Reumatoide.....13

CAPÍTULO 2

Bibiana Bauer Barcellos

Eduardo Bardou Yunes Filho

Doenças Tireoidianas Autoimunes.....26

CAPÍTULO 3

Rafael Pelissaro

Júlia Sant'Anna de Farias

Camila Furtado Hood

Maria Alice Souza de Oliveira Dode

Diabetes Mellitus Tipo I.....33

CAPÍTULO 4

Bruna Frizzo Salvador

Rafaela Kirsch Verza

Camila Furtado Hood

Daniela Nogueira Zambrano

Doença Celíaca 47

CAPÍTULO 5

Liss Andreza Nunes Druchak
João Jesus Fonseca dos Santos

Febre Reumática.....55

CAPÍTULO 6

Júlia Sant'Anna de Farias
Rafael Pelissaro
Jéssica Taíse Hüller Goergen
Camila Furtado Hood
Hiram Larangeira de Almeida Jr

Psoríase..... 67

CAPÍTULO 7

Júlia Sant'Anna de Farias
Rafael Pelissaro
Camila Furtado Hood
Gustavo Gonzales Real

Doenças inflamatórias intestinais.....79

CAPÍTULO 8

Rafael Pelissaro
Julia Farias
Camila Costa Vogel

Alergias Alimentares.....90

CAPÍTULO 9

Kênia Cordeiro Silva
Eduardo Bardou Yunes Filho

**Síndrome
da Deficiência Poliglandular..... 102**

CAPÍTULO 10

Nathália Zibett Maestri
Camila Furtado Hood
Quelen lane Garlet

Vasculites..... 114

CAPÍTULO 11

Gabrielle Bortolon
Rafaela Kirsch Verza
Larissa Hallal Ribas

Bronquiolite Viral Aguda..... 130

CAPÍTULO 12

Julia Arriada Cabreira
Erik Antonelli Possamai Della
Larissa Carvalho Severico

**Síndrome de Stevens Johnson
e Necrólise Epidérmica Tóxica 138**

CAPÍTULO 13

Catarina Ribeiro Tassoni
Fabiana Zimmermann
Gabriela Tais Stiehl

Tuberculose..... 150

CAPÍTULO 14

Juliana de Mello
Maria Noel Marzano Rodrigues Petruzzi

Biocompatibilidade..... 169

Sobre autores e as autoras..... 182

Índice remissivo..... 190

APRESENTAÇÃO

O estudo da Medicina passa por caminhos tortuosos quando se aventura nas ciências de base, ou chamadas “*hard sciences*”. Como não se chega a uma bela vista sem antes uma penosa trilha, não se chega a conclusões clínicas sem antes o estudo dos fenômenos fisiológicos que acometem a espécie humana. Dentre estes fenômenos, posso citar aqui um dos mais intrigantes, o funcionamento do Sistema Imune. Ao pensar que possuímos um sistema celular e circulatório específico para a defesa do nosso organismo, que se prolifera e se autorregula conforme interagimos com o ambiente, só nos resta contemplar sua exuberância à distância ou aventurar-se por este caminho linfático. Como aos estudantes da área da saúde só lhes resta a última opção, é com grande satisfação que a Liga Acadêmica de Imunologia Clínica da Universidade Católica de Pelotas (LAIC-UCPel) traz neste livro um vislumbre do panorama clínico que nos espera ao fim da longa caminhada através dos conceitos e estudos da Imunologia. Aqui, compilamos as principais patologias do sistema imune que permeiam o dia-a-dia da clínica médica, com enfoque em diagnóstico clínico e laboratorial. Este material foi desenvolvido por estudantes de Medicina da UCPel orientados por médicos e professores vinculados à instituição com o intuito de proporcionar aos estudantes da área da saúde um compilado de patologias da imunidade relevantes na prática clínica. Boa leitura!

Profª Dra Quelen I. Garlet

Curso de Medicina - UCPel

PREFÁCIO

Ao se deparar com o estudo da Imunologia, você já pensou: Qual a aplicabilidade clínica de todo esse conteúdo? Se sim, neste livro você encontrará aspectos epidemiológicos de doenças da imunidade, bem como diagnóstico baseado na clínica e em exames laboratoriais. Aborda-se, aqui, principalmente patologias cuja etiologia é autoimune, como alergias, artrite reumatoide e febre reumática ou de origem infecciosa, como a tuberculose. Como o texto foi desenvolvido por estudantes de medicina, ele agrega aspectos relevantes da Imunologia básica que serão úteis na prática clínica. As doenças autoimunes, sem exceção, estão ligadas mecanicamente pelo fato de que em algum momento durante a maturação e diferenciação de células do sistema imune, ocorreu um erro. Este erro é bastante claro: o reconhecimento de moléculas - aqui as chamamos de antígenos- que pertencem ao próprio organismo e a interpretação equivocada que tais moléculas são corpos estranhos e para os quais devemos montar uma estratégia de combate. Assim, ocorre a indução de células autorreativas e a produção de anticorpos contra esses antígenos próprios. E o grande desastre é que esse reconhecimento pode acontecer contra qualquer antígeno do organismo. Dependendo do antígeno reconhecido podemos ou não desenvolver uma doença com prejuízo funcional. Alguns autoantígenos têm uma prevalência maior em serem reconhecidos e a partir disso conseguimos agrupar um *cluster* de doenças autoimunes mais prevalentes na população. Ficou instigado? Então venha conferir como a Imunologia é incrível, da teoria à prática!



1

*José Ricardo de Souza Soares Júnior
Líss Andreza Nunes Druchak
Camila Furtado Hood
Rafaela Kirsch Verza*

ARTRITE REUMATOIDE

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica inflamatória induzida por uma ruptura nos processos de tolerância imunológica por um gatilho desconhecido até o momento, ela pode causar danos irreversíveis. Entretanto, pode-se afirmar que a AR tem uma etiologia de caráter multifatorial, envolvendo fatores genéticos (genes HLA-DRB1*0404 e DRB1*0401 e mais de 100 outros genes não-HLA, por exemplo os codificadores de CTLA4, IL2, IL21 e CD40), ambientais (exposição a substâncias químicas e infecções) e imunes (alteração na tolerância a autoantígenos). Clinicamente é marcada por poliartrite periférica simétrica, frequentemente levando à limitação articular e incapacidade física. Além de manifestações articulares, existem manifestações extra articulares (ex.: renais), por ser uma doença sistêmica.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência da AR aumenta entre os 25 e 55 anos, se mantém constante até os 75 anos e diminui a partir dessa faixa etária. Cerca de 0,5-1% da população mundial de adultos é afetada por esta patologia. Acredita-se que a incidência total venha caindo, enquanto a prevalência mantém-se conservada, pois indivíduos com a doença estão vivendo mais, devido ao avanço dos métodos diagnósticos, do controle precoce da doença e dos novos tratamentos. A incidência e prevalência variam conforme localização geográfica, sendo um pouco menor na África e na Ásia. Quanto ao sexo, a AR é mais comum em mulheres do que homens (2 a 3:1), o que vem sendo associado a um possível papel imunogênico do estrogênio.

FATORES GENÉTICOS E AMBIENTAIS

A probabilidade de ter artrite reumatoide é 2 a 10 vezes maior em quem tem parentesco de 1º grau com a doença. O risco é maior nos alelos do complexo de histocompatibilidade humana (MHC), principalmente nas variações alélicas do gene HLA-DRB1, que codifica a cadeia beta da molécula do MHC tipo II. Os alelos principais para a doença também podem modificar de acordo com a área geográfica. Alelos de risco para doença não-MHC exercem risco moderado.

O tabagismo é o principal fator ambiental, com risco 2,5 vezes maior para o desenvolvimento da doença, perdurando até 15 anos após cessação do hábito. O consumo de tabaco é reportado como indutor de formação de proteínas citrulinadas, as quais servem de ligantes para os anticorpos autorreativos contra peptídeos citrulinados. O tabaco está quase que exclusivamente relacionado à doença positiva para o fator reumatoide (FR) e o anticorpo anti-CCP. Não há evidências de que parar o tabagismo melhora a atividade da doença, embora seja uma atitude saudável.

FISIOPATOLOGIA

A doença afeta tecido sinovial (camada de tecido conjuntivo, que recobre superfícies articulares, bainhas tendinosas e bursas), cartilagem e ossos. As lesões ocorrem devido inflamação sinovial persistente e os danos associados à cartilagem articular e ao osso subjacente. Tal inflamação crônica leva ao espessamento do tecido sinovial devido ao aumento dos componentes fibroblásticos (chamado de pannus). Os componentes fibroblásticos e os macrófagos teciduais também acabam estimulando a angiogênese, a qual nutre ainda mais a sinóvia em expansão e os leucócitos infiltrantes.

Na AR há várias cascatas inflamatória que incluem a superprodução e a superexpressão de TNF, contém, além disso, células T (principal), células B, células dendríticas, plasmócitos, mastócitos e granulócitos (em menor grau). Também ocorre a superprodução de citocinas inflamatórias como interleucina 6. Esse processo leva à inflamação persistente e à destruição das articulações. A AR é uma doença principalmente dirigida pelo macrófago sinovial, pois é ele que libera principais citocinas pró-inflamatórias nas articulações (TNF-alfa, IL-1/6/12/15/18/23). Já o fibroblasto sinovial tende a liberar IL-1/6 e TNF-alfa. Mais recentemente alguns estudos mostraram o envolvimento da IL-17 (produzida pelo linfócito auxiliar T 17) na fisiopatologia da AR.

Ocorre reabsorção óssea, já que a deposição de osteoclastos está aumentada na interface pannus-osso (em locais onde a membrana sinovial se insere na superfície do periósteo, nas margens dos ossos proximais à borda da cartilagem articular e nos sítios de inserção de ligamentos e bainhas). Também pode haver afinamento da estrutura óssea quando a inflamação atinge a cavidade da medula óssea (chamada de osteopenia periarticular, ocorrendo nas articulações com inflamação ativa). Além disso, há a forma de osteoporose generalizada, levando ao afinamento do osso trabecular por todo corpo.

MANIFESTAÇÃO CLÍNICA

O início da AR pode ser insidioso ou agudo. Os pacientes apresentam sintomas iniciais decorrentes de processo inflamatório em articulações, tendões e bursas, geralmente cursa com rigidez matinal que dura mais de 1 hora e alívio com atividade física. Acometimento pode ser monoarticular, oligoarticular (≤ 4 articulações) ou poliarticular (>5), em geral simétrica. Geralmente punhos e articulações

metacarpofalângicas (MCF) e interfalângicas proximais (IFP) são as regiões mais acometidas. Caso a interfalângica distal (IFD) estiver envolvida, costuma ser associada a uma osteoartrite concomitante. A Tenossinovite do tendão flexor é frequente, levando à diminuição da amplitude de movimento e na força de preensão, além de deixar os dedos em gatilho. Podem causar deformidades por acometimento de tendões, de cápsula articular e de outros tecidos moles nas articulações que, cronicamente, podem se tornar irreversíveis, por exemplo deformidade em pescoço de cisne (hiperextensão da articulação IFP com flexão da IFD) e deformidade de boutonnière/em botoeira (flexão da IFP com hiperextensão da IFD). O envolvimento das articulações metatarsofalângicas são uma característica precoce da doença, mas em geral a inflamação crônica dos tornozelos e pés acontecem mais tarde e podem levar aos pés planovalgus (pés “chatos”).

As características sistêmicas incluem sintomas semelhantes aos da gripe, fadiga, mal-estar e perda de peso. Manifestações extra-articulares podem surgir antes mesmo do aparecimento da artrite. Os pacientes mais predispostos a terem estas manifestações geralmente possuem história de tabagismo e apresentam aparecimento precoce da incapacidade física e teste positivo para fator reumatoide (FR) sérico. Em pacientes com os níveis de atividade da doença alto pode cursar com nódulos subcutâneos, que são firmes, não dolorosos e aderentes ao periósteo, tendões ou bursas em regiões suscetíveis a trauma repetido ou irritação. Além disso, a AR pode ter como manifestação sistêmica a Síndrome de Sjogren secundária, que é a presença de aumento de parótidas, xerostomia e ressecamento dos olhos (ceratoconjuntivite seca). Sintomas oftalmológicos podem estar presente como episclerite (eritema e dor no olho, mas difere de conjuntivite por não produzir secreção) e esclerite (mais dolorosa, pode reduzir acuidade visual, pode levar a adelgaçamento da esclera e mostrar a coróide azulada subjacente (escleromalácia perforante).

Outras manifestações extra articulares na AR reumatoide é o acometimento pulmonar com pleurite que produz dor torácica pleurítica e dispneia, além de atrito e derrames pleurais; doença pulmonar intersticial pode estar presente com sintomas de tosse seca e falta de ar progressiva. Lesão cardíacas como alterações de pericárdio podem ser encontradas em quase metade dos pacientes, embora manifestações clínicas de pericardite estejam presentes apenas em 10%; por outro lado, insuficiência mitral é a anormalidade valvular mais comum na artrite reumatoide, ocorrendo em maior frequência do que na população geral. Conjuntamente a vasculite reumatoide costuma ocorrer em pacientes com doença prolongado, promovendo manifestações cutâneas como petéquias, púrpura, infartos digitais, gangrena, livedo reticular e alterações dolorosas das extremidades (em casos mais graves). Ainda pode-se observar consequências hematológicas, como anemia normocítica normocrônica, cuja intensidade tem relação direta com o grau de inflamação (níveis séricos de proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação). Danos renais como glomerulonefrite mesangial à biópsia e amiloidose podem estar presentes.

DIAGNÓSTICO

O ideal é um diagnóstico precoce, já que cerca de 80% do dano articular causado pela doença se estabelece nos dois primeiros anos de atividade da doença, e por isso, devemos agir de forma precoce e agressiva. Para isso, existe os Critérios ACR-EULAR (Colégio Americano de Reumatologia + Liga da União Europeia Contra o Reumatismo), que são escores aplicados em qualquer indivíduo que tenha artrite em pelo menos uma articulação, a qual não possa ser melhor explicada por outra doença. Para o diagnóstico são necessários seis ou mais pontos.

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

*ACPA = *Anticorpos Antipeptídeos Citrulinados (anti-CCP é o principal)*.

Obs.: Pelo menos 6 semanas de artrite pontua e menos que 6 semanas não pontua, pois em períodos menores que 6 semanas, o quadro pode ser por poliartrites virais, que duram entre 2-3 semanas.

MARCADORES SOROLÓGICOS

O Fator Reumatoide (FR) é um autoanticorpo, geralmente da classe IgM (mas pode se apresentar também como IgA, IgG ou IgD), que reage contra a porção Fc das moléculas de IgG.

O FR é encontrado em cerca de 80% dos adultos com a doença, mas seu resultado negativo não descarta diagnóstico. Tem baixa especificidade, pois pode ser encontrado em outras condições autoimunes ou não e pode estar presente até em pessoas saudáveis (1-5%), principalmente se > 65 anos ou após vacinação ou hemotransfusão (aparição transitória). FR positivo e quadro clínico sugestivo de AR intensifica a certeza diagnóstica e também tem valor prognóstico (relação direta entre valores de fator reumatoide e manifestações extra-articulares), ou seja, a soropositividade confere à doença um fator mais agressivo.

O autoanticorpo anti-CCP (Antipeptídeos Citurlinados Cíclicos) reage contra proteínas do tecido conjuntivo (filagrina, vimentina, fibrina, alfa-enolase e colágenos I e II). Essa reação parece ser intensificada pelo tabagismo. Possui sensibilidade parecida ao do FR (~80%), além de elevada especificidade (~95%), dando mais chance de diagnóstico em quadros iniciais, quando a artrite ainda é indiferenciada. Também tem valor prognóstico, quanto maior seu nível sérico, maior a chance de a doença ser mais agressiva e manifestar doença extra-articular.

CONDIÇÕES ASSOCIADAS À ARTRITE REUMATOIDE

A causa mais comum de morte em paciente com AR é a doença cardiovascular (DC), que afeta o manejo da AR. Há maior incidência de aterosclerose da carótida e doença arterial coronariana, mesmo se controlados os fatores de risco para isso. Outra condição associada à AR é a osteoporose, levando a perdas ósseas ao ativar osteoclastos, predispondo à fraturas como a de quadril, contribuindo para maior incapacidade e mortalidade provocadas pela doença.

TRATAMENTO

Como medidas não-farmacológicas tem-se acompanhamento multidisciplinar; repouso articular durante surtos agudos, podendo ser utilizadas talas para manter a articulação em posições de menor estresse e prevenir deformidades; uso preventivo de colar cervical em pacientes com acometimento atlantoaxial, principalmente ao andar em meios automobilísticos (diminui risco de lesões raquimedulares em desacelerações bruscas). Também pode fortalecer musculatura periarticular com fisioterapia, exercícios de relaxamento, de postura corporal e de exercitar o arco de movimento das articulações.

O tratamento farmacológico deve ser iniciado assim que diagnosticada a doença, sendo o metotrexate a primeira escolha. O paciente deve ter seu regime de tratamento reavaliado a cada 3-5 semanas (intervalos curtos), para fazer modificações se necessário. Deve-se colocar a doença em remissão ou no menor grau de atividade possível. AINE Não alteram o curso da doença, mas ajudam nos sintomas (analgesia e desinflamação imediata do tecido osteoarticular). Já glicocorticoides fornecem rápido alívio dos sintomas, podendo ser utilizados junto com as DARMDs (drogas antirreumáticas modificadoras de doença) até que estas façam efeito, que geralmente levam de semanas a meses. Se o corticoide for utilizado em doses \geq 5mg/dia de prednisona ou equivalente por tempo igual ou superior a 3 meses, é importante fazer profilaxia para osteoporose (bifosfonado, cálcio e vitamina D).

As drogas antirreumáticas modificadoras de doença (DARMDs), que tem como finalidade evita e ou retardar as lesões induzidas pela artrite reumatoide, através de efeitos anti-inflamatórios e analgésicos. Levam em torno de 6-12 semanas para iniciarem-se os efeitos terapêuticos e as melhoras sorológica e radiológica. Caso haja alguma reação ou inefetividade, pode-se trocar o DARM vigente.

- 1. Metotrexato (MTX):**

É o fármaco de primeira escolha, podendo ser associada com outras DARMs, tanto convencionais quanto biológicas. Possui efeito mais rápido que os demais DARMs, inibindo a enzima diidrofolato redutase, o que causa interferência no metabolismo de purinas e pirimidinas das células imunes. Seus efeitos colaterais incluem estomatite, intolerância gastrointestinal, hepatotoxicidade e fibrose hepática, nefrotoxicidade (se em dose alta), pneumonite por hipersensibilidade e mielotoxicidade, risco maior de infecção por Herpes-zóster e outros patógenos. Antes de iniciar medicação: pesquisar infecção crônica por hepatite B e C, avaliar hemograma, função renal e hepática e realizar Rx de tórax, devido às alterações que a droga pode causar. Contraindicado em caso de gestação devido aos efeitos teratogênicos.
- 2. Leflunomida:**

É um inibidor da síntese de pirimidinas, com efeito imunomodulatório sobre as células imunes. Tem tempo de início de ação e eficácia semelhantes aos do metotrexate na maioria dos estudos, melhorando sintomas, laboratoriais e exames de imagem do paciente. Seus efeitos colaterais incluem diarreia (principal), alopecia, leucopenia, hepatotoxicidade, HAS e neuropatia periférica. Possui as mesmas indicações do metotrexate antes de iniciar uso. Contraindicado em caso de gestação devido aos efeitos teratogênicos; antes de engravidar deve-se dosar os níveis de leflunomida, mesmo que a droga tenha sido interrompida há anos.
- 3. Cloroquina e Hidroxicloroquina (antimaláricos):**

Estes fármacos isolados são menos efetivos que os dois fármacos já citados, mas tem menor toxicidade e boa tolerabilidade, sendo indicados para a doença leve ou precoce. Não reduzem erosões ósseas, portanto, já não são mais DARMs verdadeiras. Seus efeitos colaterais incluem toxicidade retiniana

(o mais grave, dose-dependente e menos frequente com hidroxicloroquina), intolerância gastrointestinal, hiperpigmentação cutânea. É necessária avaliação oftalmológica necessária antes do início e depois de 6 em 6 meses.

4. Sulfassalazina:

É um fármaco constituição de sulfapiridina + ácido 5-aminosalicílico, mecanismo de ação desconhecido, porém, reduz progressão radiográfica das lesões ósseas associadas à AR. A dose recomendada é de 0,5-3 g/dia, combinada a outras DARMs em casos de metotrexato isolado ser ineficaz (MTX + hidroxicloroquina + sulfassalazina). Os efeitos adversos mais frequentes incluem: hipersensibilidade a sulfas, cefaleia, intolerância gastrintestinal. Já os efeitos adversos raros e graves são granulocitopenia e anemia hemolítica (em deficientes da G6PD). É necessário pesquisar G6PD, hemograma e função hepática antes de iniciar o fármaco.

Existem também as drogas antirreumáticas biológicas modificadoras de doença (DARBMD), que são fármacos com proteínas recombinadas a partir de engenharia genética. Infliximab (imunoglobulina quimérica de humanos e ratos), Adalimumab (imunoglobulina totalmente humanizada) e Golimumab (imunoglobulina totalmente humanizada) são anticorpos monoclonais (derivados de um único clone de um único linfócito B), que neutralizam o TNF-alfa circulante. Certolizumab pegol (composto por fragmentos Fab isolados do anticorpo) e Etanercept (proteína de fusão contendo receptor de TNF-alfa e as porções Fc das IgG) são medicamentos geralmente administrados em terapia de associação com o MTX, e pela sua eficácia deve ser sempre que possível, o primeiro passo quando há falência ao MTX isolado. Tais medicações possuem como efeitos adversos infecções oportunistas, (principalmente fúngicas e reativação de tuberculose latente), indução de anticorpos anti-DNA (pode se associar ao surgimento de lúpus sistêmico, porém mais raro).

É importante fazer prova tuberculínica antes de iniciar o tratamento. Não devem ser administrados com outros anti-TNF-alfa ou outros biológicos, pelo risco de infecções fulminantes.

5. Bloqueadores do receptor de IL-1:
Anakinra (recombinante natural de um antagonista do receptor IL-1). Na artrite reumatoide tem efeito modesto e, portanto, baixo uso.
6. Bloqueadores do receptor de IL-6:
*Tocilizumab (anticorpo monoclonal que se liga-se ao receptor de IL-6 e o bloqueia). Tem como efeitos colaterais aumento do risco de infecções, neutropenia, trombocitopenia, aumento do LDL.
7. Análogos do CTLA-4:
*Abatacept (proteína de fusão contendo uma parte do CTLA-4 e uma parte de IgG). → O CTLA-4 é uma proteína de função inibitória em linfócitos T. É capaz de reduzir a atividade da doença e atrasar o surgimento de erosões ósseas. Tem como efeitos colaterais aumento do risco de infecções (fazer prova tuberculínica antes de iniciar tratamento).
8. Neutralizadores do CD-20:
*Rituximab (anticorpo monoclonal quimérico que se liga na molécula CD20 de linfócitos B maduros, levando à depleção de linfócitos B, o que diminui a resposta inflamatória). O efeito é maior em pacientes com fator reumatoide positivo. Tem como efeitos colaterais reações leves a moderadas durante a infusão, risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva (infecção do SNC desmielinizante por vírus, mas o risco é baixo).
Imunossuppressores como azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina e clorambucil já não são utilizados atualmente, devido aos biológicos.

PROGNÓSTICO

Ter a doença reduz a expectativa de vida em 3-7 anos, principalmente pelas mortes cardiovasculares relacionadas à doença. Índícios de pior evolução são: mais de 20 articulações acometidas, aumento de VHS importante, erosões ósseas ao Rx, nódulos reumatoides, altos valores de FR e anti-CCP, idade avançada ao início da doença, presença de HLA com epítipo compartilhado no gene HLA-DRB1.

REFERÊNCIAS

KASPER, *et al.* **Medicina Interna de Harrison**, editora Amgh, 20ª edição, 2018.

HENRIQUE DA MOTA, Licia Maria, *et al.* **Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para tratamento da artrite reumatoide**, Revista Brasileira de Reumatologia, 2012.

SINGH, Jasviander A, *et al.* **American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis**, American College of Rheumatology, 2015.

ACR/EULAR Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis, 2010. Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/casa/SearchResults?query=artrite+reumatoide> acessado em 08/07/2021.

NGIAN G. **Rheumatoid arthritis.** 39(9):626-8; 2010.

SCOTT DL, WOLFE F, HUIZINGA TWJ. **Rheumatoid arthritis.** 376:1094-108; 2010.



2

*Bibiana Bauer Barcellos
Eduardo Bardou Yunes Filho*

DOENÇAS TIREOIDIANAS AUTOIMUNES

INTRODUÇÃO

As doenças tireoidianas autoimunes são bastante comuns dentre o espectro de doenças autoimunes e envolvem a perda da autotolerância imunológica decorrente da combinação de uma suscetibilidade genética com fatores ambientais. Esta classe de doenças tem como principais representantes a Tireoidite de Hashimoto e a Doença de Graves, que causam implicações sistêmicas leves a graves, porém, podem ser controladas através de tratamento farmacológico.

A Tireoidite de Hashimoto apresenta-se na forma de hipotireoidismo e tem prevalência de 5 a 10% em mulheres e de 1 a 5% em homens, principalmente na faixa etária dos 40 a 60 anos. Já a Doença de Graves se manifesta como hipertireoidismo, sendo a causa mais comum de tireotoxicose. É cerca de 5 vezes mais comum em mulheres, com pico de incidência entre 20 e 40 anos de idade. Ambas podem estar associadas a outros distúrbios autoimunes como diabetes mellitus tipo 1, hipoparatiroidismo, doença celíaca, anemia perniciosa, doença de Addison, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, vitiligo, entre outros.

ETIOPATOGENIA

2.1 TIREOIDITE DE HASHIMOTO

Existe uma complexa interação entre a doença e fatores genéticos, com transmissão genética para o padrão de anticorpos antitireoperoxidase. Foi observada associação com os genes HLA, mais precisamente com os alelos HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DR5 e HLA-DQw7 em caucasianos, HLA-drW53 em japoneses e HLA-DR9 em chineses.

Todavia, o sistema HLA está envolvido em menos de 5% da contribuição genética, majoritariamente ligada a genes não-HLA. Há, também, evidências não muito claras de ligação da doença com polimorfismos do gene que codifica a proteína CTLA-4 (antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico, também conhecida como CD 152) no cromossomo 2, que age como um receptor inibitório da reatividade de linfócitos.

Em relação aos fatores ambientais, alguns processos infecciosos podem estimular a autoimunidade pelo mimetismo molecular entre antígeno exógeno e autoantígeno ou pela exposição de autoantígenos a linfócitos autorreativos induzida pelas citocinas pró-inflamatórias liberadas no combate ao processo infeccioso. Além disso, o hipotireoidismo decorrente da Tireoidite de Hashimoto é mais comum em fumantes, relacionando-se à presença de tiocinatos na fumaça do cigarro. Com o avançar da idade aumenta a quantidade de autoanticorpos e a manifestação da doença, possivelmente pela maior exposição ao meio ambiente. Constatou-se, também, que, em regiões com dieta insuficiente em iodo, parece haver uma proteção contra o desenvolvimento da tireoidite autoimune em indivíduos geneticamente suscetíveis.

A Tireoidite de Hashimoto se caracteriza por uma infiltração de linfócitos T e B na glândula tireoide, sendo por isso também conhecida como tireoidite linfocítica crônica. A autoimunidade se inicia com ativação de linfócitos T através de antígenos tireoidianos específicos, os quais induzem a formação de autoanticorpos pelos linfócitos B autorreativos, principalmente anti-TPO (anticorpo anti-tireoperoxidase) em 90 a 100% dos pacientes e anti-Tg (anticorpo antitireoglobulina) em 80 a 90%. Também pode haver, em cerca de 10 a 20% dos casos, a produção de anticorpos antirreceptor de TSH (TRAb) na sua forma inibitória, que bloqueia a função tireoideia. A doença se perpetua através da resposta secundária de linfócitos Th1, que secretam IL-2, IFN-gama e TNF-alfa, consequente à apresentação de antígenos por macrófagos e linfócitos B, resultando na apoptose das células tireoidianas e destruição glandular.

Existem, também, evidências de que tireócitos de pacientes com Tireoidite de Hashimoto expressam o gene Fas, que induz apoptose celular ao interagir com o Fas ligante. Ademais, acredita-se que o anti-TPO tenha ação citotóxica direta nos tireócitos ao se ligar ao sistema complemento. Contudo, a presença de anti-TPO não implica obrigatoriamente na manifestação clínica da doença.

2.2 DOENÇA DE GRAVES

A interação de fatores genéticos e ambientais leva à intolerância imunológica aos receptores de TSH. Forte predisposição familiar está relacionada à doença, com associação ao gene que codifica a proteína receptora inibitória CTLA-4 na forma de uma herança autossômica dominante. Apesar de não haver uma ligação consistente de polimorfismos específicos no HLA, alguns alelos apresentam-se mais frequentemente na Doença de Graves do que na população em geral, como os alelos HLA-DR3 e HLA-DQA1*0501. É atribuída relação adicional da doença a genes que codificam para a PTPN22 (tirosina fosfatase linfoide), CD40, receptor alfa da IL-2, tireoglobulina, receptor do TSH, receptor Fc L3, entre outros.

A autoimunidade também parece ser induzida por fatores como terapia antirretroviral para HIV, uso terapêutico de interleucinas (IL-1 alfa e IL-2), interferons alfa e gama, lítio e amiodarona, além de stress, exposição ao iodo e tabagismo. O processo autoimune decorre de um defeito na autotolerância, que permite a persistência da resposta dos linfócitos T autorreativos, principalmente Th2. Estes liberam citocinas como IL-4 e INF-gama e estimulam a produção de autoanticorpos por linfócitos B, também autorreativos. O aumento da concentração da IgG e das citocinas mediadas por LTh2 inibem a expressão do Fas, protegendo os tireócitos contra a apoptose. O principal anticorpo envolvido na Doença de Graves é o anticorpo antirreceptor de TSH , TRAb (80-95% dos casos), que ao se ligar aos receptores

de TSH nos tireócitos, ativa-os via proteína G e induz o crescimento, hipervascularização e hiperfunção da glândula. Como consequência da produção excessiva de hormônios T3 e T4, ocorre feedback negativo para a hipófise, o que diminui a liberação de TSH. Além do TRAb, também pode haver presença de anti-TPO (50-80% dos casos) e anti-TG (50-70% dos casos) em indivíduos com Doença de Graves, porém, em títulos menores que na Tireoidite de Hashimoto.

DIAGNÓSTICO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

3.1 TIREOIDITE DE HASHIMOTO

Muitas vezes a doença é assintomática ou apresenta sintomas inespecíficos. Por isso, exames laboratoriais são necessários para diagnóstico, através de dosagens séricas de TSH, T4 Livre e anti-TPO. Os valores de TSH apresentam-se aumentados, junto a níveis de T4 livre normais (hipotireoidismo subclínico) ou diminuídos (hipotireoidismo franco), conforme a progressão da doença. O anti-TPO é um anticorpo da classe IgG, marcador de autoimunidade e está presente em títulos elevados na grande maioria de pacientes com Tireoidite de Hashimoto, embora possa estar presente em indivíduos saudáveis que não manifestam a doença.

Ao exame ultrassonográfico, a tireoide apresenta ecogenicidade reduzida, com parênquima de densidade heterogênea, podendo apresentar múltiplos micronódulos indistintos difusos. Clinicamente, a glândula pode se apresentar inicialmente com bócio indolor, firme, simétrico e de superfície irregular, com possibilidade de evolução para atrofia, indicando sua falência. Embora raro, o risco de linfoma de tireoide é maior em pacientes com tireoidite de

Hashimoto, devendo atentar-se ao crescimento rápido do bócio. A sintomatologia é multissistêmica e se manifesta principalmente por depressão e fadiga crônica. Além disso, pode haver bradicardia, dispneia, constipação crônica, pele e cabelos secos, unhas quebradiças, madarose, edema palpebral, intolerância ao frio, retenção hídrica, amenorreia, infertilidade, fraqueza muscular, entre outros. Geralmente, ocorre melhora ou remissão dos sintomas pelo tratamento continuado com reposição de levotiroxina.

3.2 DOENÇA DE GRAVES

O diagnóstico laboratorial da doença se dá através das dosagens séricas de TSH, T4 e T3. Os níveis de TSH mostram-se baixos ou indetectáveis, junto a valores elevados de T4 livre, T4 total e T3 total. A doença leve ou recente apresenta-se com níveis de T4 e T3 normais e TSH baixo, sendo chamada de hipertireoidismo subclínico. Raramente é necessária a dosagem de TRAb para diagnóstico, como em casos de eutireoidianos com oftalmopatia de Graves e gestantes. A captação de iodo em 24h pode ser realizada quando há dúvida no diagnóstico, demonstrando aumento da captação no hipertireoidismo, diferenciando-o de casos de tireoidite ou bócio multinodular não tóxico. A ultrassonografia não é indicada no diagnóstico da doença, mas pode ser útil quando não é possível fazer exame de captação de iodo. Apresenta aumento difuso da glândula, com parênquima homogêneo e ecotextura reduzida, contornos lobulados e sem nódulos.

As manifestações clínicas incluem bócio difuso e, às vezes, assimétrico, podendo haver sopro tireoideano. Em decorrência da elevação hormonal, há aumento do metabolismo em geral, desencadeando ansiedade, nervosismo, insônia, taquicardia, sudorese, pele quente e úmida, intolerância ao calor, tremores, perda de peso, fraqueza muscular e polievacuações. Além disso, pode haver oftalmopatia de Graves em 20 a 40% dos casos, a qual se apresenta com

exoftalmia, hiperemia, edema palpebral, quemose e é agravada pelo tabagismo. Em casos mais raros, há dermatopatia com mixedema pré-tibial, onicólise e acropatia que inclui baqueteamento digital, periostite e edema de partes moles nos pés e mãos. A doença é controlada com o uso de medicação antitireoidiana, podendo haver remissão após 12 a 18 meses de tratamento. Entretanto, a doença não controlada pode levar a níveis demasiadamente elevados de hormônios tireoidianos, desencadeando o quadro de tireotoxicose.

