



Doenças reumáticas e a Cirurgia Vascular

DRA. FRANCINNE MACHADO RIBEIRO

REUMATOLOGISTA DO HOSPITAL DA LAGOA E EDITORA DO BOLETIM DA SOCIEDADE DE REUMATOLOGIA DO RIO DE JANEIRO

O avanço na Medicina, com seus métodos diagnósticos, terapia biológica e genética trouxe, ao dia-a-dia do médico, a necessidade cada vez maior de contar com outras especialidades, transformando o ato médico em uma abordagem multidisciplinar. Na Reumatologia não poderia ser diferente: hoje contamos com análises de imagem que permitem estudos anatômicos altamente conclusivos, detecção de autoanticorpos que complementam muitos diagnósticos de modo