REFERÊNCIAS

- GARDNER, D.G. SHOBACK, D.M. **Endocrine Autoimmunity**. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. McGraw-Hill Education. 10. ed, p. 29-47, 2018. *E-book*
- MOLINA, P.E. **Glândula Tireoide**. Fisiologia Endócrina. AMGH. 4. ed, p. 73-97, 2014.
- PAPADAKIS, M.A., MCPHEE, S.J., RABOW, M.W., editors. **Endocrine Disorders: Diseases of the Thyroid Gland**. Current Medical Diagnosis and Treatment 2019. McGraw-Hill Education. 58. ed, p. 1119-1219, 2019. *E-book*
- PEARCE, E.N., FARWELL, A.P., BRAVERMAN, L.E. Thyroiditis. **N Engl J Med**. V. 348(26), p. 2646-2655, 2003. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra021194> [Acesso em 03 de agosto de 2019].
- SGARBI, J.A., MACIEL, R.M.B. Patogênese das doenças tireoidianas autoimunes. **Arq Bras Endocrinol Metab**. V. 53(1), p. 5-14, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v53n1/v53n1a03.pdf> [Acesso em 03 de agosto de 2019].
- SOARES, D.V., VAISMAN, M. Imunopatogenia da tireoidite de Hashimoto. **Rev Bras Alerg Immunopatol**. V. 24(4), p. 155-164, 2001. Disponível em: <http://www.asbai.org.br/revistas/Vol244/imuno.htm> [Acesso em 03 de agosto de 2019].
- VILAR, L, editor. **Diagnóstico e Tratamento do Hipotireoidismo**. Endocrinologia Clínica. Guanabara Koogan. 6. ed, p. 474-495, 2016. *E-book*
- VILAR, L, editor. **Diagnóstico e Tratamento da Doença de Graves**. Endocrinologia Clínica. Guanabara Koogan. 6. ed, p. 496-529, 2016. *E-book*



3

*Rafael Pelissaro
Júlia Sant'Anna de Farias
Camila Furtado Hood
Maria Alice Souza de Oliveira Dode*

DIABETES MELLITUS TIPO I

INTRODUÇÃO

O termo diabetes melito (DM) retrata um grupo de desordens metabólicas caracterizadas por defeitos na secreção e/ou ação da insulina. Altas concentrações plasmáticas de glicose provocam principalmente em disfunções endoteliais tipificando as complicações vasculares como a maior causa de morbimortalidade em pacientes com diabetes. No decorrer da doença a inflamação crônica vascular está associada às degenerações associadas à falência de diversos órgãos. O desenvolvimento de macroangiopatias compromete as artérias coronarianas, dos membros inferiores e as cerebrais e de microangiopatias que afetam a retina, o glomérulo renal e os nervos periféricos. Uma complicação aguda do DM é a cetose e acidose, definindo metabolicamente a cetoacidose diabética (CAD), condição que pode resultar em graves sequelas. O DM é classificado em tipo 1 e 2, diabetes gestacional e outros tipos. A *American Diabetes Association* classifica o DM do tipo 1 em 1A - autoimune e 1B - que não é autoimune, denominado também de idiopático. A destruição imunomediada das células B de ilhotas pancreáticas por linfócitos T e macrófagos, em indivíduos geneticamente suscetíveis, define o DM1. Usualmente, esses pacientes são diagnosticados em idade infanto-juvenil, no entanto o processo de destruição se inicia meses a anos antes do diagnóstico clínico, propiciando que grande parte das células beta já tenham sido destruídas após os primeiros sintomas de hiperglicemia.

EPIDEMIOLOGIA

O Diabetes Mellitus é uma doença de prevalência crescente e de grande importância na saúde pública. Segundo dados da Federação Internacional de Diabetes publicados em 2017, há cerca

de 425 milhões de pessoas com diabetes no mundo, cerca de 5 a 10% destes pacientes possuem diabetes tipo 1. Na América do Sul e Central os números chegam a 26 milhões de pessoas, com estimativa de aumento de 62% para o ano de 2045, atingindo expressivos 42 milhões de indivíduos. No Brasil cerca de 12,5 milhões de pessoas com o diagnóstico nos colocam em 4º lugar entre os 10 países com maior número de indivíduos com diabetes. Quando se trata do Diabetes tipo 1 o Brasil ocupa o 3º lugar em número de crianças e adolescentes que possuem a doença. A maior parte da progressão que se observa na prevalência do diabetes deve ocorrer nos países em desenvolvimento, em função do intenso processo de transição demográfica e epidemiológica observados nesses países. O DM1A incide igualmente nos sexos masculino e feminino, mas nos países com alta prevalência da doença, predomina nos homens com diagnóstico após os 20 anos de idade. A doença cursa com uma alta morbimortalidade, com perda importante na qualidade de vida. Além disso, o diabetes é fortemente associado com doenças mentais e com impactos adversos na capacidade produtiva dos indivíduos, marcados por altas taxas de absenteísmo, aposentadoria precoce e mortalidade prematura, o que acarreta um elevado custo à sociedade.

FATORES DE RISCO

O diabetes tipo 1 envolve uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Múltiplos genes contribuem para o DM1A humano, dentre todos os fatores genéticos conhecidos, estima-se que podem ser responsáveis por no máximo 65% a 70% dos casos de DM1A. Por exemplo, uma criança filha de pais diabéticos tem 30% de chances de desenvolver a doença. Caso somente o pai seja diabético 8%, se um irmão 10% e se tratando da mãe, se ela tiver mais de 25 anos de idade quando deu à luz 8%, e de cerca de 1% de chance se a mãe tinha mais de 25 anos. A lista de genes, segundo Silva *et al.*,

associados ao aparecimento da doença é extensa e inclui determinadas moléculas do sistema antígeno leucocitário humano (HLA), que tem por função codificar proteínas de superfície para reconhecer antígenos próprios ou externos para o sistema imune adaptativo humano. Também há mutações em proteínas que se encontram nas células T fazendo com que haja disfunção no funcionamento dessas células. Apesar de raros, também estão sendo descritas mutações monogênicas em genes de regulação autoimune que estão associadas a síndromes imunes, poli endocrinopatias e enteropatias. Os recentes avanços tecnológicos na identificação de genes e a formação de grupos de estudo cooperativos deverão aumentar a velocidade da descoberta de novos genes para o DM1A.

Quanto aos fatores ambientais, inúmeras teorias vêm sendo propostas. Dentre elas, a hipótese higiênica, em que o baixo índice de infecções durante a infância predisporia o paciente a quadros autoimunes. Nesse ponto, associa-se também infecções virais por enterovírus que podem estimular o desenvolvimento de casos de diabetes em indivíduos suscetíveis, principalmente, crianças. Com relação aos fatores nutricionais avaliou-se que crianças diabéticas têm mais anticorpos do que o usual contra a albumina bovina, proteína encontrada no leite e também se estuda a integração precoce dos cereais na dieta da criança, a exposição a nitrato, o deficiente aporte de ácidos graxos ligados ao ômega-3, a deficiência de vitamina D, alteração da microflora intestinal (com uma proporção reduzida de firmicutes e bacteroidetes) e o tipo de parto (risco aumentado em crianças nascidas por cesariana). A vacinação não parece estar associada a um risco aumentado do desenvolvimento da doença. O estilo sedentário de vida e a obesidade podem caracterizar o denominado diabetes duplo, em que os pacientes podem apresentar resistência insulínica (diabetes tipo 2) e também imunidade anti-ilhotas (diabetes tipo 1A). Há também os indivíduos os candidatos ao diabetes tipo 1 MODY (Diabete Juvenil de Início Tardio), pois apresentam defeito na secreção de insulina, mas não possuem dependência da

mesma, ou até mesmo o tipo LADA (Diabete Autoimune Latente do Adulto), em que a destruição autoimune das células beta é muito lenta caracterizando o aparecimento tardio, usualmente acima de 30 anos. Compreender a evolução da doença de forma personalizada faz-se necessário para um manejo terapêutico de maior sucesso e prevenção. Não é possível prevenir o diabetes tipo 1, mas estratégias com o objetivo de modular a resposta autoimune, a ciência das células-tronco embrionárias, os processos de isolamento e proliferação das células progenitoras das células das ilhotas estão em evolução. Um controle rigoroso dos níveis de glicose no sangue pode evitar ou retardar o aparecimento de complicações micro e macro angiopáticas quando a doença já está estabelecida.

FISIOPATOLOGIA

O diabetes tipo 1 é uma doença autoimune de autoagressão lenta devido ao aparecimento de auto-anticorpos contra epítopos das células beta pancreáticas. A história natural do DM1 inclui quatro etapas distintas: pré-clínico: autoimunidade dirigida contra as células-beta, com diminuição progressiva da resposta insulínica à glicose intravenosa ou oral; início do diabetes clínico; remissão transitória; diabetes associado a complicações agudas, crônicas e óbito. O estágio pré-clínico é caracterizado pela presença de auto anticorpos contra constituintes da célula beta pancreática, que participam da sua autodestruição. Cabe destacar o anti-GAD, principal antígeno envolvido na patogênese do DM1 e que tem sido detectado vários anos antes da instalação da doença, a ácido glutâmico descarboxilase é uma enzima que catalisa a formação do ácido-gama-amino-butírico (GABA) a partir do L-glutamato; o anti-ilhota (ICA), positivo em 80% dos pacientes com tempo de doença inferior a 5 anos, perdendo sensibilidade após este período, é um marcador da doença

pois reconhecem receptores de membrana das células das ilhotas; o anti-insulina (IAA), que pode ocorrer de forma espontânea ou após o uso de insulina, apresenta positividade próxima a 100% nos primeiros 5 anos do diagnóstico, sua dosagem representa quantitativamente os anticorpos da classe IgG anti-insulina exógena (insulina aplicada pelo paciente). Doenças autoimunes como o DM1 envolvem a interação de diferentes subpopulações de linfócitos e células apresentadoras de antígenos. Entre estas populações celulares, estão incluídos os linfócitos CD4+ e CD8+, células B, células matadoras naturais (NK – natural killer), macrófagos e células dendríticas, que desempenham importante papel na geração da resposta autoimune.

Pode-se compreender o processo de imunidade celular nas seguintes etapas:

- Infiltração nas células de Langerhans por células dendríticas e macrófagos;
- Autoantígenos específicos das células beta pancreáticas são apresentados pelos macrófagos e células dendríticas para os linfócitos TCD4;
- O linfócito TCD4+ ativado secreta várias citocinas, cuja principal ação é promover a proliferação e a diferenciação de linfócitos T e de outras células, incluindo linfócitos B e macrófagos;
- Os macrófagos secretam citocinas que induzem a migração celular e estimulam vários tipos celulares a secretarem radicais livres extremamente tóxicos às células beta-pancreáticas (insulite);
- A liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), interferon-gama (IFN- γ) e interleucina 1 beta (IL-1 β) por células apresentadoras de antígeno e células T, favorece a iniciação e a perpetuação da resposta inflamatória e autoimune;

- Durante o processo de insulite os linfócitos TCD8+ são as células predominantes;
- Os linfócitos B também participam da patogênese do DM1, seja apresentando auto antígenos, preferencialmente a ácido glutâmico descarboxilase ou, ainda, como plasmócitos secretores de auto anticorpos;
- Após reconhecimento dos autoantígenos pancreáticos, efetuam a destruição das células-beta por citólise (liberação de perforinas e granzimas), e também por indução de apoptose.
- Dessa maneira, macrófagos, linfócitos T CD4+ e linfócitos T CD8+ atuam sinergicamente na destruição das células beta pancreáticas.
- Ao longo do tempo, as células beta vão diminuindo em número, assim como a intensidade do processo inflamatório.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Diferentemente do diabetes tipo 2 o diabetes tipo 1 tem uma sintomatologia mais intensa, em que o paciente tende a obter energia através da combustão de lipídeos e proteínas, circunstância que a médio prazo provoca perda de peso corporal, uma diminuição da massa muscular e uma sensação significativa de cansaço. A hiperglicemia, causa os três sintomas mais característicos da diabetes: poliúria (aumento da produção de urina), polidipsia (sede excessiva) e polifagia (apetite exagerado). A poliúria é provocada pela eliminação do excedente de glicose através da urina, pois os rins deixam de conseguir reter a glicose que filtram do sangue, como ocorre em níveis normais de glicemia, o que proporciona a eliminação de uma certa parte da glicose com a urina, levando consigo uma maior quantidade de líquido. A sensação de sede é originada por uma perda

de líquidos provocada pelas frequentes e abundantes emissões de urina. O apetite exagerado é resultado da falta de energia que afeta os tecidos, já que estes não conseguem obter as quantidades de glicose de que necessitam.

Caso as concentrações de glicose no sangue não sejam mantidas dentro dos valores de referências, o diabetes pode originar vários tipos de complicações. Algumas são agudas, com perigo de morte, enquanto outras são tardias, por vezes demandando tempo de evolução, e acabam por originar uma grande deterioração na qualidade de vida.

A cetoacidose diabética desenvolve-se espontaneamente no DM1, constituindo em alguns casos a primeira manifestação da doença. O episódio, que se estabelece dentre algumas horas ou dias, manifesta-se inicialmente por um notório aumento da poliúria e por sede, que nestes casos não costuma ser acompanhada por fome, como é o habitual, mas por perda de apetite. Então ao não se proceder com tratamento imediato, a situação agrava-se, conduzindo ao aparecimento de náuseas, vômitos, dor abdominal, dificuldade em respirar e, por fim, sonolência, apatia e estado de coma.

O controle regular da glicemia é essencial para preservar os diversos tecidos e órgãos. A microangiopatia é um processo que afeta os pequenos vasos sanguíneos e capilares, provocando problemas na irrigação dos tecidos. Dentre as principais repercussões relata-se:

- Retinopatia Diabética: Lesões na retina do olho, podendo causar pequenos sangramento e por consequência a perda da acuidade visual;
- Arteriosclerose: Endurecimento e espessamento da parede das artérias;
- Nefropatia Diabética: Alterações nos vasos renais com síndrome nefrótica (perda de proteínas na urina). O órgão apresenta redução de função progressiva até paralisação total.

- Ao tratarmos de complicações tardias têm-se a macroangiopatia diabética, afetando os vasos sanguíneos de médio e grande calibre. O que acarreta consequências coronarianas por inflamação crônica e consequências semelhantes às provocadas pela aterosclerose, além de predispor o paciente a doenças cerebrovasculares e gangrenas por déficits de irrigação sanguínea.
- Por fim, uma outra complicação tardia é a polineuropatia diabética, doença que implica alterações no funcionamento do sistema nervoso, sobretudo nos membros inferiores, provocando problemas sensoriais e uma especial propensão para úlceras cutâneas. Dessa forma, pode-se ter o comprometimento do sistema nervoso autônomo acarretando alterações no funcionamento de aparelhos orgânicos como o cardiovascular e o geniturinário.
- Dentre as principais repercussões relata-se:
 - Neuropatia Diabética: a desmielinização dos nervos provoca parestesias, dormência e queimação principalmente em extremidades como pés e mãos. Além de dor e enfraquecimento muscular;
 - Pé-diabético: O aparecimento de úlcera por circulação insuficiente e níveis de glicemia mal controlados, ou por lesão física acarretam quadros de difícil cicatrização, com grande potencial infeccioso que podem levar à amputação do membro afetado;
 - Infecções: altos níveis de glicemia promovem danos ao sistema imunológico por tornar a atividade dos glóbulos brancos menos eficaz promovendo um ambiente propício a proliferação de bactérias e fungos em áreas como boca e gengiva, pulmões, pele, pés, genitais e local de incisão cirúrgica.

ANAMNESE, EXAME FÍSICO E AVALIAÇÃO LABORATORIAL

É necessário que se realize uma avaliação detalhada para enquadrar o tipo de diabetes apresentado pelo paciente, o estado de saúde em que se encontra, seu risco ao comprometimento de órgãos alvo e as complicações vigentes. Uma abordagem com equipe multiprofissional, trabalhando de forma integrada e colaborativa acarreta um manejo terapêutico eficaz com ganhos para o paciente.

A partir do estabelecimento de uma boa relação médico-paciente faz-se necessário que a anamnese seja bem realizada para uma compreensão eficaz do quadro do paciente, desde o início da patologia, sua cronologia e estado atual. Idade e características iniciais da doença, hábitos alimentares, estado nutricional, peso, crescimento em crianças e adolescentes.

- História familiar de diabetes, hábitos de vida e se realiza atividade física.
- Complicações microvasculares já detectadas (incluindo disfunção sexual, lesões no pé e gastroparesia).
- Complicações macrovasculares já ocorridas.
- Como são os episódios de descompensação, quadros de hipoglicemia devem ser investigados.
- Especial atenção ao quadro psicossocial do paciente, ao estado dos dentes e questões oftalmológicas.
- Em caso de medicações em uso, atentar para os fármacos que promovem alteração na glicemia (como exemplo: licocorticoides, tiazídicos, fenitoína, estrógenos, betabloqueadores, pentamidina, interferon e agentes simpaticomiméticos).

- Se tratamento já realizado qual a terapia adotada, realizou modificações no estilo de vida, analisar exames anteriores.
- Logo, uma anamnese bem realizada se mostra fator determinante para uma boa prática médica.
- Com relação ao exame físico.
- Peso, altura e IMC.
- Aferição de pressão arterial (inclusive em ortostatismo).
- Realização de fundoscopia.
- Exame de pele (locais de injeção - lipodistrofia, acantose nigricans, queilite angular) e o exame dos pés (inspeção, palpação dos pulsos, reflexos, propriocepção, vibração e teste de monofilamento).
- Palpação da tireoide.
- Avaliação Laboratorial Inicial.
- HbA1C.
- Lipidograma (HDL, LDL Colesterol total e Triglicérides).
- Testes de função hepática.
- Urina - rotina (proteinúria, corpos cetônicos, sedimento).
- Microalbuminúria (se a proteinúria for negativer no exame de urina rotina): aferida pela relação albumina/creatinina em amostra de urina.
- ECG em adultos.
- Creatinina sérica e cálculo da TFG.
- TSH para mulheres acima de 50 anos, pacientes com dislipidemia ou DM1.

DIAGNÓSTICO

Pacientes com diabetes tipo 1A tem uma manifestação inicial súbita e marcada por hiperglicemia grave, já os tipos (OS TIPOS OU O TIPO VER) 1B ou idiopático podem apresentar quadro de cetoacidose (MODY/LADA). Desse modo, são diagnosticados logo após o início da moléstia. Não há evidências científicas que justifiquem o rastreamento universal de indivíduos assintomáticos, com base na identificação de autoanticorpos relacionados ao diabetes tipo 1. Além disso, atualmente não existem métodos de prevenção ao diabetes tipo 1 de forma genética, o que faz com que a identificação de pacientes com risco de desenvolver a doença não se justifique, contudo, o montante de fatores ambientais e de estilo de vida podem ser analisados para uma prática epigenética de equilíbrio corporal.

Com o auxílio dos anticorpos estabelece-se o risco de desenvolvimento da doença bem como sua diferenciação entre os diferentes tipos de DM. A abordagem baseia-se na presença de alelo de risco HLA (antígeno leucocitário humano), tais como HLA-DRw3 e DRw4 e pelo menos dois anticorpos específicos (autoanticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD), auto anticorpos) anti-insulina (anti-ICA), auto anticorpos antitirosina fosfatase (anti-IA2) e autoanticorpos contra o transportador de zinco (ZnT8). Uma minoria dos pacientes (2-4%) apresenta autoanticorpos negativos, menos de 10% têm apenas um marcador, e cerca de 70% têm três ou quatro marcadores.

A avaliação do perfil glicídico e o teste oral de tolerância a glicose também fundamentam o diagnóstico.

- Glicemia de Jejum
Valores de referência variam entre 65 a 99 miligramas de glicose por decilitro de sangue (mg/dL).

Valores acima de 100 mg/dL são indicativos para prosseguir a investigação com a curva glicêmica; Duas glicemias de jejum acima de 126 mg/dL são diagnósticas para diabetes tipo 1. Valores acima de 200 mg/dL também são considerados diagnósticos para diabetes tipo 1.

- Hemoglobina Glicada: os valores da HbC1A irão indicar hiperglicemia sustentada, iniciando uma investigação para o diabetes tipo 1.
Pessoas saudáveis: entre 4,5% e 5,7%
Anormal próximo do limite: 5,7% e 6,4% o paciente deverá investigar para pré-diabetes
Consistente para diabetes: maior ou igual a 6,5%
Para pacientes já diagnosticados com diabetes: abaixo de 7%
- Teste de tolerância oral a glicose (TTOG – curva glicêmica): paciente ingere 75g de glicose e é feita a medida da concentração de glicose sanguínea após duas horas da ingestão.
Em jejum: abaixo de 100 mg/dL
Após 2 horas: espera-se valor <140 mg/dL
Curva glicêmica maior que 200 mg/dL após duas horas é diagnóstico de diabetes tipo 1.

REFERÊNCIAS

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. 2019.

SILVA, Maria Elizabeth Rossi da; MORY, Denise; DAVINI, Elaine. Marcadores genéticos e auto-ímmunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, p. 166-180, 2008.

DIB, Sergio Atala; TSCHIEDEL, Balduino; NERY, Marcia. Diabetes melito tipo 1: pesquisa à clínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 2, p. 143-145, 2008.

BALDA, C. A.; PACHECO-SILVA, Alvaro. Aspectos imunológicos do diabetes melito tipo 1. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 45, n. 2, p. 175-180, 1999.

REIS, Janice Sepúlveda *et al.* Estresse oxidativo: revisão da sinalização metabólica no diabetes tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, p. 1096-1105, 2008.

A hand in a white glove is holding a test tube over a rack of four test tubes. The background is a warm, golden-brown color with a pattern of overlapping circles. A large white number '4' is positioned on the right side of the image.

4

*Bruna Frizzo Salvador
Rafaela Kirsch Verza
Camila Furtado Hood
Daniela Nogueira Zambrano*

DOENÇA CELÍACA

INTRODUÇÃO

A Doença Celíaca (DC) é uma enteropatia crônica do intestino delgado, de caráter autoimune, imunomediada em indivíduos geneticamente suscetíveis e causada por intolerância a gliadina, um componente do glúten (fração proteica presente no trigo, centeio e cevada). Tal intolerância, resulta em inflamação da mucosa e atrofia vilosa, o que causa má absorção e outras desordens abdominais. A descrição desta doença data desde o século I, mas o fator desencadeante só foi descoberto no século XX. Durante a segunda Guerra mundial, a escassez de cereais proporcionou melhora significativa em crianças celíacas, as quais retornaram aos sintomas após reinstalação de cereais na dieta, fato notado pelo médico holandês Willem Karel Dicke.

A apresentação clínica, a gravidade dos sintomas e o curso natural da doença é variável, podendo ser muito diferente de um paciente para o outro, inclusive a mesma pode ser assintomática (doença celíaca silenciosa). Seu início geralmente ocorre na infância, mas pode ocorrer em fase tardia da vida podendo se manifestar até a oitava década. Diante disso, seu diagnóstico precoce é de suma importância, pois sem tratamento, o risco de malignidades gastrointestinais se torna muito elevado.

EPIDEMIOLOGIA

Mundialmente, a DC é a patologia genética mais comum, afetando 0,5-1% da população e é uma afecção mais comum no Brasil do que previamente se supunha. Adicionalmente, assim como ocorre em outras partes do mundo, pode permanecer sem diagnóstico por prolongado período de tempo. Estima-se que essa doença

afete cerca de um a cada cem e um a cada trezentos indivíduos da população mundial. Existe uma maior prevalência da doença celíaca entre a população de descendência europeia, todavia, não pode se excluir a possibilidade de indivíduos afrodescendentes sofrerem da doença. Além disso, a probabilidade dessa patologia se manifestar em parentes de primeiro grau é de cerca de 10 a 20%, sendo mais predominante no sexo feminino.

FATORES DE RISCO

A DC pode afetar indivíduos geneticamente predispostos, associados ao fator ambiental desencadeante. Além disso, pacientes com outras doenças como colite linfocítica, síndrome de Down (trissomia do 21), síndrome de Turner (monossomia do X), síndrome de Williams, tireoidite autoimune ou deficiência seletiva de IgA, apresentam risco maior de desenvolver doença celíaca. Ademais, o histórico de outra doença autoimune, como diabetes tipo 1, doença tireoidiana autoimune ou lúpus, pode aumentar a probabilidade de desenvolver DC.

FISIOPATOLOGIA

Ainda há muito a ser descoberto sobre a fisiopatologia da doença celíaca. Todavia, hoje já se sabe que a doença celíaca é desencadeada por mecanismos autoimunes que ocorrem em indivíduos geneticamente predispostos associados ao fator ambiental desencadeante, no caso a exposição ao componente do glúten, gliadina, e ao seu autoantígeno envolvido, a transglutaminase tecidual. Essa enzima está presente na mucosa intestinal e retira radicais amina das moléculas de glutamina presentes no glúten, transformando-as

em ácido glutâmico, este possui afinidade pelas moléculas DQ8 e DQ2 que estão presentes nas células apresentadoras de antígeno do sistema imune. Quando ocorre a formação desse complexo, as células da resposta imune desencadeiam a inflamação, o que causa a atrofia das vilosidades intestinais e demais alterações intestinais e sistêmicas da doença.

O principal determinante genético da doença tem sido ligado aos genes da classe HLA II, mais precisamente os genes DQA1 and DQB1 do complexo de histocompatibilidade. Os genes DQA1*05xx e DQB1*02xx codificam para a molécula DQ 2, enquanto DQA1*03xx e DQB1*0302 codificam para a molécula DQ8. Todos os pacientes com a doença celíaca obrigatoriamente expressam o alelo HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, mas apenas uma pequena minoria de pessoas que expressam esses genes sofre da doença, sugerindo que são necessários outros fatores desconhecidos para que a doença se desenvolva. Diante disso, a ausência das moléculas DQ2 ou DQ8 descarta a possibilidade de diagnóstico dessa patologia. Ressalta-se, ainda, que a sensibilidade ao glúten não é doença celíaca, visto que a DC é uma intolerância permanente ao glúten e envolve mecanismos autoimunes, diferente da sensibilidade ao glúten.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clínica da doença celíaca é variável e pode se manifestar tanto na infância quanto na vida adulta. Alguns pacientes têm sintomas gastrointestinais significativos, outros podem apresentar deficiências nutricionais e alguns pacientes são assintomáticos. Reconhecem-se três formas de apresentação clínica para essa doença:

5.1 FORMA CLÁSSICA (TÍPICA)

Caracteriza-se pela presença de sintomas gastrointestinais relevantes como: diarreia crônica, distensão abdominal e perda de peso. Se não tratada, pode evoluir para uma crise celíaca caracterizada pela presença de diarreia associada a desidratação hipotônica grave, distensão abdominal, esteatorreia, desnutrição severa e, em alguns casos, outras manifestações como hemorragia e tetania.

5.2 FORMA NÃO CLÁSSICA (ATÍPICA)

Caracteriza-se por quadro mono ou oligossintomático, em que as manifestações digestivas estão ausentes ou, quando presentes, são fracas e ocupam um segundo plano. Os pacientes costumam apresentar deficiências nutricionais devido a má absorção dos nutrientes pelas vilosidades intestinais. Essas ocasionam desordens mais graves, como baixa estatura, anemia ferropriva refratária à reposição de ferro por via oral, anemia por deficiência de folato e vitamina B12, osteoporose, hipoplasia do esmalte dentário, artralguas ou artrites e atraso puberal.

5.3 FORMA ASSINTOMÁTICA (SILENCIOSA)

Caracteriza-se por alterações sorológicas e histológicas da mucosa do intestino delgado compatíveis com doença celíaca, mas com ausência de manifestações clínicas. Esta situação pode ser comprovada especialmente entre grupos de risco para a DC como, por exemplo, parentes de primeiro grau de pacientes celíacos,

Além disso, ressalta-se que a dermatite herpetiforme também está relacionada com a doença celíaca. Esta se apresenta na forma de lesões cutâneas do tipo bolhoso e intensamente pruriginoso.

DIAGNÓSTICO

A confirmação do diagnóstico de DC depende de 3 etapas: suspeita clínica por meio da anamnese direcionada, teste sorológico positivo e biópsia intestinal evidenciando atrofia padrão celíaco.

6.1 ANAMNESE E SUSPEITA CLÍNICA

Deve-se estar atento a presença de queixas gastrointestinais, como: diarreia, esteatorreia, distensão abdominal, bem como queixas generalizadas de fadiga, perda de cabelo. Histórico ou suspeita atual de anemias e osteoporose também devem ser investigados.

6.2 TESTE SOROLÓGICO

O teste sorológico indicado de rotina para o rastreio da doença é o do anticorpo IgA anti-transglutaminase (TTG) para indivíduos acima de 2 anos. Quanto maior o nível sérico do anticorpo, maior a chance do indivíduo ser de fato celíaco. Todavia, a presença do anticorpo não define se o indivíduo é doente, é necessário após o resultado positivo realizar a confirmação com biópsia. Em indivíduos com deficiência seletiva de IgA, pode ser válido o teste para a presença de IgG específica para formas desaminadas da gliadina (anticorpos anti-DPG).

6.3 BIÓPSIA INTESTINAL

É considerada padrão ouro para diagnóstico e consiste na análise histológica da mucosa intestinal. Analisa-se através da classificação de Marsh, identificando a proporção de células inflamatórias e o grau de atrofia da mucosa do intestino delgado.

6.4 CLASSIFICAÇÃO DE MARSH

Fase 0: Mucosa pré-infiltrativa; até 30% dos pacientes com dermatite herpetiforme (DH) ou ataxia por glúten têm espécimes de biópsia do intestino delgado de aspecto normal.

Fase 1: Aumento do número de linfócitos intraepiteliais (LIE) para mais de 30 por 100 enterócitos.

Fase 2: Hiperplasia das criptas, além do aumento de LIE, há um aumento da profundidade das criptas sem redução da altura das vilosidades.

Fase 3: Atrofia das vilosidades progressivamente: A, parcial, B, sub-total, C, total. Assim, a classifica-se:

3A: hiperplasia de cripta aumentada e vilosidade com atrofia discreta.

3B: hiperplasia de cripta aumentada e vilosidade com atrofia evidente.

3C: hiperplasia de cripta aumentada e vilosidade com atrofia completa.

REFERÊNCIAS

Abbas, Abul K.; Lichtman, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

Vera Lucia Sdepanian¹, Mauro Batista de Morais², Ulysses Fagundes-Neto³ **Celiac disease: clinical characteristics and methods used in the diagnosis of patients registered at the Brazilian Celiac Association**. *Jornal de Pediatria* - Vol. 77, Nº2, 2001

LONGO, Dan L. *et al.* **Medicina interna de Harrison**. 18.ed. Porto Alegre: AMGH, 2013. 2 v.

RUBIO, Tapia Alberto. *et al.* **ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease.** The American Journal of Gastroenterology- Vol.108, MAY 2013.

US Preventive Services Task Force (USPSTF). **Screening for Celiac Disease: Recommendation Statement.** Jama, Vol.317, Number 12, march 28, 2017.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas **Doença celíaca** Portaria SAS/MS nº 1149, de 11 de novembro de 2015.



5

*Líss Andreza Nunes Druchak
João Jesus Fonseca dos Santos*

FEBRE REUMÁTICA

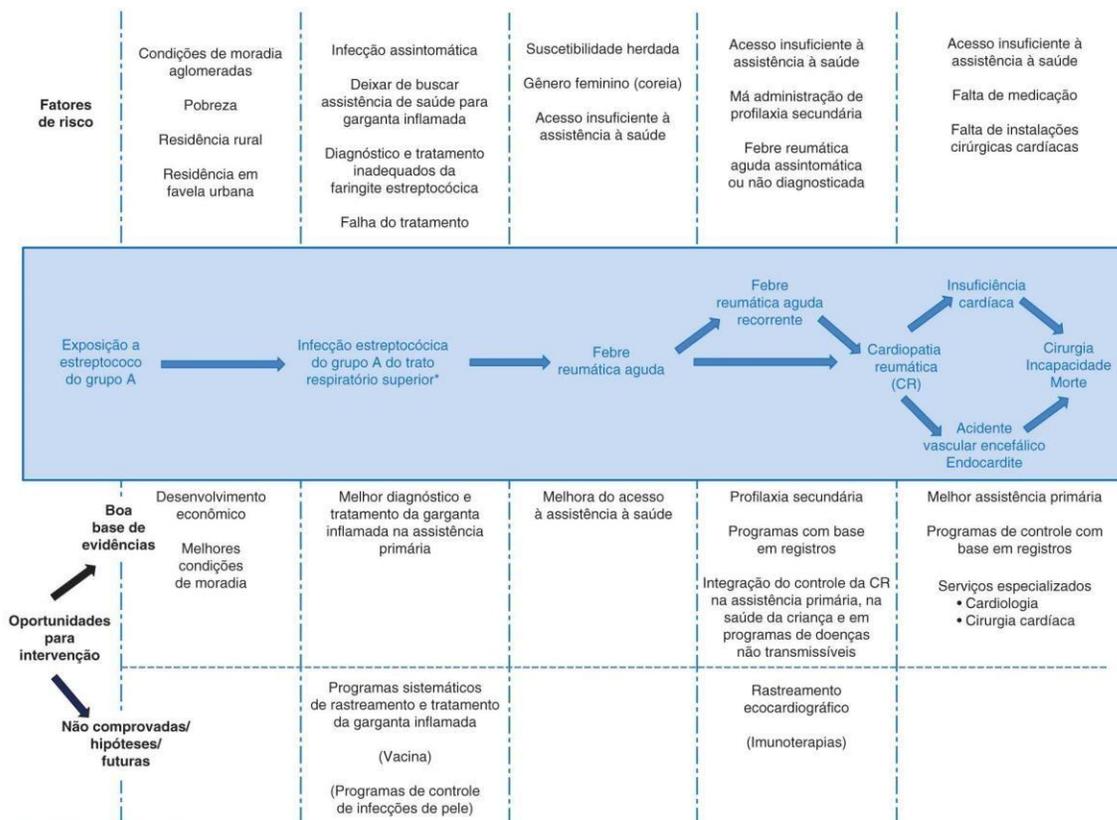
DOI: 10.31560/pimentacultural/2023.92238.5

A febre reumática (FR) é uma complicação não supurativa de uma faringoamigdalite causada pelo *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A de Lancefield. Decorre da resposta imune tardia a essa infecção em populações geneticamente predispostas. Caracterizada pelo envolvimento do tecido conjuntivo dos órgãos e dos sistemas, quase todas as manifestações costumam regredir completamente. Segundo Kasper (2017), a importante exceção é a lesão valvular cardíaca (cardiopatia reumática), a qual pode persistir depois que os outros achados tenham desaparecido.

INTRODUÇÃO

A febre reumática é uma doença frequentemente relacionada à pobreza e às más condições de saneamento básico. Era comum em todos os países até o começo do século XX, quando a melhora nas condições de moradia resultou em um declínio da incidência nas nações industrializadas, o que foi associado à melhora dos sistemas de assistência médica e à introdução de antibióticos. Entretanto, ainda é um grande problema de saúde pública nos países em desenvolvimento como o Brasil, no qual a febre reumática permanece como a maior causa de cardiopatia entre crianças e adolescentes. Dados do Ministério da Saúde (2003) estimam uma prevalência de FR em torno de 3% nessa população, sendo responsável por 40% das cirurgias cardíacas no país.

Figura 1 - Via patogênica para febre reumática aguda e cardiopatia reumática, com fatores de risco associados e oportunidades para intervenção em cada passo



*Papel da infecção estreptocócica de pele obscuro

Fonte: Kasper et al. (2017).

EPIDEMIOLOGIA

A febre reumática ocorre em 0,3% a 3% dos pacientes com faringoamigdalite estreptocócica. Ela acomete, principalmente, crianças com idade entre 5 e 14 anos. Os episódios iniciais

tornam-se menos comuns em adolescentes mais velhos e adultos jovens. Não há uma associação clara entre o sexo e a doença. Segundo pesquisas de Muller (2008), no Brasil anualmente há trinta mil novos casos de FR:

No Brasil, seguindo a projeção do modelo epidemiológico da Organização Mundial de Saúde (OMS) e de acordo com o último censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), estima-se que anualmente ocorram cerca de 10 milhões de faringoamigdalites estreptocócicas, perfazendo o total de 30.000 novos casos de FR, dos quais aproximadamente 15.000 poderiam evoluir com acometimento cardíaco.

A alta incidência de FR reflete a falta de investimentos em infraestrutura do país.

ETIOPATOGENIA

O advento da doença está associado à infecção de orofaringe pelo *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A. Fatores ambientais e socioeconômicos desfavoráveis contribuem para o surgimento da febre reumática, uma vez que conglomerados habitacionais, má alimentação e baixas condições sanitárias favorecem o desenvolvimento da faringoamigdalite estreptocócica. Concomitantemente, fatores genéticos de suscetibilidade estão relacionados à apresentação da enfermidade e suas mazelas.

O processo autoimune presente na febre reumática é devido ao mimetismo molecular. Segundo Barbosa (2009), anticorpos e linfócitos T do hospedeiro dirigidos contra antígenos estreptocócicos também reconhecem estruturas do hospedeiro, iniciando o processo de autoimunidade. Assim, a semelhança entre antígenos estreptocócicos e alguns tecidos conjuntivos, como as válvulas cardíacas, leva

ao dano celular por anticorpos, fenômeno mediado por células T. Os anticorpos produzidos pelos linfócitos T reagem de forma cruzada com epítomos dos tecidos, causando inflamação em vários órgãos e sistemas. O complexo de histocompatibilidade MHC é levado a induzir a resposta imune, a partir de fragmentos peptídeos bacterianos, similares às proteínas do hospedeiro. Epítomos compartilhados são encontrados em tecidos cardíacos (miosina), sinoviais e nervosos humanos, como na proteína M da parede celular bacteriana.

O processo infeccioso ativado pelo patógeno promove sequela autoimune porque o estímulo pró-inflamatório ativa células T e B anérgicas na periferia, resultando em células responsivas que estariam em repouso. Há também um processo de falha na eliminação ou inativação de linfócitos autorreativos, quando células B e T não são removidas de maneira eficiente e se mantêm presentes no repertório de linfócitos virgens. Além disso, os patógenos podem fornecer doses altas de antígenos estimuladores que mimetizam proteínas próprias e estimulam em forma imunogênica, estímulo que não existiria em condições normais. Diante disso, após a ativação de linfócitos autorreativos, suas funções efetoras podem destruir tecidos próprios.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Segundo Kasper (2017), os aspectos clínicos mais comuns são poliartrite (presente em 60% a 75% dos casos) e cardite (50% a 60%). A prevalência da coreia na FR varia substancialmente entre as populações, oscilando entre <2% e 30%. O eritema marginado e os nódulos subcutâneos atualmente são raros, sendo encontrados em menos de 5% dos casos.

ENVOLVIMENTO CARDÍACO

A cardite é a manifestação mais severa da febre reumática. O folheto atingido é o endocárdio em mais de 90% dos casos, segundo Pereira (2017). Porém, miocárdio e pericárdio podem ser afetados. Quando há acometimento cardíaco, a válvula mitral é quase sempre lesionada, algumas vezes a válvula aórtica também. O comprometimento ocorre na forma de insuficiência mitral e manifestação como sopro sistólico apical, algumas vezes acompanhado de insuficiência aórtica. Essa concomitância (insuficiência mitral e manifestação) é sugestiva de febre reumática. O envolvimento cardíaco na febre reumática pode desencadear anormalidades estruturais que levam à incapacidade funcional permanente, sendo responsável pela maior morbidade e mortalidade da doença. A Organização Mundial de Saúde recomenda a realização de ecocardiograma bidimensional em todos os pacientes com suspeita de febre reumática em países em desenvolvimento. O uso precoce de anti-inflamatórios não hormonais também pode dificultar o reconhecimento da cardite reumática, impedindo sua identificação e tratamento adequados.

ENVOLVIMENTO ARTICULAR

A artrite, evidência objetiva de inflamação, é a forma mais comum de envolvimento articular com evolução autolimitada e sem sequelas, sendo manifestada por articulações quentes, inchadas, vermelhas e dolorosas. Usualmente, há o comprometimento de mais de uma articulação, sendo as mais afetadas: joelhos, cotovelos, punhos e tornozelos. Essa artrite costuma ser migratória, assimétrica e incapacitante, mas responder de forma eficiente ao uso de anti-inflamatório, segundo Silva (1992). A duração do processo inflamatório em cada articulação raramente ultrapassa uma semana e o quadro total cessa em menos de um mês. O uso indiscriminado de medicações como analgésicos e antitérmicos mascara os sinais e sintomas, dificultando o diagnóstico precoce e piorando o prognóstico.

COREIA

A Coreia de Sydenham é uma desordem neurológica, caracterizada pela tríade: movimentos involuntários, distúrbios emocionais e fraqueza muscular. Ocorrem movimentos rápidos, involuntários e incoordenados de grupos musculares estriados esqueléticos que são exacerbados em situações estressantes. Os movimentos costumam ser restritos a um hemicorpo, unilaterais. Pode afetar músculos da face, lábios, pálpebras e língua e são, com frequência, generalizados. Dificuldades na escrita também podem ocorrer. As manifestações iniciais são relacionadas à irritabilidade, havendo labilidade emocional, com alternância entre choro e riso. É uma manifestação tardia, que em geral afeta crianças do sexo feminino. Tem duração de meses, podendo chegar a um ano.

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

Eritema marginado e nódulos subcutâneos são específicos da febre reumática, porém pouco comuns. Estão associados à cardite.

Os nódulos subcutâneos ocorrem como caroços móveis, pequenos, indolores, abaixo da pele, sem características inflamatórias. Surgem sobre superfícies extensoras das articulações ao longo dos tendões e sobre o couro cabeludo. Ocorrem preferencialmente em cotovelos, punhos, joelhos, tornozelos, região occipital, tendão de Aquiles e coluna vertebral. Constituem manifestação retardada, aparecem depois das primeiras semanas da doença e duram poucos dias.

O eritema marginado é representado por lesões maculares com halo hiperemiado e centro opaco, não pruriginosas, passageiras e de cor rosada ou roxo pálido. As lesões são múltiplas, indolores, podendo haver fusão, resultando em aspecto serpiginoso. Podem durar minutos ou horas e mudam frequentemente de forma. Afetam

principalmente tronco e face interna de membros superiores e inferiores, poupando a face. Ocorrem, geralmente, no início da doença.

OUTRAS MANIFESTAÇÕES

Outros achados também podem contribuir para o diagnóstico da doença como artralgia, febre, intervalo PR e reagentes de fase aguda. São características clínicas e laboratoriais inespecíficas, que também ajudam a estabelecer o diagnóstico de febre reumática.

A artralgia afeta as grandes articulações e se caracteriza pela ausência de incapacidade funcional. Há um padrão poliarticular migratório e assimétrico. A presença de artrite como critério maior não permite a inclusão da artralgia como critério menor.

A febre é frequente no início do surto agudo e de grau elevado, porém manifestações febris mais leves não são incomuns. Em geral, cede espontaneamente em poucos dias.

Nos reagentes de fase aguda a elevação também pode estar presente, mesmo não sendo específica da FR, auxiliando no monitoramento da presença de processo inflamatório.

DIAGNÓSTICO

Como até hoje não há um exame laboratorial ou por imagem usado para fazer o diagnóstico definitivo, as manifestações da febre reumática foram agrupadas pelo Dr. T. Duckett Jones, em 1944, para auxiliar no reconhecimento da doença. Desde então vem sendo atualizadas em intervalos irregulares por associações médicas americanas, a última foi realizada em 2015. A determinação pode não ser evidente, assim como em outras patologias reumatológicas e há

chance de ser mascarada pelo uso exacerbado de anti-inflamatórios. Os Critérios de Jones são usados apenas como guia, já que há outras doenças que podem preenchê-los. Então, é importante que sejam usados com cautela.

Os Critérios de Jones são divididos em dois grupos, os maiores e os menores, separados por sua especificidade. A probabilidade da febre reumática é alta quando há evidência de infecção estreptocócica anterior, além da presença de pelo menos dois critérios maiores ou um critério maior e dois menores.

- Critérios maiores: cardite, artrite, coreia de Sydenham, eritema marginado e nódulos subcutâneos.
- Critérios menores: febre, artralgia, elevação dos reagentes de fase aguda e intervalo PR prolongado no ECG.

De acordo com a última revisão publicada em 2015 e analisada por Gewitz (2015), os indivíduos suscetíveis à doença devem ser divididos em dois grupos:

- Grupo de baixo risco: no qual a incidência de febre reumática é menos que 2/100.000 escolares (entre 5 e 14 anos) por ano, ou que tenham uma prevalência de cardite reumática crônica em qualquer grupo etário menor ou igual a 1/1000 por ano.
- Grupo de risco moderado a alto: no qual a incidência de febre reumática é maior que 2/100.000 escolares (entre 5 e 14 anos) por ano, ou que tenham uma prevalência de cardite reumática crônica em qualquer grupo etário maior a 1/1000 por ano.

Existem algumas peculiaridades quanto à classificação dos critérios para o grupo de alto e médio risco. Para estes, a poliartralgia e a monoartrite passaram a ser suficientes como um sinal maior dos critérios. Além disso, a monoartrite passou a ser considerada um sinal menor nesse grupo.

Para pacientes que já tenham um surto inicial de febre reumática, pode-se considerar - além do preenchimento de dois critérios maiores ou um critério maior e dois menores - o envolvimento, também, de três critérios menores para o diagnóstico de recidiva da doença.

A evidência de infecção estreptocócica precedente é fundamental para o diagnóstico da doença. Embora haja outros métodos, no nosso país o mais usado para isso é a antiestreptolisina O. Para crianças, considera-se níveis desse anticorpo elevados acima de 320 U Todd.

A coreia, a cardite indolente e as recorrências são exceções, devendo os Critérios de Jones não serem seguidos rigorosamente, sendo outros diagnósticos excluídos. A coreia isolada, de etiologia não definida, é suficiente para o diagnóstico.

A desigualdade social na oferta de serviços de saúde pode ser um fator de risco para a febre reumática. Assim, tornou-se um instrumento para identificá-la.

TRATAMENTO

O tratamento da febre reumática visa a suprimir o processo inflamatório. Não há tratamento que comprove alterar a gravidade da doença, exceto o tratamento de insuficiência cardíaca, que pode salvar a vida nos casos de cardite grave. Assim, a terapia é sintomática, para minimizar as repercussões clínicas, promovendo alívio para a pessoa.

PROFILAXIA

A eliminação dos principais fatores de risco é a forma mais efetiva de prevenir a febre reumática. Entretanto, nos países onde há maior incidência da doença isso significa investimentos que são difíceis de acontecer, como: moradia, evitando as superlotações domiciliares; saneamento básico, favorecendo boas condições de higiene; melhora no acesso a serviços de saúde em que o ambiente esteja preparado para o diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento dos pacientes acometidos com essa enfermidade. Assim, a prevenção primária permanece sendo a profilaxia primária. Esta consiste no reconhecimento e tratamento das infecções de vias aéreas superiores por estreptococos do grupo A com antibióticos.

A profilaxia secundária é a forma de controle encontrada para a doença. Consiste no uso periódico e por longo prazo de antibióticos que mantenham concentrações inibitórias mínimas para o *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A, para impedir recidivas em pacientes que já tiveram um primeiro surto da doença. Isso é devido ao risco maior que esses indivíduos possuem de desenvolver um novo episódio após infecção estreptocócica do grupo A. A duração da profilaxia leva em consideração o tempo decorrido desde o último episódio, a idade e a gravidade do quadro, bem como, os registros do paciente, visando a estratégias para melhora da adesão e promovendo um acompanhamento longitudinal.

REFERÊNCIAS

BARBOSA, Paulo José Bastos; MULLE, Regina Elizabeth. **Diretrizes brasileiras para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática.** Arq. Bras. Cardiol. 93 (3 supl.4): 1-18. 2009.

GEWITZ - Michael H. – **Revision of the Jones Criteria for the Diagnosis of Acute Rheumatic Fever in the Era of Doppler Echocardiography** – 2015 – Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIR.000000000000205>> acesso em: 07 ago 2019.

GOLDENZON, Andrea Valentim. **Febre reumática: revisão e discussão dos novos critérios diagnósticos**. Revista de Pediatria SOPERJ - v. 16, no 3, p.30-35 out 2016.

KASPER, Dennis L. *et al*. **Medicina Interna de Harrison**. 19 ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Coordenação de doenças crônico degenerativas**. Incidência da Febre Reumática no Brasil. Brasília, 200

MULLER RE. **Estudo longitudinal de pacientes portadores de cardiopatia reumática no Rio de Janeiro** [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde/FIOCRUZ, 2008.

MURPHY, Kenneth. **Imunologia de Janeway**. 8 ed. Porto Alegre: ARTMED EDITORA LTDA, 2014.

PEREIRA, Breno Álvares de Faria. **Febre Reumática: atualização dos critérios de Jones à luz da revisão da American Heart Association – 2015**. Revista Brasileira de Reumatologia. 2017; 57 (4): 364–368. Março 2017.

SILVA ML, Baião TL, Fernandes VR, Teodósio SM, Maciel VL. **Febre reumática: manifestações clínicas. Diagnósticos e tratamento em 40 casos**. Arquivos Catarinenses de Medicina 1992; 21:209-16.



6

*Júlia Sant'Anna de Farias
Rafael Pelissaro
Jéssica Taíse Hüller Goergen
Camila Furtado Hood
Hiram Larangeira de Almeida Jr*

PSORÍASE

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica, cíclica e não contagiosa que afeta em maior frequência a pele, particularmente o couro cabeludo e faces estensoras, mas pode atingir unhas, semimucosas e mais raramente articulações. Sua apresentação clássica é a presença de placas de prurido variável, escamosas e rubras bem delimitadas, principalmente na região do couro cabeludo, cotovelos e joelhos. Além disso, devido a aparência estética desagradável essa patologia repercute na qualidade de vida dos portadores.

Ocorre predisposição genética, junto com fatores ambientais ou de comportamento. A psoríase também foi identificada como uma doença inflamatória crônica multissistêmica associada a múltiplas comorbidades. Entre elas estão, obesidade, síndrome metabólica, hipertensão, diabetes e doença aterosclerótica.

O mecanismo de desenvolvimento dessa doença ocorre por má adaptação tanto da imunidade inata como da adaptativa em indivíduos geneticamente predispostos. São considerados gatilhos para essa ativação desordenada: traumas mecânicos; estresse emocional; medicamentos ou infecções. Esses fatores precipitam a ativação da imunidade inata que através de queratinócitos, células dendríticas, macrófagos, neutrófilos, mastócitos, células endoteliais, entre outros, induzem a apresentação de antígenos próprios para os linfócitos T autorreativos.

Uma vez ativada, a imunidade adaptativa estimula a produção de citocinas pelas células T, sendo a principal delas a IL-17^a, que juntamente com outras citocinas interagem de maneira a proliferar os queratinócitos. Esse processo é perpetuado por essas células através de um feedback positivo, resultando em um amadurecimento incompleto das células epidérmicas, responsável pelo aspecto estético não harmônico da doença.

EPIDEMIOLOGIA

Existe grande discrepância entre diferentes estudos com base populacional quando a prevalência dessa doença, variando de 0,5 a 11,4% em adultos e 0 a 1,4% em crianças. Esses estudos apontam um maior número de indivíduos acometidos quanto mais afastado da linha do equador. Nota-se aumento dos casos nas últimas décadas, mas não há evidências suficientes para confirmar um real aumento da incidência da doença ou maior número de diagnósticos pelo avanço da medicina. Essa patologia é infrequente em crianças, sendo mais diagnosticada nos adultos, nos quais parece ter um pico bimodal entre os 30 a 39 anos e 50 a 69 anos. Quanto aos gêneros não há distinção de acometimento entre eles.

FATORES DE RISCO

São conhecidos vários fatores de risco para a psoríase. Entre eles, a predisposição genética é considerada o principal, fatores ambientais e comportamentais também podem estar presentes. Em particular, taxas elevadas de tabagismo, obesidade e uso de álcool, além de medicamentos e infecções são potenciais fatores desencadeantes ou exacerbantes da psoríase.

O fator de risco mais bem estabelecido para o desenvolvimento dessa doença é o fator genético, sendo a suscetibilidade genética de 8% quando um dos progenitores for acometido e elevando-se para 40% quando os dois portarem a doença. Estudos com base populacional também apontam uma concordância maior em gêmeos monozigóticos comparado com os dizigóticos. Trata-se de uma doença poligênica, sendo o principal cromossomo ligado a ela o 6p21 onde se localizam os genes responsáveis pela codificação do

HLA. Dentre os alelos parece ser o HLA-Cw6 o relacionado com a apresentação precoce da doença, e o HLA-B17 o relacionado com a forma severa. Outra mutação gênica fortemente ligada ao desenvolvimento dessa doença são alterações na IL-23, que através da via Th17 propicia a desordem causadora dessa patologia. A descoberta do envolvimento dessa via tem tido fundamental importância para o desenvolvimento de novos fármacos.

Fatores ambientais também favorecem a manifestação da doença, como o tabagismo, apontado como sendo fator causal, que está também relacionada à intensidade de duração do estímulo tabágico. O aumento do IMC também é relacionado ao aumento da doença, assim como da sua gravidade, isso se deve à indução de citocinas pró-inflamatórias que acompanha o processo da obesidade. O consumo de álcool está ligado principalmente por agravar a doença pré-existente, muito provavelmente por sua associação a má aderência ao tratamento.

Quanto aos medicamentos, foi encontrada uma associação dessa enfermidade com o uso de betabloqueadores, antimaláricos, lítio, indometacina e inibidores da ECA. Paradoxalmente também foi descrito a associação de lesões semelhantes a psoríase em pacientes com uso de inibidores de TNF, droga usada para o tratamento dessa doença. Infecções também acabam por predispor a doença, tanto por causarem a ativação do sistema imune tanto por infecções como o HIV que causam imunodeficiência, precipitando a doença.

A deficiência de vitamina D parece estar associada a psoríase, mas o seu mecanismo não é bem estabelecido. Alguns estudos apontam o estresse como fator de risco, mas as controvérsias sobre o seu real papel no aparecimento e agravamento da doença, não sendo bem compreendido até o momento.

FISIOPATOLOGIA

É compreensível que a principal causa de psoríase seja a desregulação da resposta imune adaptativa mediada por células. Essa é desencadeada por hiperatividade do sistema inato de vigilância imunológica aos antígenos ambientais.

Em indivíduos geneticamente predispostos, a via Th1 é excessivamente estimulada. Essa superprodução de citocinas relacionadas à via Th-1 e de IL-12, IL-17 e IL-23 leva a hiperproliferação dos queratinócitos epidérmicos. Os achados clínicos típicos de descamação, endurecimento e eritema são resultado dessa hiperproliferação, diferenciação anormal da epiderme, infiltrados de células inflamatórias e dilatação vascular. Nesse estado hiperproliferativo ocorre aumento do número de células-tronco epidérmicas, aumento do número de células em síntese de DNA, tempo de ciclo celular reduzido para queratinócitos (36 horas em comparação com 311 horas na pele normal), tempo de renovação diminuído da epiderme (4 dias da camada de células basais ao estrato córneo em comparação com 27 dias na pele normal).

Ademais, a diferenciação anormal na pele do paciente com psoríase é devido ao atraso na expressão das queratinas 1 e 10 (observada na pele normal) e uma superexpressão das queratinas 6 e 16 (observada na pele reativa e em cicatrização).

A variedade na expressão da doença psoriática é provavelmente devido a fatores ambientais e estados da doença que interagem com padrões de herança poligênicos. Entre esses fatores estão faringite estreptocócica, estresse, baixa umidade, vírus da imunodeficiência humana (HIV), traumatismo, medicamentos, frio e obesidade. Por outro lado, dietas ricas em óleo de peixe parecem ter efeito protetor para a psoríase.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Ao exame físico a psoríase varia de aspecto e distribuição, que através de alguns pontos cruciais nos permitem classificá-la em subtipos: psoríase vulgar generalizada, Psoríase girata e anular, psoríase invertida, psoríase ungueal, psoríase pustulosa, psoríase eritrodérmica, psoríase guttata.

Tabela 1 - Subtipos de Psoríase e suas características

Tipo	Características
Psoríase vulgar generalizada	Placas de grande porte que acometem partes variadas do corpo, como: couro cabeludo; trocos; membros.
Psoríase girata e anular	Apresentam placas confluentes e circunscritas na girata, enquanto na anular as placas possuem o centro mais claro formando um aspecto geográfico.
Psoríase invertida	Placas eritematosas crônicas com pouca descamação apresentando algum prurido, localizadas em regiões de dobras.
Psoríase ungueal	Comprometem as unhas em 35-50% dos casos, geralmente com envolvimento cutâneo associado. As principais manifestações ungueais são: depressões puntiformes; manchas amareladas; deslocamento da lamina ungueal; fissuras longitudinais; ceratose subungueal; onicodistrofia; anoníquia. Podendo acometer uma ou várias unhas.
Psoríase pustulosa generalizada	Forma hiperaguda e episódica, desencadeada principalmente pela suspensão abrupta de corticoide oral. Caracterizada por início súbito, febre alta, prostração, leucocitose neutrofílica, aumento do VHS e hipocalcemia. São múltiplas e pequenas pústulas com halo eritematoso, confluentes, distribuídas simetricamente pelo tronco e extremidades proximais.
Psoríase pustulosa localizada	Início súbito, com aparecimento de pápulas ou placas eritematosas, acometendo palmas e plantas.
Psoríase eritrodérmica	Forma generalizada caracterizada por eritema e descamação causando alteração da termorregulação, hemodinâmica e equilíbrio hidrosalino.
Psoríase guttata	Início abrupto, geralmente desencadeado após infecção estreptocócica. Lesões arredondadas, pequenas (0,5-1,5cm) esparsas (em gotas), com predomínio em tronco superior e extremidades proximais.

Também pode ocorrer o comprometimento articular através da Artrite Psoriásica, que acomete cerca de 5-20% dos pacientes. Essa na maior parte das vezes é precedida de lesões cutâneas, mas é importante lembrar que em 20% dos casos ela pode anteceder em até dois anos. Essa é uma artrite soronegativa (fator reumatoide negativo).

A forma mais prevalente de acometimento é a poliartrite simétrica de pequenas articulações das mãos e punhos, poupando as interfalangeanas distais, representando 40% dos casos. Outros 30% são casos de oligoartrite periférica assimétrica. O padrão clássico com envolvimento das articulações interfalangeanas distais representa apenas 15% dos casos e normalmente está acompanhado do leito ungueal respectivo. De 5-10% dos pacientes apresentam artrite mutilante, que pode ser o quadro inicial do acometimento articular ou, mais comumente, a evolução de um quadro pré-existente. Os outros 5% apresentam envolvimento do esqueleto axial na forma de sacroileíte ou espondilite.

Os critérios de gravidade não dizem respeito só a extensão das lesões, mas também levam em conta o acometimento na qualidade de vida dos portadores.

Tabela 2 - Graus de acometimento da Psoríase

Grau	Características
Leve	Não afeta a qualidade de vida Atinge até 2% da superfície corporal
Moderado	Afeta a qualidade de vida Atinge de 2-10% da superfície corporal
Grave	Afeta significativamente a qualidade de vida Atinge mais de 10% da superfície corporal O paciente está disposto a tratamentos que cursem com efeitos colaterais importantes

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é essencialmente clínico, através das apresentações características ao exame físico. Porém em caso de quadros atípicos ou duvidosos, assim como naqueles pacientes que não respondem de forma adequada ao tratamento clássico, podemos nos valer de biópsia que dará o diagnóstico definitivo. Geralmente, a biópsia com punch de uma placa ou pústula confirma o diagnóstico. A coloração periódica de ácido-Schiff-díastase (PAS-D) da amostra pode ajudar a distinguir a psoríase de uma infecção fúngica superficial. Exames laboratoriais não se mostram úteis no diagnóstico.

ANAMNESE

É importante questionar sobre a história clínica do paciente, a história familiar de psoríase e a exposição a medicamentos que podem induzir ou exacerbar a psoríase.

Na maioria das vezes, os pacientes com psoríase branda a moderada são assintomáticos, já na doença grave ou disseminada o prurido é um sintoma comum. Alguns pacientes relatam a presença de dor e edema articular, geralmente nos dedos das mãos e dos pés.

EXAME FÍSICO

Deve ser realizado o exame de pele completo que inclui exame do couro cabeludo, unhas e pele. Os achados incluem placas crônicas, bem demarcadas e inflamadas, principalmente quando há envolvimento do couro cabeludo, orelhas, cotovelos, joelhos e umbigo.

Ainda, a curetagem metódica de Brocq, detecta 2 achados clínicos bem sugestivos da psoríase. São eles, o sinal da vela

que pela raspagem da lesão evidenciam-se escamas esbranquiçadas semelhantes a raspagem da parafina de uma vela e o sinal do orvalho sangrante ou sinal de Auspitz que são pequenos pontos hemorrágicos vermelho brilhante quando a escama é removida. Já o halo ou anel de Woronoff, zona clara perilesional, é característico da psoríase, mas pouco observado. Também é sugestivo de psoríase o fenômeno de Koebner, o qual é caracterizado pelo surgimento de uma lesão típica da doença em área de trauma cutâneo, dermatites ou irritantes químicos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da psoríase crônica em placas varia de acordo com a apresentação clínica. As principais patologias que podem confundir no diagnóstico de psoríase são dermatite seborréica, líquen simplex crônico, dermatite atópica, eczema numular e infecções fúngicas superficiais.

A dermatite seborréica geralmente se apresenta com manchas eritematosas com escamas sobrejacentes. Tanto a psoríase quanto a dermatite seborréica envolvem o couro cabeludo, as orelhas e as áreas intertriginosas. As características que diferenciam o diagnóstico de dermatite seborréica é a escama fina e gordurosa característica, presente em locais não intertriginosos. A dermatite seborréica envolve áreas clássicas, como sobrancelhas, dobras nasolabiais, tórax central ou área pós-auricular.

O líquen simplex crônico são alterações cutâneas que ocorrem após o ato de coçar excessivo da pele. Geralmente está presente uma causa de prurido ou coceira, como dermatite atópica, picada de artrópode ou distúrbio psicológico. Os locais onde o paciente não consegue alcançar não são afetados. Aparecem placas de pele espessada que exibem marcações cutâneas acentuadas e hiperpigmentação pode estar presente. O líquen simplex crônico

pode ocorrer juntamente com a psoríase se as lesões da psoríase causarem coceira.

A dermatite atópica tem acometimento cutâneo associado ao desenvolvimento de prurido, pápulas escoriadas e manchas que podem apresentar eritema, hiperpigmentação ou escamas. Associado podemos encontrar áreas localizadas de liquenificação da pele.

O eczema ou dermatite numular apresenta placas redondas bem demarcadas de 1 a 10 cm de diâmetro. Essas placas geralmente são eritematosas com escamas, crostas ou pequenas fissuras sobrepostas e têm bordas indistintas, ao contrário da psoríase. O tronco e as extremidades são geralmente os locais acometidos. Já o rosto e o couro cabeludo são poupados.

Infecções fúngicas superficiais como tinha corporal, tinha dos pés, candidíase cutânea apresentam-se com placas eritematosas (com ou sem pústulas) que podem ser confundidas com psoríase. As alterações ungueais relacionadas à onicomicose também podem ser confundidas com psoríase ungueal. Dessa forma, uma preparação de hidróxido de potássio (KOH) ou biópsia pode ser útil para confirmar a infecção fúngica.

Outros distúrbios menos comuns que devem ser levados em conta no diagnóstico diferencial da psoríase em placas crônica incluem lúpus eritematoso cutâneo subagudo, pitiríase rubra pilar, escabiose crostosa e linfoma cutâneo de células T.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, o estilo de vida saudável contribui na diminuição da progressão e até na melhora da psoríase, porém pessoas que possuem histórico familiar da doença devem ter um cuidado

especial aos sintomas. É necessário ficar atento aos sinais. Quanto mais precoce for feito o diagnóstico, mais fácil será o tratamento e a evolução clínica da doença será mais branda.

Ademais, estudos indicam alguns possíveis tratamentos para a psoríase, como os imunobiológicos, os quais interferem de maneira específica e pontual com o sistema imune. Eles têm como alvo o tráfego dos linfócitos da microcirculação para a pele, a apresentação antigênica das células apresentadoras de antígeno aos linfócitos e, enfim, as diferentes citocinas. Estão indicados, em casos de psoríase moderada a grave e resistente. No momento, três tipos de imunobiológicos estão aprovados ou em aprovação para o uso no tratamento da psoríase, as citocinas humanas recombinantes, proteínas de fusão ou anticorpos monoclonais. Sabe-se também que novos imunobiológicos e novas pequenas moléculas estão em desenvolvimento, como inibidores da fosfodiesterase 4 ou de proteinocinases, usados tanto por via sistêmica como por via tópica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

SOUTOR, Carol; HORDINSKY, Maria. **Dermatologia clínica**. AMGH Editora, 2015.

SANCHEZ, Ana Paula Galli. Immunopathogenesis of psoriasis. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 85, n. 5, p. 747-749, 2010.

LIMA, Emerson de Andrade; LIMA, Mariana de Andrade. Imunopatogênese da psoríase: revisando conceitos. **An. bras. dermatol**, v. 86, n. 6, p. 1151-1158, 2011.

FELDMAN, Steven R.; PEARCE, D. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of psoriasis. **UpToDate**. Waltham, MA. Retrieved from www.uptodate.com, 2018.

BLAUVELT, Andrew; EHST Benjamin D. Pathophysiology of plaque psoriasis. **UpToDate**. Retrieved from www.uptodate.com, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Consenso Brasileiro de Psoríase 2012: guias de avaliação e tratamento**. 2012.

CARNEIRO, Sueli Coelho da Silva. **Psoríase: mecanismos de doença e implicações terapêuticas**. 2007. Tese (Livre Docência em Dermatologia)- Faculdade de Medicina, University of São Paulo, São Paulo, 2007. doi:10.11606/T.5.2009.tde-16032009-152131. Acesso em: 2019-08-06.

Rivitti, Evandro A. **Dermatologia de Sampaio e Rivitti**. Artes Médicas. 4 ed, 2018.



7

*Júlia Sant'Anna de Farias
Rafael Pelissaro
Camila Furtado Hood
Gustavo Gonzales Real*

DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) se estabelece como uma inflamação contínua de partes ou de todo o trato gastrointestinal (TGI) e se manifesta de duas formas principais: pela Doença de Crohn (DC) e pela Retocolite Ulcerativa (RCU), que são patologias imunomediadas e apresentam uma sobreposição em alguns aspectos da sua forma de apresentação. Algumas diferenças entre as patologias podem ser apontadas, como por exemplo, a DC pode acometer qualquer parte do TGI, já a RCU afeta majoritariamente o intestino grosso. Essas patologias ocorrem quando há um rompimento da homeostase entre a ativação do sistema imune contra a microbiota comensal do trato gastrointestinal, precipitada por fatores ambientais e/ou genéticos.

Não está bem definido quais são os fatores de gatilho para ativação das células T e quimiotaxia de neutrófilos para a lâmina própria do epitélio intestinal, mas a presença desses elementos leva a produção de proteases e metabólitos reativos de oxigênio que aumentam a permeabilidade da mucosa intestinal levando ao acúmulo de mediadores inflamatórios na mucosa (prostaglandinas e citocinas). Com a permeabilidade alterada passam antígenos, que estimulam o sistema imune alterado induzindo a um estado inflamatório e gerando um ciclo vicioso.

Nesse processo inflamatório a apresentação antigênica se dá para os linfócitos T CD4, em detrimento dos linfócitos TCD8, amplificando o processo inflamatório. Na DC a prevalência da resposta do tipo Th1 (mediada por linfócitos T CD4 auxiliares do tipo 1) com produção de interleucinas 2 e interferon 4 e TNF, enquanto na RCU a que predomina é do tipo Th2 com elevação de interleucinas 4, 5 e 13. Em ambos os casos ocorre diminuição da apoptose de células T e da tolerância aos antígenos bacterianos e alimentares.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência da DII era relevante apenas em países desenvolvidos, porém atualmente mostra-se frequente também em países em desenvolvimento. Nos países com aumento dos casos está incluso o Brasil, que apresenta um aumento da variação percentual anual de 11,1% da DC e 14,9% da RCU.

FATORES DE RISCO

O principal fator de risco bem estabelecido é a história familiar positiva, presente em 10-25% dos pacientes. Através da análise genética das famílias com DII foram identificadas regiões cromossômicas específicas com graus significativos de susceptibilidade (região IBD1 na DC e IBD2 na RCU) nos cromossomos 16 e 12 respectivamente

Há um predomínio, tanto da DC quanto da RCU, em judeus e também uma maior incidência em brancos do que em hispânicos ou negros. Já a DC em específico tem grande predomínio em pacientes de etnia judaica Ashkenazi. Esse predomínio racial e étnico parece estar relacionado não só com a genética, mas também com o estilo de vida desses povos, porque, por exemplo, o número de casos em uma mesma população urbanizada de brancos e não-brancos é muito similar para essas diferentes raças.

A idade da manifestação da maior parte dos casos de DC e RCU está entre os 15 e 40 anos. Quanto ao sexo na RCU parece haver uma leve predominância do sexo masculino, enquanto, na DC o sexo feminino é mais acometido, especialmente na puberdade, o que leva a crer que há uma influência de fatores hormonais para o desenvolvimento da doença

DOENÇA DE CROHN

A doença de Crohn pode afetar todo o trato gastrointestinal, da boca ao ânus, tendo preferência pelo íleo terminal e ceco. O seu processo inflamatório é transmural e pode gerar manifestações sistêmicas. Essa afecção pode ser classificada pela parte do TGI que acomete ou pelo padrão que apresenta (inflamatório, estenosante ou fistulizante) podendo se alterar com a história natural da doença, que em 60% dos casos vai de inflamatório para fistulizante em 10 anos.

A sintomatologia varia conforme a região que a doença atinge. Como o local mais acometido é o íleo terminal e ceco, o quadro clínico clássico é dor abdominal em quadrante inferior direito, podendo estar associado a febre, diarreia e perda de peso. Já quando atinge a parte terminal do TGI os sintomas podem se assemelhar com os da RCU, dificultando o diagnóstico.

Quando o paciente tem a doença no intestino delgado a sintomatologia se torna mais indolente, com quadro de má absorção e perda ponderal. Quando ela se apresenta de forma fibroestenósante os sintomas serão de suboclusão/oclusão intestinal, com distensão abdominal, dor, vômitos de conteúdo fecalóide ou não (conforme o ponto de obstrução).

Em casos de doença acometendo o ânus ou região perianal as manifestações serão fissuras anais, que se diferem das idiopáticas por serem mais excêntricas, não se localizando na linha média. Caso acometa a região gastroduodenal ela irá simular uma doença ulcerosa péptica, e o paciente apresentará dispepsia, queimação epigástrica e dor.

Também podemos ter apenas manifestações extra-intestinais no início do quadro, que são: úlcera orais, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, artralgia em grandes articulações, manifestações oculares como uveítes e irites

Para a avaliação da atividade da doença o índice mais utilizado é o *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) (Tabela 1). Conforme a pontuação obtida a partir desse escore classificamos o paciente para que possamos ver se o tratamento que estamos prescrevendo está realmente sendo efetivo e guiar nossas condutas futuras.

Tabela 1 - Índice de atividade inflamatória na doença de Crohn

CDAI	Multiplicar por
Número de evacuações líquidas na última semana	2
Dor abdominal (ausente = 0; leve = 1; moderada = 2; grave = 3) Considerar a soma de todos os dados individuais da última semana	5
Sensação de bem estar (bem = 0; desconfortável = 1; ruim = 2; péssimo = 3; terrível = 4)	7
Número de sintomas/sinais associados:	20 (Máximo: 120 pontos)
a. Artralgia/artrite	
a. Irite/uveíte	
a. Eritema nodoso/ pioderma gangrenoso/ aftas orais	
a. Fissura anal, fistula ou abscessos	
a. Outras fistulas	
a. Febre	
Consumo de antidiarreico	30
Massa abdominal (ausente = 0; duvidosa = 2; bem definida = 5)	10
Peso porcentagem abaixo do esperado (dividir em vez de somar se o peso do paciente for maior do que o esperado)	1

- Remissão assintomática (CDAI <150): São aqueles pacientes assintomáticos após intervenção médica ou espontânea. Aqueles que precisam de esteróides para se manter nesse estado são ditos "dependentes de esteroides" não sendo utilizado o termo remissão.

- DC leve a moderada (CDAI 150-250): Pacientes ambulatoriais, que toleram dieta oral, sem manifestações de desidratação, toxicidade, desconforto abdominal, massa dolorosa, obstrução ou perda ponderal maior que 10% do peso.
- DC moderada a grave (CDAI 250-350): Pacientes em que houve falha do tratamento ou aqueles com sintomas mais acentuados de febre, dor abdominal, perda de peso, vômitos (sem obstrução intestinal) ou anemia.
- DC grave a fulminante (CDAI >350): Pacientes com sintomas persistentes apesar do tratamento com corticoides e/ou terapia biológica ou aqueles que apresentam febre, vômitos persistentes, evidência de obstrução intestinal, evidência de abscesso, sinais de peritonite ou caquexia.

O diagnóstico vai se dar pela suspeita clínica associada a exames complementares individualizados conforme a apresentação clínica em cada paciente.

Colonoscopia é o exame de escolha para aqueles pacientes que têm como queixa principal a diarreia e irá diagnosticar os pacientes com DC ileocolônica. Os achados macroscópicos no paciente incluem ulcerações focais intercaladas com áreas de mucosa normal, junto com alterações polipóides que dão um aspecto de paralelepípedos, denominado cobblestone. Mesmo que o aspecto da mucosa esteja normal macroscopicamente é importante biopsiar o cólon direito, esquerdo e reto para pesquisa de inflamação microscópica.

Em casos de suspeita de DC no intestino delgado a cápsula endoscópica é bastante útil. Porém esse exame não pode ser realizado em pacientes com suspeita de obstrução intestinal, pois caso haja obstrução a cápsula terá que ser removida cirurgicamente. Por isso esse método é reservado para os casos em que há forte suspeita clínica e não foi possível diagnosticar por outro método.

O estudo de imagem, principalmente por enterorressonância magnética e enterotomografia, permite dimensionar melhor as regiões acometidas e documentar a extensão e local de estenoses. É, normalmente, o exame escolhido para os pacientes que apresentam como queixa principal dor abdominal.

Os marcadores sorológicos estão sendo muito pesquisados e são muito promissores, mas a sua precisão e valor preditivo continuam a ser determinados. Os anticorpos usados são o anticorpo contra citoplasma de neutrófilos (ANCA) e o anticorpo contra *saccharomyces cerevisiae* (ASCA). O ANCA que se apresenta na imunofluorescência como padrão perinuclear (p-ANCA) é encontrado em 70% dos pacientes com RCU e em 20% dos pacientes com DC. Estes marcadores, isoladamente ou em conjunto possuem sensibilidade de 40-60% e a especificidade é superior a 90%, sendo essa ligeiramente menor para distinguir a RCU da DC. Os resultados de ASCA positivo e p-ANCA negativo apresenta valor preditivo positivo de 96% para a DC.

A proteína C-reativa (PCR) é um marcador inespecífico que se encontra elevado em doenças inflamatórias, em geral ele é mais elevado em pacientes com DC do que nos com RCU. Outro papel importante desse marcador é correlacionar os seus valores com o grau da atividade da doença.

Os marcadores fecais estão sendo cada vez mais utilizados, eles são a calprotectina fecal e a lactoferrina, esses marcadores ajudam a diferenciar os pacientes com inflamação intestinal de pacientes com doenças funcionais. Estudos mostram que a calprotectina fecal possui sensibilidade de 93% e especificidade de 96% para identificar pacientes com DII, utilizando ileocolonoscopia como padrão de referência. Esse marcador é também usado para aqueles pacientes que atingiram a remissão, mas apresentam um surto.

O curso da doença é ter períodos de remissão seguido de surtos sintomáticos. Aproximadamente 10-20% dos pacientes

apresentam período de remissão prolongado após a introdução da terapia medicamentosa. São indicativos de mal prognóstico aqueles pacientes que adquirem a doença antes dos 40 anos, apresentam doença perianal, tabagistas e que necessitam de corticoides como terapia inicial.

RETOCOLITE ULCERATIVA

A retocolite ulcerativa sempre irá envolver o reto estendendo-se para as regiões mais proximais do cólon, com o processo inflamatório limitado à mucosa. É uma doença crônica, abrupta ou insidiosa, com surtos de exacerbação e remissão, podendo além dos sintomas locais provocar manifestações sistêmicas.

O quadro clínico dependente da extensão e gravidade do processo inflamatório. Os sintomas mais frequentes são diarreia e sangramento fecal, podendo estarem acompanhados de tenesmo, dor abdominal em cólica e incontinência fecal. Os sinais/sintomas sistêmicos que podem estar presentes são: febre, astenia, inapetência, perda de peso e anemia. Além disso o paciente pode ter algumas manifestações extra-intestinais, a mais frequente delas é a artralgia em grandes articulações (10-20% dos casos), mas também pode ter uveíte, irite, episclerite, osteoporose, pioderma gangrenoso e trombocitopenia.

A sua classificação leva em conta a gravidade do surto, a evolução clínica e a extensão da área acometida, para isso é utilizada a classificação de Truelove e Witts que possui três graus de gravidade.

- Forma leve: Paciente com bom estado geral, com diarreia discreta, com fezes pastosas ou formados com no máximo 5 evacuações por dia, com períodos de calma frequentemente espontâneos ou induzidos. Presença de anemia discreta,

lesões endoscópicas ou radiológicas pouco extensas, resposta favorável ao tratamento clínico.

- Forma moderada: Regular estado geral, evacuações líquidas ou pastosas, geralmente com sangue ou pus com 5 – 10 evacuações por dia, raros períodos de acalmia, lesões radiológicas ou endoscópicas de média extensão e intensidade, resposta favorável ao tratamento clínico.
- Forma grave: Grave comprometimento do estado geral, evacuações líquidas ou pastosas com sangue e pus (> 6 por dia), sem períodos de acalmia. Dor abdominal severa, toxicidade sistêmica representada por febre, taquicardia, anemia, e VHS elevado.

Já que as manifestações que compõem o diagnóstico da RCU são inespecíficas, como diarreia há mais de 4 semanas, evidência de inflamação no cólon pela colonoscopia e alterações crônicas na biópsia, a confirmação diagnóstica requer a exclusão de outros tipos de colite. Esse diagnóstico diferencial se dá pela história do paciente, estudos laboratoriais e biópsia do cólon.

Os exames laboratoriais vão refletir o quadro de diarreia e sangramento do paciente, através de anemia, baixa albumina e distúrbios eletrolíticos. Já para avaliar a atividade da doença utilizamos os mesmos meios já citados para a DC: calprotectina, lactoferrina fecal, VHS e PCR. Também podem ser solicitados ANCA e ASCA.

Através do exame de colonoscopia geralmente evidencia-se inflamação envolvendo o reto e estendendo-se proximalmente, forma contínua e circunferencial. A mucosa pode estar friável, edemaciada, apresentando granulosidades e microulcerações.

O prognóstico do paciente dependerá da área acometida, os que possuem apenas uma proctite vão ter um curso mais benigno, sendo possível o uso de tratamento tópico, já aqueles que apresen-

tam uma doença mais extensa deverão ser tratados sistemicamente e correm o risco de necessitarem de tratamento cirúrgico.

Para acompanhamento do prognóstico são necessários exames colonoscópicos, pois a evidencialização da cicatrização da mucosa reflete um sucesso terapêutico. Outro ponto importante da colonoscopia é o rastreamento do câncer colorretal que tem a prevalência aumentada nesses pacientes, chegando a 30% de chance de desenvolvê-lo em 30 anos de doença.

É importante frisar que o tratamento para as doenças inflamatórias intestinais é complexo, devendo sempre ser conduzido pelo especialista. Fazem parte do arsenal terapêutico corticoides, imunossuppressores e agentes biológicos. Antes de iniciar tais terapias imunossupressoras é importante revisar as sorologias do paciente e atualizar seu cartão vacinal.

REFERÊNCIAS

- ORÍÁ, REINALDO BARRETO; BRITO, GERLY ANNE DE CASTRO. **Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica**. 2016.
- KASPER, Dennis L. **Medicina Interna de Harrison - 2 Volumes**. [Minha Biblioteca].
- PEPPERCORN, Mark A.; CHEIFETZ, Adam S. Definition, epidemiology, and risk factors in inflammatory bowel disease. **UpToDate**, Basow, DS (Ed), 2013.
- SNAPPER, Scott B. *et al*. Genetic factors in inflammatory bowel disease. 2013.
- PEPPERCORN, Mark A.; KANE, Sunanda V. Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn disease in adults. **Up to date**, 2014.
- PEPPERCORN, Mark A.; KANE, S. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. **Up to date**, 2011.
- DAMIÃO, A. O. M. C.; SIPAHI, A. M. Doença inflamatória intestinal. **Gastroenterologia. Rio de Janeiro: MEDSI Editora Médica e Científica Ltda**, p. 1105-1149, 2004.

GOLDMAN, Lee; SCHAFFER, Andrew I. **Goldman-Cecil**. Elsevier Health Sciences Spain-R, 2016.

ROHDE, Luiz; OSVALDT, Alessandro Bersch. **Rotinas em cirurgia digestiva**. Artmed Editora, 2017.

DAMIÃO, Adérson Omar M. Cintra *et al.* **Doença inflamatória intestinal-Retocolite ulcerativa inespecífica**.



8

*Rafael Pelissaro
Julia Farias
Camila Costa Vogel*

ALERGIAS ALIMENTARES

INTRODUÇÃO

As alergias são caracterizadas por um aumento na capacidade de os linfócitos B sintetizarem a imunoglobulina do isotipo IgE contra antígenos que acessam o organismo via inalação, ingestão ou penetração pela pele. As reações adversas a alimentos (RAA) é o termo aplicado a todas as reações que ocorrem após a ingestão de um alimento, independentemente de sua natureza. É um problema de saúde em todo mundo e a medida que a prevalência de quadros reacionais aumenta contribui negativamente para a qualidade de vida da população.

De acordo com o National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID), parte do National Institutes of Health (NIH), EUA, as RAA podem ser:

- Imunomediadas (alergia alimentar/doença celíaca) – Podendo ser IgE mediada, não IgE mediada, mista ou mediada por células.
- Não imunomediada (intolerância alimentar) – Podendo ser metabólica, farmacológica, tóxica ou não definida.

Alergia alimentar (AA) é o termo reservado às RAA que envolvem mecanismos imunológicos, define-se pela hipersensibilidade alimentar em que há reação clínica, reprodutível, decorrente de uma resposta imunológica anormal após a exposição a estímulo definido. Salienta-se que em pessoas não suscetíveis tal resposta não seria desencadeada. Em indivíduos geneticamente predispostos, a exposição a alérgenos alimentares (geralmente glicoproteínas), por via inalatória, cutânea ou parenteral, ocasiona a produção de anticorpos IgE-específicos. Após a sensibilização, os anticorpos circulantes se ligam a receptores de alta afinidade nas superfícies dos mastócitos e basófilos e a receptores de baixa afinidade nos mastócitos, linfócitos, eosinófilos e plaquetas. Contatos posteriores com o alérgeno

alimentar induzem a ligação com as moléculas de IgE específicas deflagrando uma cascata de eventos intracelulares, que culminam com a liberação de mediadores pré-formados e neoformados, responsáveis pelas diferentes manifestações alérgicas. Exceção a este modelo de reação é a apresentada pela presença de IgE ao carboidrato galactose- α -1,3 galactose, presente na carne, em que os sintomas podem ocorrer de quatro a seis horas após a ingestão, visto que se faz necessário tanto a digestão como o processamento do alérgeno para o desenvolvimento da reatividade clínica.

Dessa forma, cabe diferenciar que a intolerância sugere resposta fisiológica anormal a um agente que não é imunomediado, como a intolerância à lactose, síndrome do intestino irritável, gastroenterite infecciosa, enterocolite induzida por proteína e reações a aditivos e contaminantes alimentares. Geralmente se manifestam com sintomas tardios envolvendo preferencialmente o trato gastrintestinal. Os mecanismos imunológicos envolvidos ainda permanecem obscuros. Evidências sugerem que sejam mediadas por células T (reação de hipersensibilidade tipo IV).

Apesar da diferenciação dos mecanismos patológicos envolvidos nesses conceitos, ambas as reações podem apresentar sintomas semelhantes, o que torna o diagnóstico diferencial enriquecido e ao senso comum confunde os próprios portadores e familiares na mistura errônea de conceitos. Por exemplo a alergia às proteínas do leite de vaca (APLV), assim denominada por envolver mecanismos imunológicos, e a intolerância à lactose. Nesta última ocorre a falta da lactase, enzima do epitélio intestinal que degrada a lactose em monossacarídeos para absorção. Na ausência desta enzima pode ocorrer a fermentação da lactose não absorvida, causando diarreia, distensão e dores abdominais, caracterizando a intolerância à lactose, doença esta sem envolvimento do sistema imunológico.

Nesse contexto, pode-se caracterizar as reações mistas que apresentam manifestações clínicas decorrentes de mecanismos

mediados por IgE, com participação de linfócitos T, eosinófilos e citocinas pró-inflamatórias e mecanismos celulares complexos demonstrados pela presença de linfócitos CD8 no epitélio. São exemplos a esofagite eosinofílica, a gastroenteropatia eosinofílica, a dermatite atópica e a asma. Estudos sobre a patogênese da doença eosinofílica sugerem uma resposta do tipo TH2 caracterizada por níveis elevados de interleucinas (IL)-4, IL-5 e IL-13. A IL-5 é a citocina que conduz o recrutamento e ativação dos eosinófilos.

Duas situações merecem importância por sua classificação emergencial, tais como a anafilaxia alimentar que requer uso de adrenalina e manejo de via aérea (intubação endotraqueal), e a síndrome da enterocolite induzida pela proteína alimentar que requer abordagem com corticoterapia.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de doenças alérgicas em crianças e adultos jovens aumentou drasticamente nas últimas décadas, atingindo até 6-8% das crianças jovens e 3-4% dos adultos. A prevalência varia de acordo com a geografia e o método de apuração, além da confusão da intolerância com alergia. Entre 100 e 125 pessoas morrem por ano nos EUA por causa de uma reação alérgica alimentar.

As AA possuem um impacto médico, financeiro e social considerável em crianças menores e suas famílias. Estudos sugerem que entre 5 e 25% dos adultos acreditam que eles ou seus filhos sejam atingidos. Usualmente as alergias alimentares se manifestam durante a infância, dada a imaturidade imunológica da barreira intestinal, já que a atividade enzimática é sub-ótima no período neonatal e a IgA secretora não se encontra completamente desenvolvida até aos quatro anos de idade, muitas vezes não progredindo para outras

fases da vida. No entanto, apesar de ser menos comum o aparecimento tardio, caso se concretize ela tende a persistir toda a vida.

Estudos recentes demonstram que até um quarto dos lares estadunidenses relatam a percepção de um membro familiar com alergia alimentar, enquanto na Espanha, aproximadamente 1/6 dos pais atribuem sintomas menores ou mudanças no comportamento de seus filhos à alergia ao leite de vaca. No Brasil, inquérito direcionado a alergiólogistas apontou alergia alimentar como a segunda causa de anafilaxia. Os principais incriminados foram o leite de vaca e clara de ovo, entre lactentes e pré-escolares, e os crustáceos entre crianças maiores, adolescentes e adultos.

FATORES DE RISCO

Não se sabe perfeitamente por que algumas substâncias são alergênicas e outras não, nem porque nem todos os indivíduos desenvolvem uma reação alérgica após exporem-se aos alérgenos. A predisposição genética, a potência antigênica de alguns alimentos e alterações a nível do intestino parecem ter importante papel. Estudos indicam que de 50 a 70% dos pacientes com Alergia Alimentar possuem história familiar de alergia. Caso o pai e a mãe apresentem alergia, a probabilidade de terem filhos alérgicos é de 75%.

Acreditava-se que a não exposição ao alérgeno seria fator protetor, no entanto estudos recentes indicam que a dessensibilização e o contato são importantes na prevenção de reações exacerbadas. O tema é multiabrangente, e compreende um enorme leque de fatores que podem estar envolvidos, como uma resposta anormal a algum ingrediente proteico dos alimentos ingeridos, processos imunológicos, herança genética ou por anormalidades metabólicas.

FISIOPATOLOGIA

No decorrer da vida uma pessoa chega a consumir cerca de 2,5 toneladas de alimentos. O trato gastrointestinal e o sistema imunológico fornecem uma barreira que impede a absorção da maioria dos antígenos. Os alérgenos que resistem a temperatura, pH e a digestão enzimática e, por meio da ingestão, são capazes de induzir sensibilizações mediadas por IgE nos indivíduos geneticamente predispostos. Quando a exposição por via digestiva é sucessiva podem se desencadear sintomas sistêmicos. Em condições normais, o desenvolvimento do sistema imune local e sistêmico com o estímulo da microflora molda o sistema imune e impede a estruturação de resposta alérgica.

O papel da mucosa na interpretação antigênica e sua interação com o sistema imune constituem a chave da linha de defesa. É na mucosa que se localiza o maior número de macrófagos, polimorfonucleares, células dendríticas, linfócitos T e linfócitos B, secretores de imunoglobulinas. No trato digestivo, na parede do intestino delgado há placas de Peyer (aglomerados de folículos linfoides) sendo responsáveis pela resposta imunitária das mucosas, com a produção da imunoglobulina IgA secretora (SIgA). A SIgA age como a primeira linha de defesa, servindo como interface entre os meios externo e interno. Em um indivíduo adulto cerca de 80% das células produtoras de anticorpos encontram-se associadas à mucosa do intestino delgado.

No primeiro ano de vida, a maioria das crianças produzem pequenas quantidades de anticorpos específicos IgE frente a diferentes alimentos, grande parte desaparece com o tempo. Em algumas crianças, os anticorpos IgE permanecem e aumentam consideravelmente, serão as crianças alérgicas. A apresentação clínica é muito variável, com sintomas que podem surgir na pele, no sistema gastrointestinal e respiratório. As reações vão de leves, com simples

coceira nos lábios, até reações graves que demandem assistência pelo comprometimento de vários órgãos. No entanto, na maioria das pessoas observa-se a produção de anticorpos IgG frente às proteínas de diferentes alimentos, sem ocorrer a indução de sintomas clínicos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sinais e sintomas das alergias alimentares são alérgeno-dependentes e variam de acordo com o mecanismo e a idade do paciente. Nos recém-nascidos, é comum a dermatite atópica, caracterizada por erupções semelhante a urticárias, ela pode acometer de forma isolada ou estar acompanhada de sintomatologia gastrointestinal, como náuseas, vômitos e diarreia. A partir do primeiro ano de vida a urticária tende a se desenvolver com menor frequência, mas as crianças podem reagir a alérgenos inalados, como pólen e apresentar sintomas de asma. As crianças costumam superar essas manifestações e reagir cada vez mais a alérgenos inalados, com sintomas de asma e rinite - progressão chamada marcha atópica. Podem apresentar sibilos, sentir falta de ar ou ter coriza.

Aos 10 anos de idade, os pacientes raramente têm sintomas respiratórios depois de ingerir o alimento alergênico, embora os testes cutâneos permaneçam positivos. Caso a dermatite atópica persista sua atividade pode ser não mediada por IgE, apesar de níveis séricos de IgE mais elevados do que em pacientes atópicos sem manifestações dermatológicas.

Quando a alergia alimentar persiste em crianças mais velhas e adultos, as reações são mais severas e comumente podem se apresentar por urticária explosiva, angioedema e reação anafilática. Curiosamente, em alguns pacientes, alimentos tais como, trigo e camarão, só desencadeiam anafilaxia se eles fizerem exercícios físicos logo depois da ingestão, por mecanismo ainda desconhecido.

Algumas reações são imediatas outras mais tardias. Os sintomas de dor abdominal subaguda ou crônica, náusea, câimbras e diarreia são prevalentes. É válido citar sintomas inespecíficos como hipotensão, tonturas e síncope. Outras caracterizações atribuídas a alergias alimentares incluem queilite, úlceras aftosas, piloroespasmo, constipação espástica, prurido anal e eczema perianal.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico se inicia com a suspeita clínica. O médico deve estar ciente que existe grande chance de distorção dos sintomas por parte do paciente e seus cuidados. Há evidências de que 50% a 90% das presumidas alergias alimentares não sejam realmente alergias quando corretamente investigadas. Sintomas subjetivos devem ser ainda maior foco de suspeita, já que as manifestações clássicas são objetivas e de origem cutânea, respiratória e/ou do trato gastrointestinal.

Na anamnese deve-se focar na idade de início, natureza, frequência e reprodutibilidade dos sintomas, tempo entre ingestão e aparecimento das reações, quantidade do alimento para deflagrar sintomas, forma de preparação do alimento, se o alimento já havia sido ingerido outras vezes sem ocasionar sintomas, já houve outros episódios, influência de fatores externos (medicamentos, exercício), histórico alimentar (duração do aleitamento materno, fórmulas infantis, idade de introdução de alimentos sólidos), efeitos de dietas de restrição (soja, fórmulas hidrolisadas, dieta materna durante o período de lactação), história familiar de atopia e intervenções terapêuticas.

O exame físico deve ser criterioso e consistente ao buscar sinais ou comorbidades relacionadas como atopias e prejuízo nutricional, mas também por si não faz o diagnóstico. A investigação clínica detalhada e exame físico são excelentes fontes de informação

sobre a natureza das reações adversas a alimentos, porém não estabelecem diagnóstico.

Alguns testes inespecíficos sugerem, mas não confirmam, uma origem alérgica ao quadro. Por exemplo, uma contagem de leucócitos para detectar eosinofilia (atentar ao uso de corticoides). Anemia e trombocitose não são específicos de respostas alérgicas e devem levar à consideração de uma doença sistêmica inflamatória. Os níveis séricos de IgE estão elevados em doenças atópicas, mas são pouco específicos já que podem se elevar por diversas causas dentre elas infecções parasitárias.

Testes e dietas de eliminação são mais úteis no diagnóstico de reações mediadas pela IgE. Opções de testes específicos incluem:

- Testes de IgE sérica específicos para alérgenos:
Por meio de um anticorpo anti-IgE marcado com enzima para detectar a ligação do IgE sérico a um alérgeno conhecido.
- Os testes de provocação:
Exposição direta das mucosas ao alérgeno e são indicados para pacientes que devem documentar suas reações e às vezes para o diagnóstico de alergia alimentar. Por exemplo, o teste cutâneo em que através de concentrações padronizadas de antígenos diretamente introduzidos na pele. O valor preditivo negativo para a alergia alimentar é alto. Se houver suspeita de uma reação alimentar, avalia-se a relação entre os sintomas e alimentos por um dos seguintes:
 - Teste de IgE sérica específicos para alérgenos.
 - Teste cutâneo.
 - Tentativa de dieta de eliminação (isolada ou após testes cutâneos ou testes de IgE específicos para alérgenos).
Em ambos os casos, um teste positivo não confirma uma alergia clinicamente relevante. Os dois testes podem ter

resultados falso-positivos ou falso-negativos. Os testes cutâneos geralmente são mais sensíveis do que os testes de IgE sérica específicos para alérgenos, mas têm maior probabilidade de apresentar resultados falso-positivos. O teste cutâneo fornece um resultado em 15 a 20 min, muito mais rapidamente do que testes de IgE sérica específicos para alérgenos.

Se um dos testes for positivo, o alimento testado é eliminado da dieta; se a eliminação do alimento aliviar os sintomas, o paciente é exposto novamente ao alimento para verificar se os sintomas ocorrem.

Alternativas aos testes cutâneos incluem um ou ambos do seguinte:

- Eliminar alimentos que a paciente suspeita que causam os sintomas
- Prescrever uma dieta que consiste em alimentos relativamente não alergênicos e que elimina alérgenos alimentares comuns

Para essa última dieta, nenhum alimento ou líquido pode ser consumido, exceto aqueles especificados em planos alimentares específicos. Produtos puros sempre devem ser utilizados. Muitos produtos e refeições comercialmente preparados contêm um ingrediente indesejado em grandes quantidades ou vestígios de aromatizantes ou espessantes.

Se não houver melhora em 1 semana, deve-se tentar outra dieta; contudo, as reações mediadas por linfócitos T podem levar semanas para desaparecer. Se houver alívio dos sintomas, acrescentar um novo alimento e consumir em grandes quantidades durante > 24 h ou até a recidiva dos sintomas. Alternativamente, pequenas quantidades do alimento a ser testado são consumidas na presença do médico, e as reações do paciente são observadas. Agravamento ou recrudescimento dos sintomas após a adição de um novo alimento é a melhor evidência de alergia.

MANEJO CLÍNICO

As dietas multi restritivas são contraindicadas por excluírem toda uma classe de alimentos causando prejuízos nutricionais ao paciente, deve-se focar na exclusão alérgeno específica, e não a todo um espectro alimentar. Nas últimas publicações sobre o tema, viu-se que a introdução dos alimentos alérgenos antes do primeiro ano de vida são indicadas. Como comentado acima, antigamente achava-se que a introdução precoce poderia ser maléfica, no entanto foi provado com nível de evidência A que entre os 6 e 12 meses a sensibilização é benéfica para o paciente. A imunoterapia oral (ITO) e a sublingual para o tratamento de alergia alimentar pode ser considerada a partir dos 4-5 anos de idade com sintomas de alergia alimentar mediada por IgE ao leite, ovo de galinha, amendoim acompanhada por evidência de sensibilização ao alérgeno desencadeante. A administração de doses toleradas do alimento é aumentada até atingir uma quantidade que não cause reação. Estas modificações imunológicas resultantes da ITO podem ser transitórias, ou seja, se houver a suspensão com posterior reintrodução pode-se ter perda da tolerância, por isso a importância de se realizar o teste de provocação oral, quando a ingestão regular do alimento é interrompida. No caso das imunizações para alérgicos ao ovo, devido ao fato das vacinas serem produzidas utilizando-se o ovo, com os avanços a quantidade se tornou insignificante possibilitando que pacientes alérgicos possam ser vacinados, isso não exclui possíveis efeitos colaterais, mas os benefícios superam possíveis quadros reacionais pós-vacinação. A única vacina que permanece contraindicada é a febre amarela, por ainda possuir uma grande quantidade de ovo na sua fabricação.

REFERÊNCIAS

Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 e 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/sbp-e-asbai-publicam-atualizacao-do-consenso-brasileiro-sobre-alerxia-alimentar/>

BEERS, Mark H. Manual Merk – **Diagnóstico e Tratamento**. 20.ed.São Paulo: Editora Roca, 2018.

SARINHO, Emanuel; LINS, Maria das Graças Moura. Severe forms of food allergy **J. Pediatr.** (Rio J.), Porto Alegre, v. 93, supl. 1, p. 53-59, 2017. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002175572017000700053&lng=en&nrm=iso>. access on 13 Aug. 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.201706.021>.

ANTALHA, Marta *et al.* . Alergia alimentar em idade pediátrica. **Nascer e Crescer**, Porto, v.22, n.2, p.75-79, abr. 2013. Disponível em <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S087207542013000200003&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 13 ago. 2019.

FERREIRA, Cristina Targa; SEIDMAN, Ernest. Alergia alimentar: atualização prática do ponto de vista gastroenterológico. **J. Pediatr.** (Rio J.), Porto Alegre, v. 83, n. 1, p. 7-20, Feb. 2007. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572007000100004&lng=en&nrm=iso>. Access on 13 Aug. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572007000100004>.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA – ASBAI. Alergia alimentar. Disponível em: <http://www.sbai.org.br/publico8.htm>.

DELVES, P. J.; ROITT, I. M. Advances in immunology: the immune system. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 343, n. 1, p. 37-49, Jul. 2000.



9

*Kênia Cordeiro Silva
Eduardo Bardou Yunes Filho*

**SÍNDROME
DA DEFICIÊNCIA
POLIGLANDULAR**

DOI: 10.31560/pimentacultural/2023.92238.9

DEFINIÇÃO

Também conhecida como Síndrome Poliglandular Autoimune (SPA) ou síndrome de insuficiência poliendócrina, é caracterizada como uma disfunção anormal de causa autoimune que promove reação inflamatória em várias glândulas endócrinas ao mesmo tempo, tornando-as hipoativas pelo mesmo motivo, e isso faz com que ocorra uma diminuição da produção hormonal. Esta síndrome é classificada em SPA tipo 1 (juvenil) e tipo 2 (adulto), sendo que a SPA tipo 2 pode ser subdividida em SPA tipo 2, tipo 3 e tipo 4 com base em alguns distúrbios autoimunes, contudo não em outros, havendo assim pouca informação em relação à patogênese.

Essa patologia resulta de uma predisposição genética que leva à destruição parcial ou total da glândula. Além disso, esses indivíduos estão sujeitos a maior risco de desenvolvimento de outras doenças autoimunes.

EPIDEMIOLOGIA

Considerando a existência de casos subdiagnosticados, é difícil determinar com exatidão a prevalência da SPA. No entanto, estima-se em torno de 1:100.000, variando de acordo com cada país e diversidade genética. Sabe-se ainda que nas populações com menor diversidade genética, observa-se maior prevalência da síndrome. A relação entre os gêneros feminino e masculino na SPA apresenta de 0,8 a 2,4, mostrando uma predominância no sexo feminino em torno de 75% dos casos. A incidência do PSA juvenil é aproximadamente 1:100.000, sendo de 3 homens para 4 mulheres, e o pico de manifestação fica em torno de 10 a 15 anos. Já PSA do adulto, normalmente diagnosticado após os 20 anos de idade, ocorre com

maior frequência, sendo sua prevalência de 1:20.000, mostrando uma incidência anual de 1 a 2:100.000, e 1:3 em relação ao sexo masculino e feminino, respectivamente. O pico das manifestações ocorre entre a quarta e a quinta década, dependendo da combinação das endocrinopatias autoimunes. Ademais, a prevalência de formas com apresentação clínica incompleta é estimada em cerca de 150:100.000.

ETIOLOGIA

De etiologia multifatorial, a síndrome da deficiência poliglandular autoimune se caracteriza pela presença de pelo menos duas patologias endócrinas autoimunes. Os fatores de risco de desenvolvimento de autoimunidade podem ser os determinantes genéticos e certos estímulos externos e ambientais.

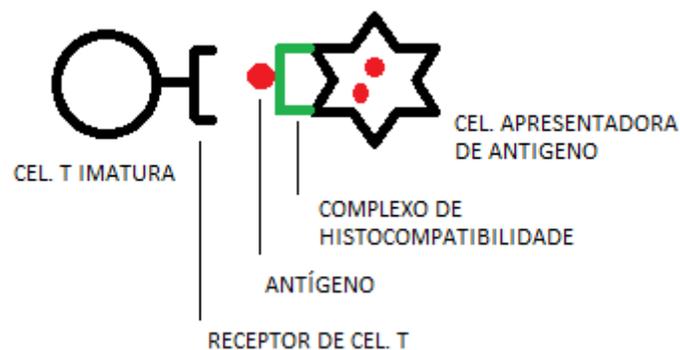
DETERMINANTES GENÉTICOS

Incluem a mutação do gene Autoimune Regulador (AIRE), que causa o tipo 1, e certos subtipos de Antígeno Leucocitário Humano (HLA), que são importantes no desenvolvimento de tipos 2-4.

O gene AIRE é fundamental na tolerância imunológica. Esta proteína nuclear, induz nas células epiteliais tímicas medulares a expressão, no timo, de vários genes específicos, expressos somente em órgãos periféricos, ou seja, permite a apresentação de antígenos próprios periféricos sem a necessidade deste antígeno viajar até o timo. A expressão dependente do AIRE no timo torna muitos peptídeos específicos a tecidos disponíveis para apresentação a células T em desenvolvimento, facilitando a eliminação (seleção negativa) destas células. Porém, uma mutação nesse gene, resulta em uma proteína AIRE defeituosa que perde a capacidade de manter a autotolerância.

Já o HLA (MHC - complexo de histocompatibilidade) tem como função codificar moléculas proteicas na superfície das células especializadas na apresentação de peptídeos antigênicos ao receptor nas células T, conforme demonstrado na Figura 1.

Figura 1 - Ilustração do complexo de histocompatibilidade



Fonte: adaptado de Abul K. Abbas, 2015.

ESTÍMULOS EXTERNOS

Alguns estímulos externos, como infecções virais e fatores dietéticos, servem de gatilho para o surgimento de doenças imunológicas. Seus principais aspectos patológicos podem não estar envolvidos em uma ação direta do agente agressor, mas sim com uma perda da autotolerância. Assim, há a possibilidade de uma reação de hipersensibilidade com a resposta imune exacerbada e não modulada, promovendo dano tecidual. Outras opções seriam a mimetização de antígenos próprios, a indução de proliferação de células autorreativas ou por aumento de MHC nas células infectadas, cujas ações desencadeiam processos autoimunes. O envolvimento de autoanticorpos contra os tecidos endócrinos implica que esta seja uma reação de autoimunidade, e com isso a indução de inflamação, infiltração linfocitária e destruição parcial ou completa

da glândula. Mais de uma glândula endócrina está envolvida no processo, apesar das manifestações clínicas nem sempre acontecerem simultaneamente, sugerindo uma mesma resposta autoimune direcionada para seu epitélio e tipo celular. Entretanto, tanto as reações de autoimunidade como as disfunções do sistema imunológico podem lesar tecidos não endócrinos e promover falha sistemática, como por exemplo a ocorrência de lesões do tecido cardíaco, pulmonar, renal, oftálmico e vasculares, como os que podem acontecer na artrite reumatóide, por exemplo.

FISIOPATOLOGIA

Previamente, a síndrome era descrita com quatro padrões de insuficiência autoimune, que manifestam diferentes anormalidades autoimunes. Atualmente, para fins de simplificar o entendimento da doença, a SPA tem sido classificada de acordo com o período de vida em que a manifestação dos sintomas surge e quais glândulas endócrinas são afetadas.

SPA TIPO 1

Herança monogenética.

Herdada com padrão autossômico recessivo e resulta de mutações no gene *AIRE*, tendo locus genético mapeado no braço longo do cromossomo 21 (21q22.3).

Forma juvenil.

Ele é definido pela presença de pelo menos duas das três manifestações seguintes:

- Candidíase mucocutânea crônica
- Hipoparatiroidismo
- Insuficiência adrenal (doença de Addison)

As manifestações clínicas costumam seguir uma sequência específica durante a infância. A candidíase, em geral, é a primeira manifestação a surgir, e ocorre em pacientes com idade inferior a 5 anos. A seguir, ocorre o hipoparatiroidismo, em crianças com idade abaixo de 10 anos. Por fim, a insuficiência adrenal, que acontece em menores de 15 anos. Entretanto, novas manifestações podem surgir em qualquer idade e o acompanhamento a longo prazo é importante.

Existem ainda as formas incompletas/parciais, que normalmente são subdiagnosticadas, prejudicando o tratamento precoce. Estima-se que aproximadamente 15% dos pacientes com adrenalite autoimune sejam portadores da SPA, que assim, sugere a existência de um número elevado de casos não detectados. Outras disfunções endócrinas e não endócrinas, como síndromes de má absorção, hepatite necrosante ou candidíase mucocutânea associada à carcinomatose podem surgir ao longo dos anos. Como exemplo, temos a Diabetes Mellitus do tipo 1 (DM1), que é uma doença autoimune, que provoca destruição das células beta pancreáticas ocasionada por uma falha no gene regulador autoimune AIRE. O mecanismo ocorre quando o timo, que apresenta aos timócitos a insulina (proteína pancreática reguladora de glicose no sangue), expõe um timócito que ataca as próprias proteínas. Esse timócito autorreativo normalmente é eliminado durante a seleção negativa e não sai para a periferia. De outro modo, se esse timócito autorreativo escapar para a periferia, poderá atacar as células beta do pâncreas (porção endócrina) que produzem a insulina, diminuindo sua produção até que a pessoa adquira um quadro clínico de DM1. Além disso, quando há a falha do gene AIRE, o sistema imune fica comprometido e suscetível a outras patologias como a artrite reumatoide, o lúpus eritematoso sistêmico, o hipogonadismo, a tireopatia autoimune, entre outras.

Pacientes com DM1, que manifestam crises hipoglicêmicas de repetição aparentemente inexplicáveis, podem decorrer do desenvolvimento de outra patologia, como da doença de Addison, e mais raro em associação com hipotireoidismo ou doença celíaca.

SPA TIPO 2

Herança poligenética.

Autossômica dominante, com penetrância incompleta.

Normalmente ocorre em adultos, com maior prevalência dos 20 aos 60 anos e no sexo feminino.

Comumente afeta as glândulas adrenais, tireóide e pâncreas, sendo a SPA tipo 2 definida pela ocorrência de duas ou mais das seguintes patologias:

- Insuficiência adrenal primária (doença de Addison)
- Tireoidite autoimune
- Doença de Graves
- Diabetes mellitus tipo 1
- Hipogonadismo primário
- Miastenia Gravis
- Doença celíaca

Observa-se em menor frequência para expressão clínica de alopecia, anemia perniciosa, serosite e vitiligo. Por ser uma doença de suscetibilidade genética, é necessário algum gatilho para iniciar o processo autoimune, e assim provocar destruição de tecidos e órgãos, levando a uma fase prolongada de perda celular. A suscetibilidade é provavelmente determinada por múltiplos genes que interagem com fatores ambientais.

Como já citado anteriormente, a SPA ainda é dividida por alguns autores em tipo 2 (síndrome de Schmidt), definida pela presença de doença de Addison (na ausência de hipoparatiroidismo e de candidíase mucocutânea crônica) associada com DM1 e/ou autoimunidade tireoidiana, além da existência da SPA do tipo 3 (coexistência de disfunção tireoidiana autoimune e outra patologia autoimune, exceto doença de Addison ou DM1) e da SPA do tipo 4 (presença de duas ou mais outras desordens autoimunes órgão-específicas, como gastrite autoimune).

Atualmente, esses subtipos são englobados em um mesmo grupo, no SPA tipo 2. A adoção dessa antiga subdivisão não apresentava grande benefício clínico, por não proporcionar informação referente à compreensão da patogênese ou à prevenção de uma futura insuficiência endócrina pelos pacientes ou seus familiares, além de não os diferenciar dos distúrbios autoimunes em geral.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As características clínicas dos pacientes com SPA apresentam-se com a soma das deficiências endócrinas individuais e das doenças não endócrinas associadas. As anormalidades hormonais nem sempre surgem ao mesmo tempo e podem levar até anos para se manifestar.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de SPA é baseado em uma correlação de parâmetros clínicos, sorológicos e histológicos e deve ser investigado em pacientes com doenças autoimunes prévias ou com história familiar

da síndrome. A anamnese e o exame físico são essenciais para identificação de sinais e sintomas de doenças autoimunes adicionais e para guiar a solicitação de exames complementares. A avaliação das concentrações hormonais e de autoanticorpos contra o tecido glandular afetado pode ser útil para diferenciar disfunção poliglandular autoimune de outras causas.

Os sintomas da deficiência poliglandular depende de qual grupo de glândulas endócrinas apresenta um funcionamento deficiente. O exame deve ser bem criterioso na busca de características de todas as possíveis manifestações por falha hormonal. Questionar história familiar de doenças autoimunes, bem como sua própria história clínica são de extrema importância. Alguns exemplos de patologias endócrinas autoimunes e sua investigação são descritas a seguir:

DM1

Clínico: hiperglicemias, hipoglicemias de repetição (quando associado a doença de Addison), emagrecimento, polidipsia, polifagia, fadiga.

Sorológico: antigitamato descarboxilase 65 (anti-GAD), antitirosina fosfatase (anti-IA-2), anti-insulina, antitransportador de zinco e anticorpos anti-ilhota (ICA).

DOENÇA DE ADDISON

Clínico: hiperpigmentação cutânea, hipotensão, fadiga generalizada, anorexia, dor abdominal, vômitos, diarreia e perda ponderal.

Sorológico: hiponatremia, hipercalemia, acidose, hipercalcemia, hipoglicemia, anemia normocítica, linfocitose e eosinofilia, presença de anticorpos anticélulas do córtex suprarenal e/ou anti-21-OH.

GASTRITE AUTOIMUNE

Clínico: dor epigástrica, náusea, vômitos, pirose.

Sorológico: anticorpos anticélulas parietais, antifator intrínseco, hemograma, doseamento de vitamina B12, cinética do ferro (ferro sérico/ferritina/saturação da transferrina/capacidade total de fixação do ferro) e gastrina.

CANDIDÍASE MUCOCUTÂNEA CRÔNICA

Clínico: infecções no couro cabeludo, vagina, pele (lesões crostosas, pustulosas, eritematosas e hiperqueratóticas), mucosa gastrointestinal e unhas (quebradiças, descoloradas e espessadas).

Histológico: exame de lâmina dos raspados com coloração por hidróxido de potássio.

DISFUNÇÃO TIROIDEIA AUTOIMUNE

Clínico: sintomas de hipertireoidismo ou hipotireoidismo.

Sorológico: anticorpos antiperoxidase tiroideia (anti-TPO), antitireoglobulina (anti-TG) e antireceptor-TSH (TRAB).

As patologias, como já foi citado, vão se manifestando gradualmente, muitas vezes de forma concomitante. Dessa forma, por exemplo, em pacientes com hipotireoidismo e anemia associados, deve avaliar-se a possibilidade desta última ser decorrente da própria patologia de base, neste caso a disfunção tireoidiana, ou de alterações consequentes a outras doenças autoimunes, como o déficit de vitamina B12 na anemia perniciosa ou de ácido fólico e/ou ferro na doença celíaca ou gastrite autoimune, entre outras.

TRATAMENTO

Embora não haja cura para essa patologia, pode ser feita a reposição do hormônio ausente ou deficiente, da mesma forma como se os distúrbios fossem diagnosticados isoladamente. Assim, exemplificando, um indivíduo com hipoatividade adrenal deve ser tratado com corticóide, bem como um paciente com DM1 com insulina. Contudo, vale destacar que o tratamento de deficiências múltiplas pode ser mais melindroso que o tratamento de uma deficiência endócrina isolada. Deve ser feita uma busca de possíveis disfunções sistemáticas que sofram influência hormonal. Como um caso de hipotireoidismo, cujo tratamento deve ser feito com reposição hormonal tireoidiana, porém pode precipitar uma crise adrenal em pacientes com insuficiência adrenal ainda não diagnosticada. Portanto, pela frequência e pelo impacto que as patologias autoimunes concomitantes podem exercer sobre a qualidade de vida dos doentes, justifica-se a realização de rastreio seriado para a SPA por toda a vida, visto que podem se passar décadas antes do aparecimento de todas as manifestações. Idealmente, o tratamento deveria ser iniciado antes da disfunção endócrina se instalar, no momento da detecção da presença dos autoanticorpos. Neste sentido, vem se realizando pesquisas com medicamentos imunossupressores ou agentes biológicos nos últimos anos na tentativa de interromper o processo autoimune precocemente.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

GARDNER, D. G; SHOBACK, D. **Endocrinologia Básica e Clínica de Greenspan**. 9.ed. New York: Editora McGraw-Hill (Lange), 2012.

VILAR L; KATE, C ; NAVES, L. A. ; FREITAS, M. C. ; FLESERIU, M. . **Endocrinologia Clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v. 1. 1068p, 2016.

SILVEIRO, Sandra Pinho; SATLER, Fabíola. **Rotinas em Endocrinologia**. 1. ed. Artmed, 2015.

KAHALY, G. (2009). Polyglandular autoimmune syndromes. **European Journal of Endocrinology**, 161(1), 11-20. Retrieved Aug 13, 2020.

HUSEBYE ES, ANDERSON MS, KAMPE O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. **N Engl J Med**. 378 (12): 1132-1141. doi: 10.1056 / NEJMra171330, 2018

SHLOMO MELMED, RICHARD J. AUCHUS, ALLISON B. GOLDFINE, RONALD J. KOENIG, CLIFFORD J. ROSEN. **Williams Textbook of Endocrinology**, Elsevier - Health Sciences Division. 14. a edição; cap 43: 1658-1671. 2020.



10

*Nathália Zibett Maestri
Camila Furtado Hood
Quelen Iane Garlet*

VASCULITES

INTRODUÇÃO

As vasculites são um grupo heterogêneo de distúrbios, sistêmicos ou não, que se caracterizam por inflamação dentro ou ao redor da parede dos vasos sanguíneos, predispondo à obstrução, ruptura ou trombo; e leva ao prejuízo do fluxo sanguíneo dos tecidos vizinhos. As diferentes formas de expressão desse grupo de patologias acarretam diferentes sintomatologias, dependendo do local que atingem e da gravidade com que se apresentam. Se diferenciam pelo tamanho do vaso acometido, podendo atingir vasos de qualquer tamanho, localização ou tipo. Nesse capítulo serão abordadas apenas as vasculites primárias.

FISIOPATOLOGIA

A causa das reações inflamatórias presentes nas síndromes vasculíticas não é bem conhecida, acredita-se que estejam ligadas a mecanismos imunológicos. Tem-se proposto que indivíduos geneticamente predispostos (subtipos de HLA) iriam ser expostos a fatores ambientais não identificados acarretando uma alteração na tolerância imunológica – fenômenos de hipersensibilidade.

Uma correlação entre a classificação de *Gell & Coombs* para as reações de hipersensibilidade pode ser traçada em relação às vasculites:

- Tipo I: Hipersensibilidade Imediata: depende da IgE e da degranulação dos mastócitos, levando a liberação de mediadores inflamatórios de ação rápida (histamina, bradicinina, leucotrienos) e fatores quimiotáticos para eosinófilos. Síndrome de Churg-Strauss.

- Tipo II: Hipersensibilidade mediada por Anticorpos: são produzidos autoanticorpos contra antígeno fixos presentes em células e tecidos, como neutrófilos e células endoteliais, levando a eventos pró-inflamatórios. Quando os neutrófilos são estimulados por citocinas pró-inflamatórias, como o TNF-alfa e IL-1, algumas enzimas que estavam restritas no interior dos grânulos citoplasmáticos são translocadas à membrana celular e têm suas porções antigênicas expostas para o meio extracelular, permitindo interação com o anticorpo anticitoplasmático de neutrófilo (ANCA). Os anticorpos ANCA – estão relacionados à Granulomatose de Wegener, Poliangeíte Microscópica e síndrome de Churg-Strauss. Anticorpos antiproteinase 3 e antimieloperoxidase aumentam a especificidade da pesquisa de ANCA nas vasculites, uma vez que outros antígenos intracelulares podem dar resultado falso-positivo na pesquisa de ANCA por imunofluorescência (*"Kelley's Textbook of Rheumatology"*).
- Tipo III: Hipersensibilidade mediada por imunocomplexos: a interação de autoanticorpos contra antígenos circulantes e sua posterior deposição tecidual de complexos antígeno-anticorpo leva à ativação da cascata do complemento. Vasculite Crioglobulinêmica, Vasculites por Hipersensibilidade a Drogas, Púrpura de Henoch-Schölein e Poliarterite Nodosa Clássica são exemplos desse tipo.
- Tipo IV: Hipersensibilidade Tardia: Mediada por linfócitos T e suas propriedades imunorreguladoras e citotóxicas, principalmente na camada adventícia dos vasos, foi aplicada na Arterite Temporal, Arterite de Takayasu, bem como nas outras vasculites granulomatosas (Wegener e Churg-Strauss).

CLASSIFICAÇÃO

As vasculites são classificadas de acordo com o tamanho do vaso acometido: Vasculites de vasos de pequeno, médio e grande calibre. Usa-se para isso a classificação da "Chapel Hill Consensus Conference".

- Pequenos vasos: Granulomatose de Wegener (granulomatose com poliangeíte); Granulomatose de Wegener (granulomatose com poliangeíte); Síndrome de Churg-Strauss (granulomatose eosinofílica com poliangeíte); Poliangeíte microscópica; Púrpura de Henoch-Schölein (vasculite por IgA); Vasculite crioglobulinêmica; Vasculite cutânea leucocitoclástica.
- Médios vasos: Poliarterite nodosa; Doença de Kawasaki.
- Grandes vasos: Arterite de células gigantes; Arterite de Takayasu.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das vasculites é baseado em uma correlação de parâmetros clínicos, sorológicos, histológicos e angiográficos.

PARÂMETROS CLÍNICOS

Há muitas características típicas de cada síndrome, embora nenhuma exclusiva. O paciente deve ser examinado de modo a tentar definir a síndrome específica, uma vez que as diversas condições requerem condutas diferentes. Também deve ser avaliada a extensão e a gravidade do acometimento orgânico.

SOROLÓGICOS

Podem ser realizados, uma vez que certos achados favorecem diagnósticos específicos, como a pesquisa de ANCA em granulomatoses.

HISTOLÓGICO

Deve sempre ser tentada antes do paciente ser submetido a um tratamento que muitas vezes é longo e que pode apresentar efeitos colaterais graves. Nenhum achado histológico é patognomônico de qualquer síndrome vasculítica específica, mas alguns achados são muito sugestivos, como a presença de eosinófilos perivasculares em Síndrome de Churg-Strauss.

ANGIOGRAFIA

Podemos usar esse recurso quando o quadro clínico e laboratorial não indica um local a ser biopsiado; o risco da biópsia supera o da angiografia; acometimento de artérias de grande e médio calibre em locais que manifestam riqueza de achados à angiografia.

VASCULITES DE ARTÉRIAS DE PEQUENO CALIBRE

VASCULITE CUTÂNEA LEUCOCITOCLÁSTICA (HIPERSENSIBILIDADE)

É a causa mais comum de vasculite acometendo a pele; igual em ambos os sexos; a maioria das causas não pode ser identificada.

Ocorre depósito de imunocomplexos na derme que ocasiona essa inflamação dos pequenos vasos. É caracterizada por um rash maculopapular que migram a cada 3 a 4 dias e não são pruriginosas, ao invés disso, uma sensação de queimação e dor é percebida. É abrupto; geralmente acomete indivíduos maiores de 16 anos; tem muita relação com o uso de medicações, como cefalosporinas, penicilina e halupurinol. Na maioria das vezes é autolimitada, mas algumas vezes é necessário uso de alguma medicação como corticoide, para melhora dos sintomas. Sintomas sistêmicos muitas vezes estão presentes: febre baixa, mal-estar, mialgia e artralgia.

PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖLEIN (VASCULITE POR IGA)

É muito comum em crianças, especialmente nos meninos. Ocorre inflamação de vasos de pequeno calibre, que aumentam a permeabilidade vascular causando a púrpura. A permeabilidade vascular que predispõe o extravasamento é em decorrência dos depósitos de IgA na parede dos vasos.

A etiologia é desconhecida, embora muitos dos casos estejam relacionados a uma infecção de via aérea superior. Apresenta-se por meio de uma tríade clássica: púrpura palpável, dor abdominal e artrite; pode ocorrer leucocitose leve e os fatores de coagulação sanguíneos estão normais. Possui um curso autolimitado de 4 a 6 semanas. A persistência por mais de um mês está relacionada com maior número de recidivas e sequelas renais; não acarreta queda do complemento. Quem tem acometimento renal durante a infância e hematúria durante a púrpura, tem chance de fazer nefropatia por IgA (doença de Berger).

Critérios diagnósticos pelo *American College of Rheumatology* (2 ou mais): púrpura palpável, idade menor que 20 anos, dor abdominal, biópsia demonstrando granulócitos na parede de pequenas artérias e/ou vênulas. O tratamento é sintomático, a não ser que tenha indícios de vasculite abdominal, articular e renal; onde devem ser usados corticoides.

VASCULITE CRIOGLOBULINÊMICA

Crioglobulinas são imunoglobulinas que se precipitam no frio e dissolvem no calor. Quase que a totalidade dos casos está relacionada a infecção pelo vírus da hepatite C, que podem evoluir para Glomerulonefrite membranoproliferativa.

Ocorre ataques recorrente de púrpura palpável, sendo as úlceras dolorosas as lesões mais comuns. Pode ocorrer artralgia, linfadenopatias e neuropatia periférica. Geralmente acomete os QUIRODÁCTILOS e PODODÁCTILOS com rápida evolução, sendo necessária vasodilatação endovenosa. O fator reumatoide é positivo e ocorre consumo do complemento – C3 e C4 baixos.

GRANULOMATOSE DE WEGENER (GRANULOMATOSE COM POLIANGÉITE)

É uma doença sistêmica polimorfa de etiologia desconhecida, caracteriza-se por inflamação granulomatosa, necrose tecidual e graus variáveis de vasculite. Pode atingir vasos de pequeno e médio calibre, sendo predominante em pequenos vasos. Ainda que tenha um padrão característico de envolvimento dos órgãos, qualquer órgão pode estar envolvido. É mais comum em brancos entre 30 a 50 anos e não possui preferência por sexo. Causa a síndrome pulmão-rim, onde ocorre uma combinação de hemorragia pulmonar difusa e Glomerulonefrite como manifestação de uma doença multissistêmica autoimune. Ocorre quadro de via aérea alta, pulmonar e renal:

- Trato respiratório superior: sinusite/rinite, estomatite/faringite, laringite, otite média/mastoidite. Podem ocorrer obstrução nasal, ulcerações em palato e septo, não raro evoluindo com perfurações, podendo, até mesmo, levar ao “nariz em sela”

- Pulmão: infiltrado, hemoptise, nódulos, cavitações, pleurite. As manifestações pulmonares nem sempre sintomáticas, devido a sua principal apresentação ser nódulos bilaterais, múltiplos, cavitados, em região periférica.
- Rins: Glomerulonefrite focal e segmentar necrosante, crescentes, Glomerulonefrite rapidamente progressiva, uremia.

Podem ocorrer, ainda, sintomas constitucionais como mialgia e poliartralgia; traqueobronquite, estenose de traqueia; episclerite, pseudotumor orbitário; lesões purpúricas/papulosas, úlceras e nódulos subcutâneos; mononeurite múltipla.

Critérios diagnósticos (2 ou mais):

- Inflamação oral ou inflamação nasal;
- Rx de tórax com nódulo, infiltrado ou cavidades;
- Sedimento urinário anormal;
- Inflamação granulomatosa em algum lugar por biópsia.

Diante da tríade clássica de acometimento dos pulmões, rins e vias aéreas superiores a dosagem do autoanticorpo ANCA, principalmente o c-ANCA, possui uma sensibilidade de 97%. No entanto, a ausência de ANCA positivo em paciente oligossintomáticos não descarta o diagnóstico. A confirmação de um ANCA positivo dá-se por meio da dosagem dos anticorpos antiproteinase 3 (no caso de c-ANCA) e antimieloperoxidase (no caso de p-ANCA).

SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS (GRANULOMATOSE EOSINOFÍLICA COM POLIANGEÍTE)

Síndrome de granulomatose alérgica e angeíte caracterizada por vasculite pulmonar e sistêmica de pequenos vasos associada

ao ANCA (p-ANCA), granulomas extravasculares e hipereosinofilia que ocorre em indivíduos com asma e rinite alérgica. Sendo comum em pacientes que tem asma grave de início tardio. Acomete mais homens e tem um pico de incidência entre os 30-40 anos.

Nódulos pulmonares, infiltrados pulmonares, lesões de pele, úlcera, neuropatia periférica surgem em decorrência das crises asmáticas. Ocorre, então, melhora/remissão da asma, abrindo, assim, o quadro da vasculite. O acometimento cardíaco que leva a uma miocardite é pouco comum, porém constitui a principal causa de óbito.

Critérios diagnósticos (Pelo menos 4): asma, eosinofilia, mono ou polineuropatia, infiltrados pulmonares que mudam de lugar, anormalidade dos seios paranasais, eosinófilos extravasculares à biópsia.

Apresentação clínica em 3 fases distintas:

- Pródromo: alérgicas: pode começar como rinite, asma, pólipos e o diagnóstico de vasculite acontecer muitos anos depois.
- Eosinofílica: Pode ser por eosinofilia importante, pneumonia eosinofílica crônica e gastroenterite.
- Vasculite sistêmica: após anos de remissão e recorrência da doença eosinofílica infiltrativa.

POLIANGEÍTE MICROSCÓPICA (PAM)

É uma doença de etiologia desconhecida, mas de mecanismo autoimune. Tem uma maior prevalência em homens de 40 a 60 anos, com igual frequência todas as raças. É uma vasculite necrosante pauci-imune associada ao ANCA. Inicialmente era considerada um subtipo de Poliarterite Nodosa (PAN); se diferenciou devido a PAN não costumar envolver arteríolas, capilares e vênulas, não causando glomerulonefrite nem capilarite pulmonar. Aqui ocorre inflamação dentro da artéria. Apresenta-se como Glomerulonefrite

rapidamente progressiva. O envolvimento pulmonar é variável, ocorrendo desde hemorragia pulmonar maciça à infiltrado não específico. Ainda há envolvimento importante da pele, levando a púrpuras, livedo e úlceras (que são comuns). O comprometimento do sistema nervoso periférico é menos frequente que na poliarterite nodosa.

VASCULITE DAS ARTÉRIAS DE MÉDIO CALIBRE

POLIARTERITE NODOS

É uma inflamação necrotizante não associada ao ANCA, onde não ocorre Glomerulonefrite. Cerca de 30% dos indivíduos com PAN clássica apresentam sorologia para HBsAg positiva associada a sinais de replicação viral como HBeAg e DNA viral positivos. As lesões inflamatórias geralmente são focais e podem ser intercaladas com áreas de mucosa normal.

Manifestações clínicas: sintomas constitucionais, como mialgia, artralgia, febre e perda ponderal; acometimento frequente do sistema nervoso periférico que se apresenta por meio de uma mononeurite múltipla ou polineuropatia; lesões cutâneas, como livedo reticular, úlceras, púrpuras, nódulos subcutâneos e necrose digital; vasculite renal acometendo as artérias intelobares resultando em infartos renais e hipertensão renovascular; vasculite mesentérica que cursa com dor abdominal principalmente mesogástrica e pós-prandial; dor testicular (orquite); vasculite coronariana que promove infarto agudo do miocárdio.

As artérias pulmonares não são acometidas na PAN clássica, embora as artérias brônquicas possam ser afetadas.

Critérios diagnósticos (pelo menos 3) – segundo *American College of Rheumatology*:

- Perda de peso de mais de 4kg
- Livedo reticular
- Dor ou hipersensibilidade testicular
- Mialgia e fraqueza (exceto cintura escapular e pélvica)
- Mono ou polineuropatia
- Hipertensão arterial diastólica > 90 mmHg de início recente
- Ureia >80 mg/dl ou Creatinina >1,5 mg/dl
- Presença de marcadores sorológicos de infecção ativa pelo vírus B
- Aneurismas ou oclusões de artérias viscerais à arteriografia
- Biópsia de artéria contendo neutrófilos

DOENÇA DE KAWASAKI

Acomete principalmente crianças entre 1-5 anos, geralmente meninos e de etnia asiática. Sua etiologia é desconhecida, mas suspeita-se que possa estar relacionada a agentes infecciosos em crianças predispostas imunologicamente. Afeta principalmente as artérias coronárias, constituindo a principal causa de cardiopatia adquirida na infância em países desenvolvidos e pode levar a infarto agudo do miocárdio e morte súbita.

Manifestações clínicas: febre \geq 5 dias com padrão remitente (principal sinal da doença e é critério obrigatório para o diagnóstico); congestão ocular bilateral que aparece entre 2 a 4 dias do início da febre e é caracterizada por uma hiperemia não exsudativa, franca

uveíte anterior pode acompanhar o quadro; alteração nos lábios e cavidade oral onde a língua encontra-se hiperemiada e com proeminência de suas papilas (“língua em framboesa”); exantema polimorfo; alteração em extremidades, principalmente eritema palmo-plantar; linfadenopatia cervical aguda não supurativa, geralmente firme e doloroso, podendo cursar com torcicolo e rigidez de nuca.

Critérios diagnósticos: febre nos últimos 5 dias sem explicação e pelo menos 4 dos critérios:

- Congestão ocular bilateral não supurativa
- Alterações em lábios e cavidade oral
- Exantema polimorfo
- Alteração nas extremidades
- Linfadenopatia cervical aguda não supurativa

VASCULITE DAS ARTÉRIAS DE GRANDE CALIBRE

ARTERITE DE CÉLULAS GIGANTES (ARTERITE TEMPORAL)

É a vasculite sistêmica primária mais comum em adultos. Predomínio em mulheres brancas entre 60-75 anos, sendo incomum ser encontrada antes dos 40 anos. A etiologia e patogenia são desconhecidas, mas parece que o processo inflamatório está relacionado a um antígeno não identificado na camada adventícia das artérias. Observa-se a relação com o HLA-DR4.

Está associada à polimialgia reumática – doença autoimune de idosos (>60 anos) onde ocorre rigidez de cintura escapular e pélvica.

Manifestações clínicas: sintomas constitucionais; cefaleia (principal sintoma); anormalidade na artéria temporal, ocorrendo sensibilidade a palpação do escalpo e pulsação diminuída; claudicação de mandíbula; polimialgia reumática; distúrbios visuais que podem evoluir para amaurose; acometimento do arco aórtico levando a claudicação dos MMSS. Leva a oclusão luminal e isquemia tecidual ou aneurisma de aorta.

Normalmente os sintomas são de início insidioso, frequentemente evoluindo entre semanas e meses até que se estabeleça o diagnóstico. O VHS encontra-se aumentado (>50 mm/h) e pode ser usado como marcador da atividade da doença. A biópsia de artéria temporal é o padrão-ouro para o diagnóstico, onde é percebido um infiltrado linfocítico com granulomas contendo células gigantes multinucleadas.

ARTERITE DE TAKAYASU

É uma vasculite granulomatosa que acomete a aorta, seus ramos principais e as artérias pulmonares. Acomete mulheres mais novas (<40 anos). No exame físico pode haver ausência de pulsos, sopros na subclávia e diferença de pressão de mais de 10mmHg de um braço para outro.

Manifestações clínicas: sintomas constitucionais; envolvimento subclávio levando a claudicação dos membros superiores; envolvimento carotídeo causando a tonturas, síncope e sopros carotídeo; envolvimento aórtico levando a insuficiência aórtica; envolvimento da artéria renal ocasionando hipertensão renovascular; envolvimento ileofemoral que gera claudicação de MMII; miocardite; episclerite e retinopatia.

Diagnóstico: a angiografia é o principal procedimento diagnóstico e deve englobar toda a aorta. Os vasos mais acometidos são

os ramos proximais da aorta, principalmente a artéria subclávia, que está acometida em mais de 90% dos casos. Critérios clínicos podem ser utilizados para o diagnóstico, devendo estar presente pelo menos 3: idade de início inferior a 40 anos; claudicação de extremidades; diminuição de pulso de pelo menos uma das artérias braquiais; diferença de pressão de mais de 10mmHg de um braço para outro; sopro em artéria subclávia ou aorta abdominal; estreitamento ou oclusão da aorta, de seus ramos primários ou de ramos proximais dos membros à arteriografia.

Manifestações clínicas: úlceras orais aftosas recorrentes, úlceras genitais recidivantes, foliculite e uveíte anterior com hipópio. Pode haver comprometimento do sistema nervoso central, ocorrendo síndrome piramidal, ataxia cerebelar, meningite asséptica, trombose dos seios durais, entre outros quadros. Dos pacientes com quadro neurológico, a maioria evolui com comprometimento do tronco cerebral "síndrome de neuro-Behcet". É comum acontecer tromboflebitides superficiais, síndrome da veia cava superior e aneurismas da artéria pulmonar. São marcadas por remissão e exacerbação dos sintomas.

O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos: úlceras orais aftosas (critério obrigatório) associado a 2 ou mais critérios:

- úlceras genitais aftosas;
- lesões oculares;
- lesões cutâneas (pseudofoliculite, lesões acneicas, eritema nodoso);
- patergia (papula eritematosa ≥ 2 mm no local de introdução de uma agulha, com leitura em 48h).

Doença de Behcet: é uma vasculite que envolve vasos de todos os calibres, possui distribuição heterogênea no mundo, sendo incomum nas Américas. Acomete igualmente ambos os sexos e tem início por volta dos 25-35 anos. O sexo masculino e pessoas mais jovens

costumam ter manifestações mais graves. A patogenia não está bem estabelecida, mas parece ter relação com a presença de HLA-B51.

CONSEQUÊNCIAS

É comum em todas as vasculites sistêmicas a ocorrência de sintomas constitucionais como: febre, fadiga, mal-estar e perda ponderal. Tais sintomas são em decorrência da liberação de mediadores inflamatórios, como citocinas e proteases plasmáticas, que levam a alteração de provas laboratoriais, como VHS alto, PCR elevado, leucocitose neutrofílica, trombocitopenia e anemia.

As alterações estruturais nos vasos inflamados acarretam prejuízo à integridade da parede vascular levando a ocorrência de aneurismas, estreitamento da luz dos vasos com isquemia dos tecidos por eles supridos, trombose em decorrência da injúria endotelial e leva a eventos oclusivos.

REFERÊNCIAS

Abbas, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv.. **Imunologia celular e molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

Barros MT, Barros RT. **Vasculites: classificação, patogênese e tratamento**. Rev. bras. alerg.imunopatol.1998;21(4):128-138.

Brandt HRC, Arnone M, Valente NYS, Criado PR, Sotto MN. **Vasculite cutânea de pequenos vasos: subtipos e tratamento - Parte II**. An Bras Dermatol. 2007;82(6):499-511.

SOUZA, Alexandre Wagner Silva de *et al*. **Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the induction therapy of ANCA-associated vasculitis**. Rev. Bras. Reumatol., São Paulo , v. 57, supl. 2, p. s484-s496, 2017.

C.M. Barteis, A.J. Bridges. **Rheumatoid vasculitis: vanishing menace or target for new treatments.** *Curr Rheumatol Rep* (2010). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2950222/pdf/nihms-230357.pdf> [acessado em 3 de março de 2019].

Silva de Souza AW. **Autoantibodies in systemic vasculitis.** *Front Immunol.* 2015;6:184.

Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, *et al.* **2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides.** *Arthritis Rheum.* 2013;65:1-11.



11

*Gabrielle Bortolon
Rafaela Kirsch Verza
Larissa Hallal Ribas*

BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA

INTRODUÇÃO

A Bronquiolite Viral Aguda (BVA) é definida por uma inflamação em Bronquíolos Terminais, causada principalmente pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR), acometendo crianças até os 2 anos de idade. A infecção viral desencadeia um processo inflamatório em células epiteliais ciliadas das vias aéreas de pequeno calibre, ocasionando necrose epitelial, espessamento de mucosa e aumento de secreções, obstruindo a passagem do ar e prejudicando as trocas gasosas alveolares. Caracteriza-se por síndrome clínica autolimitada, com pródromos catarrais envolvendo tosse, coriza, febre, em evolução progressiva para taquipneia, esforço ventilatório, respiração ruidosa e sibilância. Classicamente, a BVA é classificada como o primeiro episódio de sibilância da infância, em lactentes. Consiste em um dos principais fatores de alto índice de internações hospitalares durante o inverno, pelo padrão sazonal da doença.

EPIDEMIOLOGIA

A BVA geralmente ocorre em epidemias nos meses de outono e inverno, e menos frequentemente na primavera. Afeta majoritariamente os lactentes, portanto, crianças até dois anos de idade, sendo que o pico de incidência entre o segundo e o sexto mês de vida. Trata-se de uma doença autolimitada, em que a duração depende de fatores, como a idade do paciente, o agente etiológico e, a pré-existência de comorbidades. A apresentação mais grave da doença e a sua maior taxa de morbidade ocorre especialmente em prematuros com menos de 32 semanas de idade gestacional ao nascer. Nesses, a taxa de internação hospitalar é de 13,4%, decrescendo com o aumento da idade gestacional, conforme dados da Sociedade Brasileira de Pediatria (2017).

As hospitalizações por BVA ocorrem mais frequentemente em meninos e em pacientes provenientes da área urbana. A mortalidade é baixa em crianças imunocompetentes. Todavia, em lactentes que possuem fatores de riscos e doenças de base, como cardiopatias congênitas, broncodisplasia e imunodeficiências, a taxa de mortalidade pode chegar a mais de 30% (*dado retirado da Revista de Associação Médica Brasileira, 2007*).

ETIOLOGIA

A doença consiste em infecção viral, em cerca da metade dos casos causada pelo VSR, altamente contagioso. Virtualmente, todos os lactentes serão expostos ao VSR até o final do segundo ano de vida, por ser um agente altamente contagioso. Em ordem decrescente, encontra-se Parainfluenza, Adenovírus, Rinovírus, Influenza, Enterovírus, Vírus Herpes Simples. Estudos revelam associação do Adenovírus com apresentações graves e crônicas da doença, como Bronquiolite Obliterante.

FATORES DE RISCO

- Prematuridade: em razão do pequeno calibre das vias aéreas, o qual comparado com o calibre de crianças a termo é ainda menor; baixo peso ao nascimento; imunidade adaptativa ainda não desenvolvida; deficiência de surfactante. Em média, 30% dos lactentes internados são prematuros.
- Tabagismo passivo: os lactentes constituem uma população vulnerável à poluição tabágica, pois além de restrições anatômicas e imunológicas, essa faixa etária permanece

por longos períodos em domicílios fechados, aumentando o tempo de exposição à fumaça proveniente do fumo, potencializando os malefícios.

- Ausência de aleitamento materno: especialmente se exclusivo até os 6 meses de idade, o aleitamento materno é fator de proteção contra Infecções de Vias Aéreas Superiores e Inferiores. Por meio do leite materno, o lactente recebe de forma passiva grande quantidade de anticorpos específicos.
- Doenças crônicas pulmonares: crianças com displasias pulmonares, quando comparados a lactentes hígidos, possuem cerca de sete vezes mais chances de contraírem BVA.
- Doença cardíaca congênita: em lactentes com doenças cardíacas congênitas a severidade da BVA é maior, aumentando tempo de internação.
- Sexo: pacientes do sexo masculino são mais propensos a bronquiolites.
- Genética: acredita-se que mudanças no gene do receptor TLR4, encontrado em células T, e no receptor CX3CR1, presentes em leucócitos, estejam associados a diferentes apresentações clínicas da doença, sendo os indivíduos que a apresentam estão mais propensos a obterem bronquiolites avançadas e de riscos maiores. Também pacientes com Síndromes Genéticas, como Síndrome de Down, têm risco elevado para BVA.
- Condições socioeconômicas: mãe jovem, pacientes expostos a aglomerados (creches, moradias pequenas).

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da Bronquiolite consiste em inflamação epitelial em Bronquíolos Terminais. O principal vírus associado aos quadros de BVA é o VSR, um RNA- vírus envelopado da família Paramyxoviridae, responsável por aproximadamente 50% das infecções. É transmitido por contato direto com partículas de secreção de contactantes com sintomas gripais.

A primeira linha de defesa contra os agentes virais é a imunidade inata, que, mesmo inespecífica, tem um importante papel no combate às infecções. Assim, o vírus infecta a mucosa respiratória, primeiramente do trato respiratório superior, progredindo para as vias aéreas inferiores pelo movimento ciliar, atingindo especialmente o epitélio dos Bronquíolos Terminais.

A replicação viral induz mediadores inflamatórios, como prostaglandinas, leucotrienos, citocinas (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6 e IL-10), quimiocinas (IL-8 e CCL5), molécula de adesão intercelular tipo 1 solúvel, sICAM-1 e fatores de crescimento. As citocinas TNF- α e IL-1 β , produzidas pelo epitélio respiratório infectado, ativam a cascata de mediadores pró-inflamatórios e promovem recrutamento, migração e adesão de leucócitos (monócitos, neutrófilos e linfócitos T) ao tecido afetado, ocasionando inflamação epitelial. O papel da célula inata *Natural Killer* também se mostra relevante, por meio da liberação de granzina e perforina, que levam à apoptose da célula infectada.

A morte das células epiteliais, em associação com debris celulares e fibrinas, geram edema da mucosa, e, conseqüentemente, redução da luz bronquiolar. Formam-se, também, estruturas semelhantes a tampões, em razão do aumento expressivo de muco, que, aliados com exsudatos, geram aprisionamento aéreo intra alveolar, proporcionando o surgimento de atelectasias e espasmos da musculatura lisa bronquiolar. A submucosa também é afetada pelo edema, porém sem destruição de colágeno e de tecido elástico.

A redução do diâmetro bronquiolar, em associação com aumento expressivo de muco, ocasionados por inflamação e necrose celular, dificulta a passagem do ar em Bronquíolos Terminais. Assim, clinicamente a criança apresenta-se com alterações em exame físico, compatíveis com esta fisiopatologia, como: taquipneia, esforço ventilatório, estertores crepitantes, estertores bolhosos, sibilância.

Uma outra hipótese aceita na literatura envolve a indução de uma reação de hipersensibilidade do tipo I imediata (classificação de *Gell e Coombs*), mediada por anticorpos IgE, sendo os mastócitos e basófilos as primeiras células recrutadas e ativadas no processo.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas iniciais da bronquiolite são sintomas de infecção de via aérea superior, como rinorréia, obstrução nasal e tosse. Em cerca de 3 a 7 dias após o início do quadro, se o sistema imunológico não conseguir conter o vírus, ocorre a disseminação viral para o trato respiratório inferior. Nota-se, portanto, a importância da realização da higiene nasal durante este período, uma vez que o aumento significativo de muco em vias aéreas respiratórias favorece a adesividade de patógenos.

Diante da infecção viral e inflamação tecidual em Bronquíolos Terminais, ocorre o aumento progressivo de disfunção respiratória, caracterizado por piora da tosse, cianose central e periférica, dispneia, taquipneia, utilização da musculatura acessória devido esforço ventilatório, estertores crepitantes e, especialmente, sibilância, ainda que não precise estar presente ao diagnóstico. A presença de febre é comum, podendo não ocorrer. À medida que a doença progride, os lactentes podem ficar extremamente letárgicos e apresentar hipoxemia.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é predominantemente clínico, baseado em anamnese e exame físico. Realiza-se exames complementares na suspeita de outras comorbidades associadas e/ou complicações da doença, como pneumonia adquirida na comunidade, pneumonia afebril do lactente, coqueluche, cardiopatia congênita ou sepse.

Durante a anamnese, deve-se investigar antecedentes pessoais patológicos envolvendo histórico pré-natal, ao nascimento e pós-natal. Antecedentes familiares também devem ser questionados, especialmente, exposição ao tabagismo, fatores de risco para asma e história de contato com outras pessoas acometidas por sintomas gripais. É de suma importância, também, questionar acerca da progressão dos sintomas, que costuma ocorrer muito rapidamente.

O exame físico deve ser realizado detalhadamente: observa-se em ectoscopia o estado geral do paciente, a presença de cianose ou palidez, a hidratação; o controle dos sinais vitais em termos deve ser regular e rigoroso, especialmente saturação de oxigênio, temperatura, frequências cardíacas e respiratórias (estas contadas em 1 minuto completo). Atenta-se para batimento da asa nasal, gemência, balanceio de região cervical durante a respiração, tiragens (retrações) em fúrcula, subcostais e intercostais, as quais indicam disfunção moderada a severa. Em ausculta cardíaca, deve-se avaliar a presença de sopros. A ausculta pulmonar é rica, podendo revelar desde ruídos de transmissão, a estertores crepitantes e bolhosos, sibilância e tempo expiratório prolongado. A perfusão do paciente deve ser avaliada criteriosamente, envolvendo palpação de pulsos periféricos e centrais, e tempo de enchimento capilar.

SINAIS DE GRAVIDADE

Os principais sinais de alarme incluem: idade inferior a 6 meses, especialmente menores de 3 meses; não aceitação de dieta por via oral; febre alta; desidratação; letargia; pausas respiratórias; apneia; hipoxemia; taquipneia severa; disfunção ventilatória moderada a grave; presença de doenças de base.

A principal medida preventiva da BVA é a higiene das mãos. Deve-se evitar o contato de lactentes com pessoas com sintomas de infecção de vias aéreas altas e inferiores (sintomas gripais), especialmente, os recém-nascidos. Estimular o aleitamento materno exclusivo até os 6 meses mostra-se extremamente benéfico. Também, reduzir a exposição passiva ao cigarro reduz o risco de contágio.

Todas as crianças devem ter o calendário vacinal atualizado. Deve-se incentivar a imunização contra Influenza e Pneumococo, e também a administração do Palivizumabe, um anticorpo monoclonal IgG (imunoglobulina G) do tipo 1, humanizado, direcionado para epítipo no sítio antigênico A da proteína de fusão do VSR.

REFERÊNCIAS

ROZA, Clarissa, Aires. **Definições de bronquiolite aguda e eficácia de azitromicina**. Porto Alegre: PUCRS, programa de pós graduação em medicina/pediatria e saúde da criança, 2016.

FERLINI, R. *et al*. Características e evolução de crianças com bronquiolite viral aguda submetidas à ventilação mecânica. **Rev Bras Ter Intensiva**, 2016 v. 28, n. 1, p. 55-61.

BEDRAN, R.M. *et al*. Atualizações no tratamento de bronquiolite viral aguda. **Rev Med Minas Gerais** 2016; 26 (Supl 2): S23-S25.

LOPEZ, F.A, JÚNIOR, D.C. **Tratado de pediatria**: Sociedade Brasileira de Pediatria. 2.ed. Barueri, SP: Manole, 2010.



12

*Julia Arriada Cabreira
Erik Antonelli Possamai Della
Larissa Carvalho Severico*

SÍNDROME DE STEVENS JOHNSON E NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA

INTRODUÇÃO

Ambas descobertas em 1956, a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), também conhecida como síndrome de Lyell são diferentes ocorrências de uma mesma doença que possui base dermatológica, rara e de difícil prognóstico.

A forma de diferenciá-las é em relação ao acometimento epidérmico causado pela doença. Para classificação do acometimento é usada a mesma escala que classifica queimaduras por grau de extensão, avaliando-se a área erodada ou passível de erosão a partir do Sinal de Nikolsky positivo:

- SSJ: menos de 10% da superfície corporal total
- NET: mais de 30% da superfície corporal total
- SSJ/NET: entre 10% e 30% da superfície corporal total

Caracterizam-se por reações inflamatórias cutâneas graves, desencadeadas principalmente por medicamentos (80% dos casos), que tem como evolução do quadro a apoptose de queratinócitos com danos importantes à mucosa (90% dos casos) e descolamento da epiderme.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência de SSJ é de 1,2 a 6 pessoas por milhão e NET de 0,4 a 1 pessoa por milhão ao ano. Em crianças, é registrado menos de 1 caso ao ano, a cada 1 milhão de pessoas. A NET é mais frequente em mulheres, enquanto a SSJ em homens, com frequência de 2:1. Existe prevalência em pacientes de origem asiática devido a fatores genéticos ligados ao HLA.

A mortalidade é de 5% para SSJ, podendo chegar até 40% para NET. A doença acomete pessoas de todos os sexos, raças e idades, guardadas as prevalências de cada grupo.

FATORES DE RISCO

Os principais fatores de risco para SSJ/NET são: idade superior a 40 anos, soropositivo, malignidades ativas (principalmente câncer hematológico), sexo feminino, tratamento para o câncer, quadros infecciosos concomitantes por vírus ou bactérias, diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES) e estímulos físicos como luz ultravioleta, radioterapia dentre outros.

FISIOPATOLOGIA

Apesar de todos os mecanismos que causam a SSJ e a NET não serem totalmente conhecidos, existem diferentes estudos e teorias que explicam a síndrome. Acredita-se que a SSJ/NET seja uma doença causada por reação de hipersensibilidade do tipo IV a imunocomplexos (dano secundário à pele em uma resposta inflamatória exagerada), envolvendo a reação de células TCD8, HLA (antígeno leucocitário humano) e citocinas inflamatórias.

Existem diferentes causas que desencadeiam a síndrome, variando em relação a adultos (medicamentos e neoplasias) e crianças (infecções virais ou bacterianas, principalmente no trato respiratório superior).

MEDICAMENTOS

Responsáveis por desencadear 80% dos casos conhecidos da síndrome, oferecem risco aumentado nas primeiras 8 semanas de tratamento. Segundo a *regiSCAR* (*projeto europeu dedicado ao estudo de graves reações cutâneas adversas*), os medicamentos mais fortemente relacionados com a doença são: adultos (Alopurinol, Lamotrigina, Sulfametoxazol, Carbamazepina, Fenitoína, Nevirapina, Sulfassalazina, sulfonamidas em geral, antiinflamatórios não-esteroidais em geral e Fenobarbital) e crianças (Fenobarbital, Carbamazepina, Lamotrigina e Acetominofeno).

A partir do momento em que o medicamento passa a atuar no organismo, alguns de seus componentes são apresentados aos linfócitos T específicos, através das APCs (células apresentadoras de antígeno) por intermédio do HLA (MHC tipo I).

Existem duas teorias opostas uma à outra que explicam como um medicamento quimicamente inerte adquire característica de molécula imunogênica:

- Conceito de Hapteno/Pró-Hapteno: O medicamento sofre metabolização pelo organismo e os componentes que antes não eram moléculas imunogênicas passam a ser.
- Conceito p-i: Existem certos componentes da droga que conseguem estimular as células T sem necessariamente formar o complexo do hapteno. Fazem isso através da ligação cruzada com células T e também tem grande afinidade com o MHC, ativando-o e estimulando ainda mais a ativação primeira.

Acredita-se que essa molécula de HLA (MHC tipo I) que atua na apresentação do antígeno tenha predisposição genética ao erro, causando resposta imune, que é adversa ao medicamento. As principais versões e relações com os medicamentos são:

- HLA-B*15:02: ligado à Carbamazepina, Fenitoína e Fenobarbital
- HLA-B*15:11: ligado à Carbamazepina, altamente reportado na população asiática
- HLA-A*31:01: ligado à Carbamazepina
- HLA-A*24:02: ligado à Carbamazepina, Lamotrigina e Fenitoína
- HLA-B* 58:01: ligado ao Alopurinol

Depois da apresentação à célula T por meio de seu receptor de superfície, desenvolve-se a montagem da resposta imune pelas células linfocitárias, que atuam através de células e moléculas citotóxicas como as citocinas que se dirigem à epiderme e causam as manifestações clínicas observadas:

- (i) elevação dos níveis de Fas-L que reagem com o Fas da célula-alvo induzindo a apoptose. Os queratinócitos conseguem também por meio de seus Fas induzir morte celular do queratinócito vizinho em um mecanismo chamado de "suicídio coletivo";
- ii. liberação da perforina e granzima, ambas responsáveis pela morte celular com atuação nos poros das membranas dos queratinócitos;
- iii. granulicina, molécula citotóxica produzida pelas células TCD8 e NK. É a citocina inflamatória secretada em maior concentração na síndrome (100 vezes mais do que perforina e granzima) e faz o direcionamento da SSJ → NET (causando piora do prognóstico da doença). Sua concentração no organismo se relaciona com a gravidade da doença e é importante como diagnóstico diferencial para outras doenças com base em reações cutâneas adversas graves;

- iv. outras citocinas: interleucinas (IL-2, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17, IL-22), TNF e CCL27 (CTACK, está presente na membrana celular dos queratinócitos e reage com o CCR10 dos linfócitos T associado ao retorno dos linfócitos T à pele);
- v. células auxiliares TH17, células secretoras de IL-17 e IL-22 que possuem endereçamento para a pele e estão em maior concentração nos pacientes com a doença.

Resumindo, o componente do medicamento com capacidade imunogênica é captado pelo HLA (com alelo específico modificado), que é posteriormente apresentado ao linfócito T. Essa célula específica ao antígeno, agora monta reação citotóxica que faz ataque maciço aos queratinócitos.

Outra importante modificação que está ligada à fisiopatologia da doença é a desregulação das células T reguladoras, que estão ligadas à tolerância imunológica com função de restrição e diminuição da memória imune. Durante a fase mais grave da NET, acontece desequilíbrio das células T reguladoras, ainda que não haja variação da quantidade de células. Depois da resolução do quadro, o desequilíbrio da função reguladora pode aumentar o risco de doenças imunes.

MANIFESTAÇÃO CLÍNICAS

PRÓDROMOS

Os sintomas iniciais são febre, podendo ultrapassar os 39° C. Além disso, incluem-se sinais inespecíficos como mal-estar, mialgia, artralgia, tosse, calafrios e cefaleia. Podem aparecer também sinais precoces de acometimento das mucosas como fotofobia, prurido conjuntival, disfagia e disúria, podendo estar associado a distúrbio gastrointestinal.

Os sintomas costumam aparecer cerca de 7 a 21 dias após o início da administração do medicamento e precedem de 1 a 3 dias o início das manifestações cutâneas mais específicas, com duração prodrômica total de, normalmente, 14 dias.

MANIFESTAÇÕES MAIS ESPECÍFICAS COM ACOMETIMENTO DE PELE E MUCOSA

Depois do período prodrômico, desenvolve-se erupção cutânea, que normalmente não é pruriginosa, caracterizada por máculas eritematosas que são coalescentes, mas também podem ser difusas. Essa lesão inicial costuma ocorrer no tronco.

As erupções cutâneas evoluem para exantemas, bolhas de conteúdo vesicular, purpúrico ou necrótico, além de erupções morbiliformes e lesões em alvo atípicas ou não clássicas. Nesse momento, as lesões que estavam principalmente no tronco, passam a se disseminar para face e membros, porém, normalmente não costumam acometer palmas, plantas e couro cabeludo. Posteriormente, aparecem vesículas e bolhas grandes nas áreas de eritema e após alguns dias a área de descolamento da pele se inicia com aspecto de queimado ou escaldado.

Em relação ao acometimento das mucosas, que é característico da síndrome por ocorrer em 90% dos pacientes, pode ocorrer desde o período de pródromo e se manter durante todas as fases.

As principais mucosas acometidas, em ordem de frequência são: orofaríngea ocular e urogenital, associadas a eritema, edema, ulceração e necrose:

- Orofaríngea: lesões hemorrágicas cobertas por membrana branco-acinzentada, mucosite, estomatite, lesões faríngeas.

As diferentes lesões causam disfagia, o que pode gerar desidratação e desnutrição, sendo fator de piora do prognóstico.

- Ocular: lesão relatada em 80% dos pacientes com a síndrome. Úlcera de córnea, uveíte anterior, panofalmitite, sinéquia entre pálpebra e conjuntiva, além de conjuntivite grave. Sensação de dor forte pode acompanhar os sintomas, além de fotofobia e formação de pseudo-membrana. Os pacientes podem manter sequelas oculares.
- Urogenital: uretrite, erosões genitais, incontinência urinária, estenose vaginal, cistite recorrente, insuficiência renal.
- Outros: envolvimento intestinal com aderências gastrointestinais.

As lesões de pele geralmente não deixam cicatrizes, mas lesões de mucosa podem causar sangramentos e estreitamento dos sítios afetados e são as responsáveis por deixar as maiores sequelas.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é essencialmente clínico e não há critérios diagnósticos ou achados histopatológicos definitivos que estejam diretamente relacionados com a síndrome, entretanto, podem-se estabelecer algumas formas de diagnosticar:

ANAMNESE

Sinais prodrômicos inespecíficos, acompanhados de febre, uso de medicações dentre as apontadas pela regiSCAR como causadoras importantes da síndrome, descolamento de epiderme, erupções dolorosas na pele de rápida progressão, mucosite orofaríngea/ocular/genital, melhora do quadro com a retirada do

medicamento, máculas eritematosas, eritema difuso que progride para vesículas e bolhas.

EXAME FÍSICO

Necrose epidérmica e da mucosa, Sinal de Nikolsky positivo (descolamento da epiderme induzida por pressão), presença de lesões em alvo atípicas, sinal de Asboe-Hansen (também chamado de Nikolsky II, se refere ao deslocamento lateral de uma bolha que é pressionada em sentido vertical).

EXAMES LABORATORIAIS

Diversos exames laboratoriais como podem ser solicitados: hemograma completo, glicose jejum, eletrólitos, ureia sérica, creatinina sérica, cálcio sérico, proteínas totais, albumina sérica, fosfatase alcalina, TGO/TGP, velocidade de hemossedimentação, PCR, perfil leucocitário. Podem ser avaliados outros marcadores séricos: Fas solúvel, ligante CD40 solúvel, granulicina, interleucina (IL) -15 e proteína 1 de grupo de alta mobilidade (HMGB1, uma proteína nuclear não histona liberada por células necróticas e apoptóticas), IL-2, IL-6, proteína C reativa, TNF, HMGBI (high-mobility group box 1 protein, é uma proteína nuclear liberada por células necróticas e apoptóticas).

Nos casos em que há resultado de leucocitose inespecífica, pode ser considerada cultura fúngica e bacteriana, que é feita a partir do sangue, urina, feridas e lesões mucosa.

Ademais, em todos os casos se deve avaliar infecção por micro-organismos.

Em hipótese alguma devem ser realizados testes de provocação com o medicamento, podendo desencadear novo episódio.

ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA (BIÓPSIA DA PELE)

Biópsia de pele com punção maior de 4mm ou raspagem profunda (saucerização).

No estágio inicial são avaliados queratinócitos em apoptose e apoptóticos espalhados na camada basal da epiderme, além de um infiltrado inflamatório mononuclear perivascular na derme papilar composto principalmente por linfócitos T. Esse achado inicial não é específico, ou seja, determinante para a doença, pois pode ser encontrado também em outras doenças. Já em estágios mais avançados: derme com mínimo infiltrado de células inflamatórias, predomínio de linfócitos T CD4+, e necrose da epiderme; a junção derme-epiderme mostra alteração vacuolar a bolhas subepidérmicas (clivagem da junção dermo-epidérmica). O infiltrado dérmico é superficial e, predominantemente, perivascular, e sua quantidade se correlaciona à gravidade da doença. Na microscopia eletrônica, a conjuntiva revela metaplasia epitelial escamosa, rompimento vascular e reduplicação.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Em momento inicial, o diagnóstico diferencial é feito com: exantema simples induzido por drogas, eritema multiforme (acometimento de menos de 10% da epiderme) e diferentes exantemas virais.

Em estágios mais graves, é importante direcionar o diagnóstico diferencial para algumas doenças específicas como: TSST-1 (Síndrome do choque tóxico, cursa maior envolvimento de órgãos sistêmicos, erupções características nas palmas e plantas seguida de descamação), pênfigo paraneoplásico, Síndrome da pele escaldada estafilocócica (SSSS, membranas são poupadas, normalmente não existe fármaco causador), eritroderma esfoliativo, dentre outras doenças.

Depois de avaliada e diagnosticada a SSJ/NET, é importante que se faça classificação da doença a partir do teste de SCORTEN desenvolvido por Bastuji-Garin e col. Para uso da escala tem-se que o grau de acometimento epidérmico é definido pela parte erodada nitidamente visível e as regiões acometidas que são positivas no teste de Nikolsky e Nikolsky II. Tem-se também que a classificação do dano é feita em porcentagem de acordo com a classificação da extensão do dano por queimadura.

Tabela 1 - classificação da doença a partir do teste de SCORTEN desenvolvido por Bastuji-Garin e col.

Fatores de risco	SCORTEN
Idade superior a 40 anos	0 a 1 fator de risco= 3,2% de taxa de mortalidade
Presença de neoplasias	2 fatores de risco= 12,1% de taxa de mortalidade
Frequência cardíaca superior a 120 bpm	3 fatores de risco= 35,3% de taxa de mortalidade
Descolamento de epiderme superior à 10%	4 fatores de risco= 58,3% de taxa de mortalidade
Ureia superior a 28 mg/dl	5 ou mais fatores de risco= 90% de taxa de mortalidade
Glicose superior a 252 mg/dl	
Bicarbonato sérico superior a 20 mg/dl	

REFERÊNCIAS

WHITNEY A HIGH. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica: patogênese, manifestações clínicas e diagnóstico. **UPTODATE**.

JEAN-CLAUDE ROUJEAU. Epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis): Historical considerations, **Dermatologica Sinica**, Volume 31, Issue 4, 2013, Pages 169-174

ANA OLIVERA *et al.* O espectro clínico síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica , **Acta Med Port.** 2011; 24(S4):995-1002

APARECIDA T. NAGAO DIAS, PATRÍCIA BARROS NUNES, HELENA L, DIRCEU SOLE. Reações alérgicas a medicamentos. **J. Pediatr. (Rio J.)** [online]. 2004, vol.80, n.4 [cited 2021-03-31], pp.259-266

NORDON DG, SANTOS AJ, OLIVEIRA AMF E COL. Necrólise epidérmica tóxica desencadeada por alopurinol. Relato de caso. **Rev Bras Clin Med.** São Paulo, 2011 nov-dez;9(6):448-50

ANA CAROLINA PEDIGONI BULISANI *et al.* Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em medicina intensiva. **Rev. bras. ter. intensiva** [online]. 2006, vol.18, n.3, pp.292-297.



13

*Catarina Ribeiro Tassoni
Fabiana Zimmermann
Gabriela Tais Stiehl*

TUBERCULOSE

PANORAMA GERAL

A tuberculose (TB) é uma antiga doença descrita como tísica e, durante o século XIX, conhecida por uma epidemia chamada de peste branca (BRASIL, 2018b). As mortes relacionadas à tuberculose diminuíram consideravelmente a partir da segunda metade do século XX devido ao advento da vacina BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) e sua aplicação mundial. Contudo, a partir da década de 1980, com a ascensão da AIDS e do uso de substâncias injetáveis e fumadas de maneira compartilhada, a incidência e a mortalidade por tuberculose aumentaram. Em 2014, a Organização Mundial de Saúde (OMS; em inglês World Health Organization, WHO), considerando a TB uma epidemia em diversas regiões, criou um programa chamado END TB Strategy, que visa diminuir em 90% a incidência de TB até 2035.

A tuberculose pode ser causada por qualquer uma das espécies do gênero *Mycobacterium sp.*, bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) e aeróbios. Sua transmissão é dada pela inalação de aerossóis produzidos pelo paciente com tuberculose ativa de vias aéreas através da tosse, fala ou espirro (1). Estes pacientes também são chamados de “bacilíferos”, ou seja, pacientes com TB pulmonar ou laríngea que positivaram a baciloscopia no escarro.

Dos agentes do gênero *Mycobacterium sp.*, o que mais se destaca no contexto de saúde pública é a *M. tuberculosis*, ou bacilo de Koch. Outro agente que vale ser ressaltado é o *M. bovis*, considerado um dos principais na TB de forma ganglionar, e importante também na forma extrapulmonar. Sua epidemiologia consiste mais em pessoas que ingeriram leite ou algum derivado contaminado, ou tiveram contato com o próprio bovino infectado. Existe também o grupo das micobactérias não tuberculosas, o qual compreende espécies como *M. avium*, *M. kansasii*, *M. intracellulare* e *M. abscessus*, com epidemiologia restrita a algumas regiões do Brasil (BRASIL, 2019). O grupo deve ser lembrado por sua importância clínica, levando em

conta que pode levar a pneumonia de hipersensibilidade e outras afecções (SCHLUGER, 2007).

TRANSMISSÃO

A principal forma da doença é a pulmonar, assim como a principal forma de transmissão é através da via respiratória, por aerossóis. Eles ficam dispersos no ar e são sensíveis à luz solar: isso explica a recomendação dos pacientes ficarem em ambientes arejados e iluminados. A transmissão se dá através de gotículas ($\geq 5\text{-}10\ \mu\text{m}$ de diâmetro) e aerossóis ($< 5\ \mu\text{m}$); sendo assim, apenas pacientes com TB laríngea ou pulmonar — particularmente os que possuem baciloscopia de escarro positiva — são passíveis de transmitir a doença (BRASIL, 2018b). Com isso, pacientes com tuberculose extrapulmonar, não possuem infectividade. Além disso, diversos fatores influenciam nessa contaminação, como a infectividade do caso fonte, tempo de contato entre caso fonte e outra pessoa, assim como sua imunidade e ventilação do ambiente.

EPIDEMIOLOGIA

Segundo a OMS (2020b), a tuberculose ainda é um problema internacional de saúde pública, sendo responsável por cerca de dez milhões de infectados, 1,5 milhão de mortes em 2019 e estando entre as 10 maiores causas de morte no mundo. Estima-se que 60 milhões de pessoas tenham sido salvas pelo diagnóstico e tratamento de TB entre 2000 e 2019. Ademais, mais de 95% das mortes ocorrem em países em desenvolvimento. Segundo o IDSA (Infectious Disease Society of America) Guideline, é a principal causa de morbimortalidade em relação a doenças infecciosas (BRASIL, 2019).

O Brasil encontra-se entre os 30 países com alta carga de TB e coinfeção TB-HIV, sendo prioridade para controle da TB pela

OMS. Em 2020, foi registrado no Brasil 66.819 novos casos de TB com uma incidência de 31,6 casos a cada 100 mil habitantes. Além disso, há uma alta taxa de coinfeção TB-HIV (dos casos testados em 2017, 9,5% tratava-se de coinfeção); sendo assim, é imprescindível o teste para HIV em todos os casos diagnosticados de TB. Já em relação aos estados há uma disparidade em relação a casos novos diagnosticados e mortalidade.

Com o cenário atual da pandemia da COVID-19 a situação epidemiológica da TB no país e no mundo se agravou, pois foram observadas alterações nos indicadores epidemiológicos como a redução no total de notificações de TB nos três níveis de atenção, mas com queda maior na atenção terciária; houve, também, redução no consumo de cartuchos da rede de teste rápido molecular para TB, quando comparado com o ano de 2019.

Em 2020, durante a pandemia do covid-19, houve uma queda da incidência quando comparada ao ano anterior. Entre os anos de 2011 e 2020, dos novos casos de TB, 46.130 (69%), se deram em pessoas do sexo masculino.

Ao longo do mesmo período dos anos de 2011 e 2020, a raça/cor preta/parda, apresentou maior prevalência, variando de 60,2% a 66,8% de novos casos.

Antes da pandemia de covid-19, registraram-se 4.532 óbitos por TB, que equivale a um coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos/100 mil habitantes. Desde o ano de 2010 o número anual de óbitos por TB no Brasil varia de 4.400 a 4.600 e o coeficiente de mortalidade de 2,3 a 2,2 óbitos por 100 mil habitantes.

COINFEÇÃO TB-HIV

Entre 2011 e 2019, os casos de TB testados para HIV cresceram muito. Em 2020, 76,5% dos novos casos de TB sabiam do seu status para infecção pelo HIV, destes, 8,4% foram positivos. Dentre as pessoas com coinfeção TB-HIV, em 2020, 45,1% realizaram terapia antirretroviral (TARV) durante o tratamento para TB.

CONFIRMAÇÃO LABORATORIAL DA TUBERCULOSE

Entre 2011 e 2019, vê-se uma grande ampliação na proporção de novos casos confirmados por critério laboratorial, ou seja, com pelo menos um resultado positivo nos exames de baciloscopia de escarro, teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB) ou cultura. Em relação aos novos casos pulmonares 71,9% foram registrados com confirmação laboratorial em 2020, destes, 41,3% foram diagnosticados pelo TRM-TB. 31,7% dos casos pulmonares de retratamento de TB, em 2020, tiveram acesso ao exame de cultura. Dentre os que tiveram resultado positivo na cultura, 50,2% completaram o fluxograma conforme recomendado e tiveram acesso ao teste de sensibilidade às drogas anti-TB. Dos casos pulmonares de retratamento, 71,4% foram diagnosticados por critério laboratorial.

TUBERCULOSE EM POPULAÇÕES VULNERÁVEIS

Entre os anos de 2015 e 2020, notou-se um aumento na ocorrência de TB em populações mais vulneráveis ao adoecimento. Para a população privada de liberdade (PPL) os casos variaram de 5.860 a 8.978, em profissionais da saúde (PS) de 837 a 1.043, em imigrantes de 335 a 542, na população em situação de rua (PSR) de 1.689 a 2.071.

DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE EM TEMPOS DE COVID-19

Em 2020, notou-se uma queda de 16% na notificação de novos casos de TB em comparação com 2019. A redução se mostrou mais acentuada a partir do mês de abril, e em maio verificou-se a maior variação do período em relação aos casos notificados. Houve diminuição de 14% no consumo de cartuchos de teste rápido mononuclear para tuberculose (TRM-TB).

FATORES DE RISCO

Quadro 1 - Populações vulneráveis em relação ao risco de adoecimento por Tuberculose.

Populações vulneráveis	Risco de adoecimento por Tuberculose
Pessoas vivendo em situação de rua	56 X maior
Pessoas que vivem com o HIV	28 X maior
Pessoas privadas de liberdade	28 X maior
Indígenas	3 X maior

Fonte: Retirado do Manual de Recomendações para o controle de Tuberculose do Ministério da Saúde, 2019.

Em países como o Brasil, algumas populações possuem maior risco de adoecimento por tuberculose. Algumas delas estão citadas no quadro 1; o risco de adoecimento do quadro é em comparação à população no geral. Outras condições também aumentam o risco de adoecimento, entre elas a imunossupressão e situações que facilitem contato com aerossóis de doentes por TB ativa em via aérea.

FISIOPATOLOGIA

Existem duas classificações quanto ao tipo de tuberculose: uma em relação ao acometimento, pulmonar ou extrapulmonar; e outra quanto ao tempo de evolução, primária ou secundária. A primária configura quando a pessoa nunca teve contato com o bacilo. Esse primeiro contato muitas vezes está relacionado a vacina BCG, portanto é raro de ocorrer em países com boa cobertura vacinal. A secundária (reinfecção) é quando a pessoa desenvolve a doença decorrente de outra causa que não o primeiro contato.

Quando o indivíduo entra em contato com um doente em fase de transmissão, menos de 10% dos aerossóis inalados chegarão aos alvéolos, ou seja, em torno de 90% ficam presos nas barreiras naturais do indivíduo, como o epitélio ciliado do trato respiratório superior. A reação tecidual no parênquima pulmonar se dá de duas formas: assim que o bacilo chega nos alvéolos, há reação macrocitária e formação de tubérculos que visam a limitação da lesão através de um "encarceramento" por tecido fibroso (BRASIL, 2018b). Caso a imunidade inata falhe no controle da infecção (chamada de infecção latente) há o desenvolvimento para doença ativa (BENJAMIN *et al.*, 2016).

Dos bacilos que chegam até o alvéolo, a maioria é fagocitada por macrófagos alveolares; grande parte destes permanece inativa dentro dos mesmos. Tais macrófagos infectados, assim como células dendríticas, produzem citocinas (IL-12 e IL-15), atraindo células NK (Natural Killers). Estas últimas produzem IFN- γ , o qual ativa macrófagos e promove a morte das bactérias fagocitadas. Associado a isso, as células linfoides inatas (ILCs) do tipo I, residentes de tecidos, também respondem às IL-12 e IL-15, auxiliando na ativação dos macrófagos através da expressão de IFN- γ e TNF.

A partir de então, inicia a resposta mediada por células (adaptativa). Os linfócitos T conferem essa resposta através de dois tipos de reação: através de T CD4+ e outra através de T CD8+. Em relação

às CD4+, elas se diferenciarão em Th1 sob influência de IL-12 (produzido por macrófagos e células dendríticas). Além disso, as células T ativam macrófagos na produção de substâncias microbicidas (óxido nítrico, enzimas lisossômicas, espécies reativas de oxigênio) através da expressão do ligante CD40 e secreção de IFN- γ .

A ativação macrocitária pode causar lesão tecidual através de reações de hipersensibilidade tardia a antígenos proteicos microbianos. Caso essa contenção não seja efetiva, a infecção, associada à evolução bacteriana para resistir à morte celular, persiste por longos períodos. Assim, há a ativação crônica de resposta macrocitária e por células T, o que pode resultar na formação de granulomas em torno dos microrganismos (marca histológica de infecção por bactérias intracelulares, como é o caso da *Mycobacterium sp.*). Esse tipo de reação inflamatória pode resultar em déficits funcionais como necrose ou fibrose tecidual, o que leva a manifestações clínicas e radiológicas da doença (ABBAS *et al.*, 2019).

Caso ocorra proliferação bacteriana exacerbada, a infecção pode levar a lesões pulmonares por destruição tecidual (como as "cavernas" em Raio X) ou disseminação através de via hematogênica para outros tecidos, que posteriormente causam TB extrapulmonar. Outra forma de disseminação é através de erosões no próprio parênquima pulmonar, o que leva a forma miliar da doença (BENJAMIN *et al.*, 2016). Esse tipo de acometimento deve-se à falha da imunidade mediada por células.

Os testes cutâneos para TB, citados posteriormente no capítulo, incluem ensaios para respostas de células T. Portanto, indivíduos previamente infectados pelo bacilo apresentarão resposta imune excessiva ou danosa (também chamada de hipersensibilidade) do tipo tardio. O teste mais utilizado no Brasil consiste na aplicação subcutânea de uma preparação de antígeno bacteriano (PPD: do inglês, purified protein derivative), o qual forma um halo cutâneo, que posteriormente levará ao diagnóstico dependendo das condições de leitura (ABBAS *et al.*, 2019).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Segundo a Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2016), as manifestações clínicas variam conforme a área do corpo afetada. A TB pulmonar costuma se manifestar por:

- Tosse por três semanas ou mais;
- Dor torácica;
- Hemoptise.

Já em caráter sistêmico:

- Fadiga e cansaço;
- Perda de peso e apetite;
- Calafrios;
- Febre vespertina;
- Sudorese noturna.

O principal sintoma da tuberculose pulmonar é a tosse que pode ser seca ou produtiva (com catarro).

A TB latente não apresenta sinais e sintomas, além disso não é transmitida. Também é importante lembrar de que existem diversos tipos de tuberculose extrapulmonar, e em nenhum deles é necessário o isolamento dos pacientes. A manifestação clínica corresponde aos de caráter sistêmico e variam conforme o órgão acometido. Ademais, os tipos de tuberculose extrapulmonar devem ser levados em conta como diagnóstico diferencial de grande parte das patologias sem diagnóstico definitivo.

Alguns autores recomendam a realização de espirometria após tratamento de TB em pacientes que desenvolveram dispneia

moderada ou severa, ou alterações em exames de imagem por desenvolverem alterações pulmonares significativas, independente de lesão prévia anterior por doença ou tabagismo (SILVA; MELLO; MIGLIORI, 2020).

Principais formas de TB **extrapulmonar**

- **TB Pleural** — forma mais comum extrapulmonar em pessoas HIV-. Clínica: 70% astenia, emagrecimento e anorexia; já em 60%, febre e tosse seca.
- **Empiema pleural tuberculoso** — consequência da quebra de continuidade de epitélio de caverna tuberculosa; exames diagnósticos para TB nesse líquido costumam ter resultados altos.
- **TB ganglionar periférica** — forma mais frequente em PVHIV (pessoa vivendo com HIV) e em crianças; aumento subagudo, indolor e assimétrico de cadeias ganglionares cervicais.
- **TB meningoencefálica** — aproximadamente 60% dos casos simultânea à doença pulmonar; é dividida em subaguda (< 4 semanas) e crônica (> 4 semanas).
- **TB pericárdica** — principais sintomas: dor torácica, dispneia e tosse seca. Não raro ocorrer simultaneamente à TB pleural.
- **TB óssea** — mais comum em crianças na 4ª ou 5ª década de vida. Locais mais acometidos: coluna vertebral (mal de Pott), articulações coxofemorais e joelho; tríade clínica: dor lombar + dor à palpação local + sudorese noturna.

A forma extrapulmonar, que afeta outros órgãos que não os pulmões, ocorre mais frequentemente em pessoas vivendo com HIV, especialmente aquelas com comprometimento imunológico.

DIAGNÓSTICO

Segundo a CDC, dois testes podem ser feitos para confirmação de bactéria tuberculínica no corpo, o teste cutâneo (PPD - Teste Tuberculínico ou Reação de Mantoux) ou no exame sanguíneo (LEWINSOHN, 2017). A prova tuberculínica (PT) é realizada através do PPD, o qual está indicado em 2 situações: identificar casos de infecção latente por TB (ILTb) e auxiliar no diagnóstico de TB ativa em crianças. O mesmo consiste na inoculação intradérmica de um derivado proteico da *M. tuberculosis*, sua leitura é realizada entre 48 - 72 horas após a aplicação da proteína através da medição do halo formado (BRASIL, 2019):

- Não reator — inferior a 5 mm;
- Reator — ≥ 5 mm.

Quem deve ser testado?

Certas pessoas devem ser testadas para infecção por tuberculose porque correm maior risco de serem infectadas com a bactéria da tuberculose, incluindo:

- Pessoas que passaram algum tempo com alguém que tem tuberculose.
- Pessoas de um país onde a tuberculose é comum (a maioria dos países da América Latina, Caribe, África, Ásia, Europa Oriental e Rússia).
- Pessoas que vivem ou trabalham em ambientes de alto risco (por exemplo: instituições correcionais, instituições de cuidados de longa duração ou casas de repouso e abrigos para sem-teto).
- Profissionais de saúde que cuidam de pacientes com risco aumentado de tuberculose.

- Bebês, crianças e adolescentes expostos a adultos que apresentam risco aumentado de infecção tuberculosa latente ou tuberculose.

Muitas pessoas com infecção latente de TB nunca desenvolvem a doença. Mas algumas pessoas com infecção latente de tuberculose têm maior probabilidade de desenvolver a doença do que outras. Aqueles com alto risco de desenvolver tuberculose incluem:

- Pessoas com infecção por HIV.
- Pessoas que foram infectadas com a bactéria da tuberculose nos últimos 2 anos.
- Bebês e crianças pequenas.
- Pessoas que injetam drogas ilegais.
- Pessoas que estão doentes com outras doenças que enfraquecem o sistema imunológico.
- Pessoas idosas.
- Pessoas que não foram tratadas corretamente para tuberculose no passado.

Contudo, alguns casos podem alterar o resultado, como neoplasias, algumas doenças reumatológicas ou imunológicas, viroses, uso de imunossuppressores, entre outros (BRASIL, 2019). Da mesma forma, alguns casos precisam de uma leitura diferente, como é o caso de profissionais da saúde e pessoas que já trataram tuberculose, que são contraindicados a fazer o teste por já possuírem anticorpos contra tais bactérias, inviabilizando um resultado fidedigno. Tal teste possui 77% de sensibilidade, sendo comum falsos negativos em diversos casos.

Caso o indivíduo possua clínica, é possível fazer diagnóstico através de exame positivo para pesquisa de BAAR em

escarro, teste de amplificação de ácidos nucleicos (NAT), Hologic Amplified (MTD), e baciloscopia de escarro de teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB). Para cada teste é possível utilizar diferentes materiais para análise. Ademais, recomenda-se fazer teste de resistência a rifampicina com ou sem isoniazida para pacientes com AFB (acid-fast bacteria) e MTD positivos e para quem preencher um dos critérios citados abaixo:

- Já ter tratado TB no passado;
- Ter nascido ou morado por mais de um ano em um país com taxa de TB $\geq 0,02\%$ da população ou com alto índice de TB multirresistente;
- Ser contactante de pacientes diagnosticados com TB multirresistente;
- HIV positivo.

A explicação dessa recomendação vem através de dados da OMS: quase meio milhão de pessoas em 2019 desenvolveram TB resistente à rifampicina (RR-TB), sendo destes quase 80% multidrogas resistentes (MDR-TB). Outro ponto relevante é a falta de adesão ao tratamento ou perda de seguimento, o que leva a um tratamento mais longo e, por vezes, com menor taxa de sucesso (SILVA; MELLO; MIGLIORI, 2020). O PT não diferencia tuberculose ativa ou latente, a diferenciação se dá através de alterações de imagem e clínica.

TUBERCULOSE LATENTE (ILT)

A OMS (Organização Mundial de Saúde) estima que um quarto da população possua a infecção latente. Porém, não é indicado o rastreio da população. Tal condição ocorre quando uma pessoa saudável é infectada, porém não desenvolve os sintomas.

A chance de infecção gira em torno de 30% e está associada a 3 fatores (BRASIL, 2019):

- Grau de exposição: proximidade, tempo de convivência e condições ambientais;
- Infectividade do caso índice: quantia de bacilos eliminados, presença de cavernas no RX (raio X) torácico;
- Fatores imunológicos individuais.

O período de latência pode se estender por décadas, sendo o maior risco de adoecimento nos 2 primeiros anos após a primo-infecção. Contudo, o risco de adoecimento é maior em alguns casos como infecção pelo HIV, doenças ou tratamentos imunossupressores, idade (< 2 anos ou > 60 anos), Diabetes Mellitus (DM) e desnutrição (BRASIL, 2019).

O diagnóstico é realizado através da prova tuberculínica ou do IGRA (Interferon-Gamma Release Assays). A acurácia e os valores preditivos de ambos são similares.

O tratamento da ILTB é realizado em populações com risco de adoecimento, sempre descartando a vigência de TB ativa e chega a 90% de prevenção de desenvolvimento de doença ativa (BRASIL, 2019). Enquadram-se nessas populações: crianças < 10 anos contactantes de casos pulmonares com PT \geq 5mm ou IGRA positivo; adultos e adolescentes que preenchem os critérios de ILTB e possuem alguma comorbidade, ou profissionais que trabalham expostos (profissionais de saúde que trabalham em laboratórios de micobactérias e trabalhadores de sistema prisional e instituições de longa permanência) (BRASIL, 2019). No caso de gestantes, deve-se postergar o tratamento, a não ser na coinfeção com HIV, em que o tratamento deve ser realizado no 3º trimestre da gestação. Em caso de PVHIV, deve-se considerar a CD4 \geq 350.

COINFEÇÃO TUBERCULOSE E HIV

É a maior causa de morte por doença infecciosa em PVHIV (pessoa vivendo com HIV). Segundo estimativa da OMS, em 2019, em torno de 11 mil pessoas morreram devido à coinfeção no Brasil, além de mais de 200 mil pessoas no mundo. Em relação à testagem, assim como devemos testar todas as pessoas com TB para HIV, é necessário testar todas as pessoas que vivem com HIV para TB. É imprescindível garantir testagem anual por meio da prova tuberculínica e acesso oportuno ao tratamento da TB latente (SCHLUGER, 2007).

Segundo frase retirada do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos (BRASIL, 2018b) do Ministério da Saúde, "PVHIV em seguimento clínico devem ser triadas para TB em todas as visitas aos serviços de saúde, mediante o questionamento sobre a existência de um dos quatro sintomas: febre, tosse, sudorese noturna e emagrecimento".

A infecção latente deverá ser tratada sempre que (na presença de PT):

- PT \geq 5 mm;
- Contatos intradomiciliares ou institucionais com pacientes bacilíferos, independentemente do resultado da PT;
- PT < 5mm com registro documental de PT \geq 5 mm anterior, não tendo sido submetidos a tratamento ou tratamento da TB latente na ocasião.

Na ausência de PT:

- Risco epidemiológico acrescido: locais com alta carga da doença, como presídios ou albergues;
- Pacientes sem TARV ou pacientes em TARV com falha virológica;
- Pacientes com LT-CD4+ < 350 céls/mm³(BRASIL, 2018b).

FAIXA ETÁRIA PEDIÁTRICA

EPIDEMIOLOGIA

Segundo o relatório 2020 da OMS, em 2019 foram mais de um milhão de crianças diagnosticadas com TB em escala mundial, mesmo com a dificuldade no diagnóstico na faixa etária pediátrica. Ademais, a quantidade de crianças sendo diagnosticadas com TB-RR ou TB-MDR está crescendo com os anos (WHO, 2020b).

CLÍNICA

As manifestações costumam ser mais inespecíficas, o que dificulta o diagnóstico, por isso é necessário procurar pela tríade clássica: redução do apetite, perda de peso e tosse crônica em mais de 2 semanas de evolução, persistente e progressiva. Sintomas que podem estar associados: febre ($+38^{\circ}\text{C}$ e que ocorre ao final da tarde), retificação na curva de crescimento, anorexia, hepato ou esplenomegalia, sudorese noturna, linfonodomegalia (BRASIL, 2018b). No caso de pacientes assintomáticos com contato prévio, é importante fazer o rastreio para ILTB, descrito nas Figuras 4 (> 10 anos) e 5 (< 10 anos). Igualmente, nesses fluxogramas são retratados os cenários para diferentes tratamentos.

É necessário fazer busca por TB quando a suspeita diagnóstica é pneumonia da comunidade (PAC) e a criança não melhora com antibioticoterapia usual. Ademais, é importante ressaltar que crianças não transmitem o bacilo, não necessitando de isolamento. Em relação à forma extrapulmonar em crianças, as principais são meníngeas e ganglionares.

DIAGNÓSTICO

Quando os testes de baciloscopia de escarro e TRM-TB são negativos, usa-se um sistema por *score*, visto que é comum crianças com a doença possuírem ambos os testes negativos. Esse escore usa: clínica + RX torácico (pósterio-anterior (PA) + perfil (P)) + prova tuberculínica (PT) + contato prévio com adulto infectado + estado nutricional. Assim, é possível conferir como é distribuída a pontuação (Tabela 1), sendo 40 ou mais pontos (diagnóstico muito provável), com recomendação de início de tratamento; 30 a 35 pontos (diagnóstico possível), com indicativo de tuberculose e início do tratamento conforme orientação médica; menos de 25 pontos (diagnóstico pouco provável), com recomendação de continuidade de investigação.

Tabela 1 - Diagnóstico de TB em crianças.

Quadro clínico-radiológico		Contato com adulto com tuberculose	Prova tuberculínica	Estado nutricional
Febre ou sintomas como tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento, sudorese por 2 semanas ou mais	Adenomegalia hilar ou padrão miliar e/ou condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado por 2 semanas ou mais	Próximo, nos últimos 2 anos 10 pontos	PT entre 5-9 mm	Desnutrição grave (peso < percentil 10) 5 pontos
	e/ou Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) por 2 semanas ou mais, evoluindo com piora ou sem melhora com antibióticos para germes comuns		PT ≥10mm 10 pontos	
15 pontos	15 pontos			

Assintomático ou com sintomas há menos de 2 semanas	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo por menos de 2 semanas	Ocasional ou negativo	PT < 5 mm	Peso ≥ percentil 10
0 pontos	5 pontos			
Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos	Radiografia normal	0 pontos	0 pontos	0 pontos
- 10 pontos	- 5 pontos			

Fonte: adaptação do Manual de Controle de Tuberculose do Ministério da Saúde, 2ª edição, 2019.

Em casos de recém-nascidos expostos a TB laríngea ou pulmonar, é indicado a quimioprofilaxia primária, assim como o retardo da vacinação BCG, devido à gravidade da doença ativa nessa faixa etária.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K. *et al.* **Imunologia Celular e Molecular**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

BENJAMIN, I. J. *et al.* (ed.). **Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine**. 9. ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 2. ed. Brasília, DF, 2018a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília, DF, 2018b.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 2. ed. atualizada. Brasília, DF, 2019.

Centers for Disease Control and Prevention. CDC. **Basic TB Facts**. Atlanta, 2016. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/tb/topic/basics/default.htm>>. Acesso em: 11 dez. 2018.

ESTEVES, L. S.; DALLA COSTA, E. R.; VASCONCELLOS, S. E. G.; VARGAS, A.; FERREIRA JUNIOR, S. L. M.; HALON, M. L.; RIBEIRO, M. O.; RODENBUSCH, R.; GOMES, H. M.; SUFFYS, P. N.; ROSSETTI, M. L. R. **Genetic diversity of Mycobacterium tuberculosis isoniazid monoresistant and multidrug-resistant in Rio Grande do Sul, a tuberculosis high-burden state in Brazil**. Tuberculosis, v. 110, p. 36-43 mai. 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1472979217303773>>. Acesso em: 01 abr. 2019.

HALL, J. E.; GUYTON, A. C. **Guyton and Hall textbook of medical physiology**. 12. ed. Philadelphia, Pa: Saunders/Elsevier, 2011. HALL; GUYTON, 2011.

LEWINSOHN, D. M. *et al.* **Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children**. Clinical Infectious Diseases, v. 64, n. 2, p. 111-115, 15 jan. 2017.

SCHLUGER, N. W. **Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections in Older Adults**. Clinics in Chest Medicine, v. 28, n. 4, p. 773-781, dez. 2007.

SILVA, Denise Rossato; MELLO, Fernanda Carvalho de Queiroz; MIGLIORI, Giovanni Battista. **Série tuberculose 2020**. Jornal Brasileiro de Pneumologia, São Paulo, v. 46, n. 2, e20200027, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132020000200100&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 17 Mar. 2020.

WHO. World Health Organization. **The top 10 causes of death**. Genebra: WHO, 2020a. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>>. Acesso em: 07 abr. 2019.

WHO. World Health Organization. **Global Tuberculosis Report**. Genebra, 2020b. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>>. Acesso em: 17 Mar. 2020.



14

*Juliana de Mello
Maria Noel Marzano Rodrigues Petruzzi*

BIOCOMPATIBILIDADE

INTRODUÇÃO

Os biomateriais constituem uma categoria de dispositivos importantes utilizados na medicina, com o intuito de proporcionar longevidade e melhor qualidade de vida aos pacientes. São materiais desenvolvidos para entrar em contato com os tecidos vivos em tratamentos reconstrutivos, compreendendo a ampliação ou substituição de tecidos e/ou órgãos e podem ser aplicados como partes de um sistema ou como um todo, na forma de enxertos ou próteses (SANTOS; MARINHO; MIGUEL, 2013; SOUSA *et al.*, 2017). Diferentes matérias-primas são utilizadas para a produção de biomateriais, dentre elas os metais, cerâmicas, polímeros naturais ou sintéticos e seus compósitos (SANTOS; MARINHO; MIGUEL, 2013).

Os biomateriais apresentam diversas aplicações na área ortopédica, cardiovascular, odontológica, neurológica, entre outras, sendo que os produtos mais utilizados atualmente são os cateteres, próteses, dispositivos para hemodiálise, *stents* cardiovasculares, parafusos e placas de fixação óssea, marca passos e enxertos ósseos. Apesar de possuírem inúmeros benefícios, estes materiais podem induzir a diversas respostas imunológicas, que podem culminar na rejeição do material pelo organismo (RABBERS, 2016; PIRES, BIERHALZ, MORAES, 2015; GHASEMI-MOBARAKEH, *et al.* 2019).

Inicialmente, a biocompatibilidade se caracterizava pela ausência de qualquer reação tecidual provocada pelo material implantado. Era necessário haver uma tolerância mútua entre o dispositivo e o indivíduo. No entanto, no decorrer dos anos, verificou-se que a presença de material implantado sempre gera reação tecidual, podendo ser amena ou danosa ao organismo. Dessa forma, caracteriza-se biocompatibilidade como sendo a capacidade de um biomaterial de possuir uma resposta apropriada em uma aplicação específica, com o mínimo de reações alérgicas, inflamatórias ou tóxicas, quando em contato com os tecidos vivos ou fluidos orgânicos,

de forma a viabilizar sua utilização sem prejuízos consideráveis à saúde do paciente. Além disso, em certas aplicações, ocorre uma interação entre o tecido e o biomaterial com o propósito de maximizar seu efeito, sendo definido como bioatividade (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019; RABBERS, 2016).

Um biomaterial não deve ser imunogênico; precisa apresentar características como: biocompatibilidade, biofuncionalidade (capacidade de desempenhar apropriadamente a função desejada), bioatividade (propriedade de desenvolver uma interação química com o meio biológico), ser inerte (menor suscetibilidade a causar respostas biológicas adversas) e esterilizável (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019). Vale ressaltar que sempre haverá inflamação no local de implante do biomaterial devido a rompimentos de tecido e vasculares, porém, o tipo da resposta, sua duração e intensidade dependerão das características físico-químicas de cada biomaterial e do organismo (SANTOS; MARINHO; MIGUEL, 2013; DOS SANTOS; BRANDALISE; SAVARI, 2017; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019).

Pelo fato desses dispositivos terem contato direto com os tecidos humanos, estes podem apresentar uma enorme gama de perigos biológicos, tais como interações teciduais adversas, carcinogenicidade, genotoxicidade, que devem ser excluídos anteriormente à sua aplicação (SAKAGUCHI; POWERS, 2012; INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, 2013). Portanto é muito importante que ensaios de biocompatibilidade sejam realizados nestes materiais, pois permite avaliar possíveis interações destes com o organismo dando maior segurança do material (RABBERS, 2016; PIRES, BIERHALZ, MORAES, 2015; GHASEMI-MOBARAKEH *et al.*, 2019).

Os requisitos para essa biocompatibilidade são complexos e estritos, variando com a aplicação médica específica. A rejeição de um implante ortopédico devido à liberação de íons metálicos,

por exemplo, acarretará falha definitiva do dispositivo. Desta forma, um implante metálico deve ser feito de material que não libere compostos tóxicos e que não cause reações inflamatórias e alérgicas significativas para o paciente. Em alguns estudos, a biocompatibilidade de biomateriais é classificada de acordo com sua habilidade de induzir células ou tecidos à morte (citotoxicidade), formação de câncer, dano genético (mutagenicidade), resposta imunológica (imunogenicidade) ou coagulação de sangue (trombogenicidade) (LANDUCI, 2016).

O cateter venoso central e o enxerto ósseo são os tipos de implantes mais aplicados no Brasil e no mundo, visto que o cateter é amplamente utilizado em pacientes de quimioterapia e hemodiálise, para a administração de medicamentos, e o enxerto ósseo devido ao grande número de lesões ósseas causadas por doenças como osteoporose e o câncer, além de acidentes de trânsito e práticas esportivas (LANDUCI, 2016).

CATETER VENOSO CENTRAL

Os cateteres venosos centrais (CVC), também denominados dispositivos de acesso venoso central, são usados para facilitar a administração de soluções, medicamentos e hemoderivados (MESIANO, MERCHÁN-HAMANN, 2007). São usados frequentemente, em pacientes de todas as idades que precisam de acesso venoso por tempo prolongado, normalmente submetidos a hemodiálise, hemoterapia, quimioterapia e nutrição parenteral prolongada. Normalmente, esses cateteres são implantados em uma grande veia no tórax ou na parte superior do braço, permanecendo no local enquanto durar o tratamento. Eles podem ser de lúmen único ou múltiplo, semi ou totalmente implantáveis, de curta ou longa permanência, além de serem produzidos de diferentes materiais (NEVES JUNIOR, *et al.* 2010; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2016).

Apesar de seu uso ser benéfico ao paciente, o uso do cateter venoso central oferece risco de complicações relacionadas ao implante, tais como: ruptura ou deslocamento acidental, oclusão, trombose venosa, flebite, mau posicionamento, sepse, infecção, embolia por cateter, dificuldade de remoção, manipulação e manutenção ruim do mesmo (JESUS, SECOLI, 2007). A infecção é a complicação mais grave associada aos cateteres e implica em um aumento da morbidade, de forma geral, ocorre em aproximadamente 19% dos pacientes, sendo 12% dos casos de bacteremia e 7% de infecções locais. Os microrganismos mais identificados, neste tipo de infecção, são *Staphylococcus aureus*, bacilos aeróbios gram negativos e *Candida albicans* (NEVES JUNIOR, *et al.* 2010; RUIZ, *et al.* 2013; ORTOLANI, GASPARINO, TRALDI, 2013; PARRA-FLORES, 2016).

A chegada dos microrganismos no cateter ocorre de três formas: extraluminal, intraluminal e hematogênica. A via extraluminal é a mais frequente em cateteres de curta permanência, sendo consequência da passagem de microrganismos presentes na pele durante a inserção ou da colonização do ponto cutâneo de entrada do cateter. A via intraluminal apresenta maior ocorrência em cateteres de longa duração, e é causada pela infusão de líquidos contaminados ou pela manipulação do cateter, que causa a colonização das portas de entrada dele. A via hematogênica é a menos frequente, quando comparada a extraluminal e a intraluminal, e é decorrente de bacteremia secundária a um foco séptico distante. Isso ocorre pois é gerado um biofilme que implica na adesão e a colonização do cateter pelos microrganismos, originando uma matriz biológica que favorece a proliferação e multiplicação dos patógenos (RUIZ *et al.*, 2013).

A colonização microbiana do cateter está relacionada com o tipo de material, a localização, o número de lúmens, o tempo de permanência e o tipo de implantação do acesso vascular, além das características do paciente, como a doença de base, a gravidade do estado clínico do paciente, suas condições imunológicas, o tipo de curativo utilizado e a manipulação frequente (NEVES

JUNIOR *et al.*, 2010; MESIANO, HAMANN, 2007; ROSS *et al.*, 2006, PARRA-FLORES, 2016).

As infecções causadas pelo uso do cateter são de difícil diagnóstico. No quadro clínico, o paciente apresenta febre, podendo ou não haver dor, calor, rubor, edema e exsudato próximo ao local de inserção do cateter, podendo haver também sinais sistêmicos, que incluem tremores, hipotensão, taquicardia e temperatura acima de 38 °C. A infecção da corrente sanguínea, bacteremia e sepse constituem complicação grave de grande morbimortalidade, com maior risco e agravo em pacientes debilitados ou imunossuprimidos, sendo causa frequente de reinternações em pacientes em hemodiálise. Os custos de internação e o tempo de permanência hospitalar aumentam significativamente nos pacientes com bacteremia (ROSS *et al.*, 2006; ROSS, 2006; REIS; FAJARDO; OLEGÁRIO, 2017).

As infecções relacionadas ao uso do cateter podem ser caracterizadas de três formas: infecção do óstio, infecção do túnel ou da bolsa e bacteremia. A infecção do óstio se caracteriza pela hiperemia e/ou a saída de secreção purulenta que se estende até 2 cm do orifício por onde se exterioriza o cateter, apresenta menor gravidade e responde bem aos cuidados locais, não sendo necessária a retirada do cateter. A infecção do túnel do cateter se caracteriza pela hiperemia e/ou saída de secreção purulenta por mais de 2 cm do orifício do cateter, não responde bem à antibioticoterapia sistêmica isolada, sendo necessária a retirada do cateter. Enquanto a bacteremia se caracteriza pela presença de febre e calafrios em pacientes com cateter venoso central sem outro foco infeccioso aparente, nesses casos deve ser feita coleta de hemoculturas periférica e do cateter, o diagnóstico é definitivo quando o cateter apresenta cultura positiva com 15 ou mais unidades formadoras de colônia, dado que constitui índice de infecção, o tratamento pode ser feito com antibioticoterapia e remoção do cateter (ROSS *et al.*, 2006; NEVES JUNIOR *et al.*, 2010).

ENXERTO ÓSSEO

O tecido osso se tornou o segundo tecido mais transplantado após o sangue. O enxerto ósseo é utilizado para reposição óssea nos locais de perda ou lesão tecidual, com o objetivo de restabelecer a arquitetura óssea original, sua função e estética. As próteses devem ser réplicas da aparência, assim como das propriedades biológicas e mecânicas. A osteointegração (união estável e funcional entre os ossos e o enxerto) - ancoragem de um implante endoósseo - apagar é fundamental para sucesso clínico do enxerto (LOBB *et al.*, 2019; VASCONCELOS, 2008; MENDES, 2016).

De acordo com Machado (2016), as indicações mais comuns para a utilização de enxerto ósseo em cirurgia ortopédica incluem falhas nos locais de fratura, fraturas cominutivas, fraturas com união tardia ou não-união, artrodeses, osteotomias corretivas, fusão espinhal, perda óssea devido à neoplasia ou cistos ósseos. Outras indicações para o uso de enxertos ósseos são procedimentos de alongamento de membros, aprimoramento de próteses de substituição de articulação, preenchimento de orifícios deixados por parafusos após remoção de placas, neurocirurgias, cirurgias maxilofaciais e procedimentos odontológicos.

Segundo Judas, Figueiredo e Dias (2009), a classificação dos enxertos ósseos é feita de acordo com a sua origem (autoenxertos, aloenxertos, xenoenxertos), a sua organização estrutural (corticais, esponjosos, cortico-esponjosos, osteocartilagíneos), o método usado no seu processamento (calcificados ou mineralizados, descalcificados ou desmineralizados) e na sua preservação (frescos, congelados, liofilizados) e, ainda, quanto ao suprimento sanguíneo (vascularizados ou desvascularizados) e quanto à sua exposição a agentes físicos, visando uma esterilização complementar (óxido de etileno, irradiação ionizante).

O enxerto ósseo autógeno é um procedimento em que o tecido ósseo é colhido de um sítio e transplantado em outro sítio do mesmo paciente. É considerado o osso ideal para a realização do enxerto, uma vez que sua eficácia é comprovada, no entanto, sua aplicação é limitada pela disponibilidade de material e por se tratar de um procedimento muito doloroso ao paciente (DUBRUEL; VLIERBERGHE, 2014). Sua formação se dá por três mecanismos: a osteogênese, a osteoindução e a osteocondução. A osteogênese surge das células precursoras osteogênicas transplantadas no enxerto, as quais se proliferam e estabelecem novos centros de formação óssea (osteóide). Nessa fase, a quantidade de regeneração óssea se dá pela quantidade de células transplantadas que resistem ao procedimento. Na osteoindução, o enxerto induz a transformação das células precursoras em osteoblastos. Na osteocondução ocorre a formação óssea por meio de um processo de crescimento de capilares e células ósseas progenitoras, o enxerto atua como um arcabouço para a deposição do osso novo pelo tecido ósseo adjacente. Nessa fase a matriz é reabsorvida e substituída pelo novo osso formado. Esse tipo de enxerto ósseo é o único a fornecer células imunocompatíveis, especialmente na fase I da osteogênese, onde ocorre a proliferação das células ósseas. O enxerto ósseo autógeno pode ser obtido de diferentes regiões do corpo, sendo que o enxerto cortical obtido da crista ilíaca tem sido considerado o melhor dos materiais de reconstrução, assim como a calota craniana, a tíbia, as costelas e a mandíbula (DINATO, NUNES, SMIDT, 2007; PINTO, *et al.*, 2007; MACHADO, 2016).

O enxerto ósseo alógeno é aquele em que o doador e o receptor são indivíduos diferentes, porém da mesma espécie. Normalmente é proveniente de um banco de tecidos, sendo o enxerto fresco-congelado o mais utilizado nos enxertos alógenos, uma vez que o congelamento diminui a antigenicidade. No entanto, as limitações desse tipo de enxerto são o risco de rejeição e de transmissão de doenças (PINTO, *et al.*, 2007; MACHADO, 2016).

O enxerto ósseo xenógeno são realizados com o tecido ósseo proveniente de um indivíduo de espécie diferente. As diferenças antigênicas desse enxerto são mais acentuadas e exigem um tratamento mais vigoroso para a prevenção da rejeição. O osso bovino é bastante utilizado e tem apresentado resultados satisfatórios nos enxertos, dado que apresenta similaridade química e física ao osso humano. Entretanto, assim como nos aloenxertos, os xenoenxertos também apresentam risco de rejeição e de transmissão de doenças (DINATO, NUNES, SMIDT, 2007; PINTO, *et al.*, 2007; MACHADO, 2016).

Os enxertos aloplásticos correspondem aos biomateriais e podem ser classificados de acordo com a origem (natural ou sintética), a composição química (metálicos, cerâmicos, poliméricos ou compósitos), a ação mecânica e a configuração espacial (blocos sólidos, lâminas, esponjas porosas e hidrogéis). Esses biomateriais são inertes com pouca ou nenhuma atividade osteoindutora. Os benefícios desses materiais são o tempo de duração da cirurgia, os múltiplos tamanhos e formatos disponíveis, no entanto existe o risco de rejeição seguido de infecção, sendo necessária uma nova intervenção cirúrgica (SANTOS, 2011; DANTAS, 2011).

Os enxertos de osso esponjoso são caracterizados por finas trabéculas separadas por espaços repletos de células hematopoiéticas, que facilita a migração de vasos, células e deposição de tecido ósseo, mas não proporciona suporte mecânico. Consiste em tecido ósseo trabecular removido do interior de ossos longos da região metafisária, tendo como principais locais de coleta a metáfise do úmero, a crista ilíaca e a metáfise da região proximal da tíbia. Frequentemente é utilizado para o preenchimento das falhas ósseas. A neoformação óssea se dá de forma aposicional, com total substituição do material enxertado ao longo do tempo, uma vez que são vascularizados mais rapidamente e de maneira mais completa. (MACHADO, 2016; MORATO, 2013; SERAFINI, 2015).

O enxerto ósseo cortical é obtido do córtex dos ossos longos, possui uma microarquitetura compacta, formada por lâminas justapostas, intensamente mineralizadas, dispostas concêntricamente ao redor dos canais de Havers. Promove predominantemente osteocondução e suporte estrutural e é indicado no tratamento de fraturas cominutivas. Também pode ser utilizado em alongamento ósseo, tratamento de não-união de fraturas e preservação de membros. Sua cicatrização passa por um período crítico durante a incorporação, pois o enxerto é gradativamente absorvido para depois formar o osso novo, tornando-se fraco e vulnerável à ruptura (MACHADO, 2016; MORATO, 2013; SERAFINI, 2015).

O enxerto ósseo corticoesponjoso é composto tanto pelo tecido ósseo esponjoso quanto compacto. Esse tipo de enxerto apresenta ação osteogênica, osteocondutiva, osteoindutiva e suporte estrutural. Os locais de coleta mais comuns são as costelas e a porção craniodorsal da espinha ilíaca. É utilizado em casos de perdas ósseas severas e reconstruções bucomaxilofaciais (MACHADO, 2016; MORATO, 2013; SERAFINI, 2015).

O tecido osteocartilágneo ou osteocondral resulta da associação entre a cartilagem articular e o osso subcondral (MACHADO, 2016).

Os tecidos ósseos alógenos e xenógenos não são utilizados sem preparação prévia (fresco), visto que apresentam resultados insatisfatórios devido à resposta imunogênica e à lenta incorporação, além do risco de transmissão de doenças. Sendo então conservado de duas formas: congelados e liofilizados. Em contrapartida o enxerto autólogo pode ser utilizado à fresco, congelado ou liofilizado (MACHADO, 2016; SUDATI, 2016).

O processo de congelamento é realizado colocando o tecido ósseo em ultrafreezer em temperaturas entre -60°C a -80°C , podendo ser guardado por até cinco anos. O congelamento diminui a imunogenicidade do enxerto, preservando as propriedades biomecânicas e osteoindutivas do tecido (SUDATI, 2016; GALIA, *et al.*, 2005; MACHADO, 2016).

Em contrapartida a técnica de liofilização consiste no congelamento rápido do osso, previamente lavado e desengordurado, seguido por desidratação por sublimação. Esse processo ocorre por meio do liofilizador, que mantém baixa temperatura e pressão necessária em seu interior, ocorrendo, então, mínima alteração bioquímica do tecido e preservação da estrutura celular (o mesmo não ocorreria no processo de desidratação convencional por evaporação). Em enxertos alógenos e xenogenos, é indicado que o desengorduramento seja realizado antes da liofilização com o objetivo de remover os possíveis agentes imunogênicos (células medulares e gordura) (SUDATI, 2016; MACHADO, 2016; DUARTE, SCHAEFFER, 2000; MORATO, 2013).

Apesar disso, a liofilização não se trata de um processo estéril, sendo, então, necessário que o material liofilizado seja esterilizado (preferencialmente com irradiação gama ou autoclavagem) para posterior enxertia. A esterilização realizada em autoclave pode reduzir a resistência à compressão dos enxertos ósseos liofilizados em até 70%, aumentando significativamente o risco de fraturas do enxerto no pós-cirúrgico (SUDATI, 2016; MACHADO, 2016; DUARTE, SCHAEFFER, 2000; MORATO, 2013).

Essa técnica tem se mostrado um método eficiente na conservação dos tecidos para uso em longo prazo. Após o processo, o material é embalado a vácuo e pode ser armazenado por um período de cinco anos e pode permanecer em temperatura ambiente, o que facilita o manuseio transoperatório. O processo de liofilização óssea proporciona uma diminuição da antigenicidade do enxerto, reduzindo o risco de rejeição pelo receptor. Associada à esterilização, é considerada um dos processos com menor risco de transmissão de doenças (SUDATI, 2016; MACHADO, 2016; DUARTE, SCHAEFFER, 2000; MORATO, 2013).

REFERÊNCIAS

GHASEMI-MOBARAKEH, L., KOLAHREEZ, D., RAMAKRISHNA, S., WILLIAMS, D. Key terminology in biomaterials and biocompatibility. **Biomedical Engineering**, vol. 10, p. 45-50, 2019.

RUIZ, O. M. P., BETANCOR, N. O., LÓPEZ, L. M., PÉREZ, R. A. Infecção relacionada com catéter venoso. **Revista Española de Anestesiología y Reanimación**, v. 60, n. 4, p. 215-225, 2013. http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?x=0&y=0&_3_keywords=biocompatibilidade&_3_formDate=1441824476958&p_p_id=3&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&_3_groupId=0&_3_struts_action=%2Fsearch%2Fsearch&_3_cur=1&_3_format=

RABBERS, A. S. **Desenvolvimento, caracterização e avaliação da biocompatibilidade de compósito a base de colágeno e óleo da polpa de pequi (Caryocar brasiliense Camb.)**. 2016. Dissertação de Mestrado. Ciência Ambiental. Universidade Federal de Goiás. Goiânia. 2016.

PIRES, A. L. R., BIERHALZ, A. C. K., MORAES, A. M. Biomateriais: tipos, aplicações e mercado. **Química nova**, v. 38, n.7, p. 957-971, 2015

NEVES JUNIOR, M. A., MELO, R. C., GOES JUNIOR, A. M. O., PROTTA, T. R., ALMEIDA, C. C., FERNANDES, A. R., PETNYS, A., RABONI, E. Infecções em cateteres venosos centrais de longa permanência: revisão da literatura. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 9, n. 1, p. 46-50, 2010.

ORTOLANI, L. GASPARINO, R. C., TRALDI, M. C. Complicações associadas ao uso de cateter totalmente implantáveis em crianças e adolescentes. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 59, n. 1, p. 51-56, 2013.

MACHADO, H. N. **Enxertos ósseos**: uma alternativa no tratamento de animais de companhia. Trabalho de conclusão de curso. UFRGS. Porto Alegre. 2016.

LOBB, D. C., DEGEORGE JUNIOR, B. R., CHHABRA, A. B. Bone Graft Substitutes: Current Concepts and Future Expectations. **Journal of Hand Surgery**, v. 44, n. 4, p. 497-505, 2019.

VASCONCELOS, Y. Ossos artificiais. **Revista FAPESP**, v. 150, p. 92-95, 2008.

PINTO, J. G. S., CIPRANDI, M. T. O., AGUIAR, R. C., LIMA, P. V. P., HERNANDEZ, P. A. G., SILVA JUNIOR, A. N. Enxerto autógeno x biomateriais no tratamento de fraturas e deformidades faciais - uma revisão de conceitos atuais. **Revista da Faculdade de Odontologia UPF**, v. 12, n. 3, p. 79-84, 2007.

DINATO, J. C., NUNES, L. S., SMIDT, R. Técnicas cirúrgicas para regeneração óssea viabilizando a instalação de implantes. **I Congresso Internacional de Periodontia**. 2007.

JUDAS, F., FIGUEIREDO, H., DIAS, R. **Biomateriais em cirurgia ortopédica reconstrutiva**. Clínica Universitária de Ortopedia dos HUC. 2009.

SANTOS, K. S., **Biomateriais na regeneração óssea (revisão de literatura)**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Goiás. Goiânia. 2011.

MORATO, G. O. **Osso esponjoso liofilizado de cão utilizado como enxerto puro e associado a plasma rico em plaquetas ou medula óssea em falhas ósseas induzidas em coelhos** – estudo experimental. Dissertação de Mestrado. UNESP. Jaboticabal. 2013.

SERAFINI, G. M. C. **Vértebra coccígea como alternativa a autoenxertos corticoesponjosos tradicionais** – análise de resistência e estrutura. Tese de Doutorado. UFSM. Santa Maria. 2015.

DUARTE, L. S., SCHAEFFER, L. Comparação da resistência à compressão de ossos bovinos congelados e liofilizados. **Revista Brasileira de Engenharia Biomédica**, v. 16, n. 2, p. 89-93, 2000.

GALIA, C. R., ROSITO, R., MELLO, T. M., MACEDO, C. Uso de enxerto ósseo homólogo e heterólogo em diáfise femoral de ratos: comparação entre enxerto ósseo congelado e liofilizado. **Revista Brasileira Ortopédica**, v. 40, n. 3, p. 141-146, 2005.

SUDATI, A. L. C. **Utilização de enxerto homólogo em implantodontia**: revisão de literatura. Trabalho de Conclusão de Curso. UFRGS. Porto Alegre. 2016.

LANDUCI, M. C. **Caracterização das propriedades mecânicas de biomateriais metálicos**. Dissertação de Mestrado. UNESP. Bauru. 2016.

MESIANO, E. R. A. B., MERCHÁN-HAMANN, E. Infecções da corrente sanguínea em pacientes em uso de cateter venoso central em unidades de terapia intensiva. **Revista Latino Americana de Enfermagem**, v. 15, n. 3, 2007.

LANDUCI, M. C. **Caracterização das propriedades mecânicas de biomateriais metálicos**. 2016. Dissertação de mestrado. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho. Bauru. 2016.

JESUS, V. C., SECOLI, S. R. Complicações acerca do cateter venoso central de inserção periférica (PICC). **Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 6, n.2, p. 252- 260, 2007.

SOBRE AUTORES E AS AUTORAS

Bibiana Bauer Barcellos

Médica graduada pela Universidade Católica de Pelotas (2022), atualmente é Residente em Medicina Interna no Hospital Escola - UFPel. Foi monitora da disciplina de Imunologia Clínica e presidente da Liga Acadêmica de Endocrinologia e Nutrologia na mesma universidade. Dentista graduada pela Universidade Federal de Pelotas (2008), Especialista em Saúde da Família pela UNASUS-UFPel (2012) e em Dentística pelo SOERGS (2012). Atuou como Cirurgiã-Dentista estatutária na Prefeitura Municipal de Pelotas (2009-2017), como orientadora do curso de Especialização em Saúde da Família UNASUS-UFPel (2013-2015) e como preceptora do Programa de Educação pelo Trabalho para a Saúde (PET-Saúde) da UFPel em parceria com o Ministério da Saúde e Prefeitura Municipal de Pelotas/RS (2009-2012).

<https://orcid.org/0009-0003-4341-7615>

<https://lattes.cnpq.br/4734272689808033>

bibibarcellos@hotmail.com

Bruna Frizzo Salvador

Bruna Frizzo Salvador, médica egressa da Universidade Católica de Pelotas - UCPel (2018-2023). Durante a graduação, participou ativamente como Monitora Acadêmica Remunerada na área de Necessidades em Saúde Materno-Infantil. Possui produção científica na área de Pediatria e Genética. Participou de diversos eventos dedicados à atualização e aprendizado nas mais diversas áreas, inclusive como Organizadora. Além disso, dedicou-se extensamente em atividades extracurriculares de Projetos de Extensão, Ligas Acadêmicas e Estágios com ampla carga horária nas especialidades de Psiquiatria na Clínica São José em Porto Alegre-RS e em Urgência e Emergência no Pronto Socorro Municipal de Pelotas-RS. Atuou como Coordenadora Local do Comitê UCPel da Federação Internacional de Associações de Estudantes de Medicina (IFMSA Brazil), com objetivo de promover educação em saúde, perfazendo 787 horas de atividades. Atualmente, dedica-se às provas de Residência Médica com interesse profissional na área de Psiquiatria.

<http://lattes.cnpq.br/1948922573410322>

brunasalvadorfrizzo@gmail.com

Camila Costa Vogel

Possui graduação em Medicina pela Universidade Católica de Pelotas (2012). Concluiu Residência Médica em Pediatria, em 2015, no Hospital Universitário São Francisco de Paula (HUSFP/UCPel). Coursou Residência Médica em Alergia e Imunologia Pediátrica, na Instituição Universidade Federal Fronteira Sul (UFFS) - Campo de Prática Hospital da Cidade de Passo Fundo (HCPF). Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Pediatria e Imunologia e Alergia Pediátrica.

<http://lattes.cnpq.br/9082411632924379>

Camila Furtado Hood

Médica graduada pela Universidade Católica de Pelotas. Pós-graduanda com ênfase em desenvolvimento infantil na Universidade Católica de Pelotas no Mestrado Profissional Saúde do Ciclo de Vida. Durante a graduação, teve a oportunidade, além de apresentar trabalhos em eventos científicos, também participar da organização de eventos acadêmicos. Suas publicações incluem artigos, capítulos de livros e um documento sobre Anomalias Congênitas do Ministério da Saúde do Brasil. Atualmente, ela trabalha como médica no setor de pediatria de uma Unidade de Pronto Atendimento na cidade de Rio Grande, no sul do Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/4779293561090028>

<https://orcid.org/0000-0003-2436-0740>

camilahood@hotmail.com

Catarina Ribeiro Tassoni

Médica pela Universidade Católica de Pelotas. Médica residente em Cirurgia Cardiovascular pelo Instituto de Cardiologia de Porto Alegre.

<https://orcid.org/0009-0004-9556-7065>

<http://lattes.cnpq.br/8929834604272622>

catarinaribeirofassoni@gmail.com

Daniela Nogueira Zambrano

Médica formada pela Universidade Federal de Pelotas (UFPe) com especialização em Medicina Interna e Gastroenterologia. Defesa de Mestrado em Saúde e Comportamento pela Universidade Católica de Pelotas, apresentada em 16/01/2018. Linha de pesquisa: sarcopenia e cirrose hepática.

<http://lattes.cnpq.br/0461730386788144>

Eduardo Bardou Yunes Filho

Possui graduação em Medicina pela Universidade Católica de Pelotas (2009). Concluiu Residência Médica em Medicina Interna pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre em 2013 e em Endocrinologia e Metabologia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre em 2015. Mestre em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (conceito CAPES 6, considerado de excelência internacional), tendo recebido o título em abril de 2017. Atualmente é Professor do curso de Medicina da Universidade Católica de Pelotas das disciplinas de Patofarmacologia Clínica e de Endocrinologia e Metabologia. Além disso, realiza atendimentos focados na área de Endocrinologia em seu consultório médico particular, localizado em Pelotas/RS.

<http://lattes.cnpq.br/9665605080656020>

Erik Antonelli Possamai Della

Graduando em Medicina pela Universidade Católica de Pelotas (2020-2025). Participou como membro da Liga Acadêmica de Imunologia Clínica UCPEL no período de Junho de 2021 à Dezembro de 2022. Participou como Bolsista no Projeto de Extensão de Atenção Domiciliar - UCPEL no período de Abril à Dezembro de 2022. Até o presente atua como diretor de extensão da Liga Acadêmica de Neurologia e Neurocirurgia UCPEL.

<https://lattes.cnpq.br/1495809806561682>

<https://orcid.org/0009-0000-3417-4592>

erikpossamai@gmail.com

Gabriela Tais Stiehl

Particpei da diretoria da liga de imunologia da UFPEL e da UCPEL como membro da diretoria promovendo atividades em grupo e participando da organização de atividades.

Particpei da Liga de Diagnóstico por Imagem (LADI) da UCPEL como presidente organizando e promovendo atividades para o meio.

Particpei como membro da diretoria e como fundadora da Liga Acadêmica de Farmacologia Clínica (LAFARC) da UCPEL.

<http://lattes.cnpq.br/0205098831785039>

gabrielataisstiehl@gmail.com

Gabrielle Bortolon

Graduanda em Medicina na Universidade Católica de Pelotas (UCPEL), com conclusão do curso em 2023.

<http://lattes.cnpq.br/0729814669126050>

<https://orcid.org/0009-0007-8499-205X>

gabrielle-mf@hotmail.com

Gustavo Gonzales Real

Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande (2007), especialização através de Residência Médica em Medicina Interna, Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva pelo hospital de Clínicas de Porto Alegre. É mestre pelo programa de Saúde e Comportamento na Universidade Católica de Pelotas (UCPEL). É membro titular da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED) e do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB), tendo também como área de atuação a motilidade gastrointestinal e doenças inflamatórias intestinais. Atualmente atua como Gastroenterologista e Endoscopista na cidade de Pelotas-RS e médico gastroenterologista do Hospital Escola - EBSERH / UFPEL.

<http://lattes.cnpq.br/1597587457803869>

Hiram Larangeira de Almeida Jr

Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal de Pelotas (1983), especialização em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (1984) e pela Universidade de São Paulo (1986). Realizou doutorado em medicina, na qualidade de bolsista do Serviço Alemão de Intercâmbio Acadêmico -DAAD, no departamento de Dermatologia do Klinikum Steglitz da Universidade Livre de Berlim (Freie Universität Berlin) (1991) e pós-doutorado no departamento de Dermatologia da Universidade de Colônia (Universität zu Köln) (2002), com bolsa da CAPES e da Fundação Alexander von Humboldt. Obteve o título de livre-docente pela Universidade de São Paulo em 2007. Atualmente é professor adjunto do Mestrado e Doutorado em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas e professor titular de Dermatologia da Universidade Federal de Pelotas. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Dermatologia, atuando principalmente nos seguintes temas: epidemiologia, genodermatoses, microscopia eletrônica de varredura e microscopia eletrônica de transmissão.

<http://lattes.cnpq.br/4606776068807818>

<https://orcid.org/0000-0003-0705-1778>

Jéssica Taíse Hüller Goergen

Jéssica Taíse Hüller Goergen, estudante de Medicina da Universidade Católica de Pelotas, atualmente cursando o 9º semestre. Atual Vice-presidente da Liga Acadêmica de Dermatologia e Cirurgia Dermatológica (LADERMA) da Universidade Católica de Pelotas (UCPEL), membro da Liga Acadêmica de Pediatria (LAP) da UCPEL, Bolsista do Projeto de extensão Saúde na Sala de Espera da UCPEL e Estagiária do ambulatório de Dermatologia UCPEL pela LADERMA e no Hospital São Francisco de Paula na Pediatria pela LAP. Durante a faculdade, participou extensivamente de ligas que a proporcionaram maior conhecimento e imersão científica, como a Liga de Imunologia Clínica da UCPEL, na qual foi membro e Vice-presidente, LADERMA como secretária, Liga de Diagnóstico por Imagem como membro e, participou do projeto de extensão Avaliação da colonização do estreptococo do grupo B em gestantes atendidas nos ambulatórios de pré-natal da UCPEL como bolsista voluntária. Juntamente com a diretoria da LADERMA, organizou a Campanha Dezembro Laranja em combate e prevenção ao câncer de pele e a Jornada Dermatologia além da pele. Ademais, aperfeiçoou o conhecimento teórico-prático como estagiária na Clínica Médica no Hospital de Caridade de Ijuí-HCI, totalizando 340 horas.

<http://lattes.cnpq.br/0963470103528266>

<https://orcid.org/0009-0005-0443-939X>

jessica.goergen@sou.ucpel.edu.br

João Jesus Fonseca dos Santos

Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal de Pelotas (2010), título de especialista em Clínica Médica pelo Hospital Santa Isabel da cidade de Blumenau (2015) e título de especialista em Cardiologia pela Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (2018).

<http://lattes.cnpq.br/2132543330302304>

José Ricardo de Souza Soares Júnior

Médico graduado na Universidade Católica de Pelotas (2020). Atualmente com especialização em andamento em Obstetrícia e Ginecologia no Hospital Fêmina (Grupo Hospitalar Conceição).
<http://lattes.cnpq.br/9347481596182461>

Julia Arriada Cabreira

Graduanda em Medicina pela Universidade Católica de Pelotas com início em 2018 a ser concluído em 2023. Integrou o Projeto Avaliação da Colonização do Estreptococo do grupo B em gestantes atendidas nos Ambulatórios de Pré-Natal da UCPEL em 2019 e 2020. Participou da Liga Acadêmica em Imunologia Clínica (LAIC-UCPEL) em 2019 e 2020. Participou da Liga Acadêmica em Oncologia e Hematologia Clínica (LAOH-UCPEL) de 2019 a 2021. Participou da Liga Acadêmica de Endocrinologia e Metabologia (LAEM-UFPEL) em 2019 e 2020, e também em 2021 fez parte da Diretoria da Liga Acadêmica de Semiologia Médica (LASEM-UCPEL) no cargo de Diretora de Extensão. Realizou estágio voluntário em Saúde Coletiva na UBS Areal I em Pelotas nos anos de 2019 e 2020, totalizando 128 horas. Atuou em 2020 como Monitora Voluntária da Disciplina de Clínica Geral de Adultos d UCPEL. Em 2023, faz parte da Liga Acadêmica de Urgência e Emergência, com estágio voluntário no Pronto Socorro de Pelotas e também faz parte do Projeto de Extensão denominado Saúde Mental na Sala de Espera, como voluntária.

<http://lattes.cnpq.br/2558166802224962>

<https://orcid.org/0000-0001-8228-5828>

juliaarriada@gmail.com

Júlia Sant'Anna de Farias

Possui graduação em Medicina pela Universidade Católica de Pelotas (2021). Residente em Dermatologia pela Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

<http://lattes.cnpq.br/5479551517247491>

Juliana de Mello

Possui ensino-médio pelo Centro Educacional Exponencial (2014). Tem experiência na área de Medicina.

<http://lattes.cnpq.br/2829887088157427>

julianaademello@gmail.com

Kênia Cordeiro Silva

Médica graduada pela Universidade Católica de Pelotas (UCPel). Atualmente residente em Medicina da Família e Comunidade pela Universidade Federal de Pelotas (UFPeL).

<http://lattes.cnpq.br/2789858305138799>

<https://orcid.org/0000-0001-6576-3007>

keniacordeirosilva@gmail.com

Larissa Carvalho Severico

Médica Dermatologista formada pelo Hospital Regional da Asa Norte (HRAN/SES/DF) (2014-2017). Título de especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia. Pós-graduada em Saúde da Família pela Universidade Federal de Pelotas (2013-2014). Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Pelotas (2006-2011). <http://lattes.cnpq.br/2715019810669962>

Larissa Hallal Ribas

Graduada em Medicina pela Universidade Católica de Pelotas (dez/2014). Residência Médica em Pediatria pela Universidade Católica de Pelotas, com atuação no Hospital Universitário São Francisco de Paula, em Pelotas, RS (março/2017). Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Pediatria (2017). Mestre em Saúde no Ciclo Vital, pela Universidade Católica de Pelotas (2020). Doutorado em Saúde e Comportamento, pela Universidade Católica de Pelotas (2021- em andamento). Plantonista em serviço de Telemedicina da UNIMED; professora auxiliar do curso de Medicina da Universidade Católica de Pelotas, da disciplina de Pediatria; sócia proprietária da Clínica Pediatrês, voltada aos cuidados de crianças e adolescentes.

<http://lattes.cnpq.br/6007392808073115>

<https://orcid.org/0000-0002-4340-9223>

Liss Andreza Nunes Druchak

Acadêmica do internato de medicina da Universidade Católica de Pelotas (UCPel). Membro fundadora do Projeto de Extensão Reciclação - A Ação da Reciclagem na Saúde Coletiva, vinculado à UCPel. Fez parte da Liga de Imunologia Clínica (LAIC) da Universidade Católica de Pelotas, da Liga de Oftalmologia da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) e da Liga de Ginecologia e Obstetrícia da Associação Médica de Pelotas (AMP). Também foi diretora do Comitê de Direitos Humanos e Paz da IFMSA Brazil UCPel 2020-2021.

<http://lattes.cnpq.br/9586340981157767>

druchak.liss@gmail.com

Maria Alice Souza de Oliveira Dode

É graduada em Medicina pela Universidade Federal de Pelotas (1982), fez residência em Endocrinologia e Metabologia na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (1985) e especialização em Educação em Saúde Pública na Universidade de Ribeirão Preto (1996). Foi secretária Municipal de Saúde no município de Jaguarão. Tem Mestrado (2004) e Doutorado em Epidemiologia pelo Programa de Pós graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas (2008). De 2008-2010 foi Diretora Científica da Associação Médica de Pelotas, RS. Atualmente é Professora Adjunta da Universidade Federal de Pelotas, lotada no Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e Professora na Universidade Católica de Pelotas. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Endocrinologia, atuando principalmente nos seguintes temas: diabetes, diabetes mellitus gestacional, saúde pública e epidemiologia.

<http://lattes.cnpq.br/2181684408173603>

Maria Noel Marzano Rodrigues Petruzzi

Cirurgiã-Dentista pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) (2008), Especialista em Endodontia (PUCRS, 2011) e Bioética Clínica (PUCRS, 2013), Mestrado (PUCRS 2010 - 2012) e Doutorado (2013 - 2017) em Odontologia na Área de Concentração em Estomatologia Clínica, Pós-Doutoramento em Ciências da Reabilitação no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC) da Universidade de São Paulo (USP) (2020 - 2022). Pesquisadora associada e orientadora no Grupo de Pesquisa em Ensino e Aprendizagem do Centro de Ciências da Saúde da UCPel (desde 2019 - atual) e do Grupo de Pesquisa em Respiração, Sono e Mastigação nas Anomalias Craniofaciais, do Laboratório de Fisiologia, Unidade de Imagens Funcionais do HRAC, USP (desde 2021 - atual). Docente do ciclo básico para o curso de Medicina. Docente orientadora de projetos de ensino, pesquisa e extensão (UCPel desde 2015, Uni9 2020 - 2022, USP Bauru, desde 2020). Gestão: Núcleo Permanente de Avaliação e Qualificação de Processos Educacionais do Curso de Medicina (UCPel, 2022).

<http://lattes.cnpq.br/4553966191737697>

Nathália Zibett Maestri

Formada em Medicina pela Universidade Católica de Pelotas no ano de 2020. Residência em Clínica Médica pela UFPEL.

<http://lattes.cnpq.br/7909303941063204>

Quelen Iane Garlet

Farmacêutica graduada pela Universidade Federal de Santa Maria. Mestre e Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal de Santa Maria. Tem experiência na área de Farmacologia, Fisiologia, Imunologia e Farmacognosia, Química analítica e Bioestatística. Atualmente é Professora Assistente na Universidade Católica de Pelotas (UCPel), onde ministra disciplinas de Farmacologia e Imunologia clínica para o curso de Medicina e é Coordenadora da Liga acadêmica de Farmacologia Clínica da UCPel e dos projetos de extensão "Ações comunitárias: Educação em Saúde", "UBS de todas as cores" e "Sensibilizarte". Atua como Pesquisador Colaborador no Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia aplicada à Saúde da Criança e do Adolescente na Faculdade Pelé Pequeno Príncipe (FPP).

<http://lattes.cnpq.br/7400658310121110>

<https://orcid.org/0000-0003-2861-2386>

Rafael Pelissaro

Médico residente em especialização pelo Centro de Ensino e Treinamento do Serviço de Anestesiologia de Joinville - CET-SAJ (2022-2025), Joinville, SC. Graduado pela Faculdade de Medicina da Universidade Católica de Pelotas (2016-2021), Pelotas, RS. Conclusão do Ensino Médio no Colégio Energia (2013), Florianópolis, SC. Formação Complementada com Intercâmbio Internacional (2012), Winter Garden, FL. Realizou programa de aperfeiçoamento da Língua Inglesa (2013), Cambridge, UK.

<http://lattes.cnpq.br/95559298129244397>

Rafaela Kirsch Verza

Graduanda em Medicina pela Universidade Católica de Pelotas - UCPel (2023). Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Cirurgia. Realizou atividade prática extracurricular em Cirurgia Pediátrica (02/2021) e Cirurgia Vascular e Endovascular (07/2021). Foi vice-Presidente da Liga acadêmica de Cirurgia Plástica da UFPEL (LACIP) (2021-2022) e membro da Liga Acadêmica de Imunologia Clínica (LAIC) (04/2019-11/2019), da Liga Acadêmica de Endocrinologia e Nutrologia (LAEN) (05/2019-11/2019) e da Liga Acadêmica de Urgências e Emergências Médicas (LAUEM) (03/2021-09/2021; 10/2021-03/2022).

<http://lattes.cnpq.br/239529216547053>

<https://orcid.org/0000-0002-7863-6522>

rafaelkv18@hotmail.com

ÍNDICE REMISSIVO

A

anemia 18, 23, 27, 51, 84, 86, 87, 108, 110, 111, 128
articulares 14, 15, 17, 18, 20
artrite 12, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 27, 60, 62, 63, 73, 83, 106, 107, 119
artrite reumatoide 12, 14, 15, 18, 20, 21, 24, 25, 27, 107
autoanticorpos 28, 29, 44, 105, 110, 112, 116
autoimunidade 28, 29, 30, 37, 58, 104, 105, 106, 109

B

bacteremia 173, 174

C

câncer 88, 140, 172, 185
cardiopatia reumática 56, 57, 66
cardite 59, 60, 61, 63, 64

D

diabetes mellitus 27, 187
doença autoimune 37, 49, 107, 125
doença celíaca 27, 48, 49, 50, 51, 91, 108, 111
doença de Crohn 82, 83
Doença de Graves 27, 29, 30, 31, 32, 108
doença inflamatória crônica 68

E

enxerto ósseo 172, 175, 176, 177, 178, 181

F

fatores ambientais 27, 28, 36, 44, 68, 69, 71, 80, 108, 115
fatores genéticos 14, 27, 29, 35, 58, 139
febre reumática 12, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 65
fistulizante 82

G

gliadina 48, 49, 52
glicose 34, 37, 39, 40, 44, 45, 107, 146
Glomerulonefrite 120, 121, 122, 123

glomérulo renal 34
Granulomatose de Wegener 116, 120

H

hiperglicemia 34, 39, 44, 45
hipertireoidismo 27, 31, 111
hipoglicemia 42, 110
hipotireoidismo 27, 28, 30, 108, 111, 112

I

imunidade inata 68, 134, 156
insulina 34, 36, 38, 44, 107, 110, 112

M

macroangiopatias 34
manifestações clínicas 18, 30, 31, 51, 66, 92, 106, 107, 135, 142, 148, 157, 158
microangiopatias 34
mimetismo molecular 28, 58

N

Necrólise Epidérmica Tóxica 138, 139, 149
nervos periféricos 34

P

pleurite 18, 121
psoríase 68, 69, 70, 71, 72, 74, 75, 76, 77
púrpura palpável 119, 120

R

retocolite ulcerativa 86

S

Síndrome de Sjogren 17

T

Tireoidite de Hashimoto 27, 28, 29, 30

V

vasculite reumatoide 18
Vírus Sincicial Respiratório 131

WWW.PIMENTACULTURAL.COM

ASPECTOS CLÍNICOS DE PATOLOGIAS DO SISTEMA IMUNE

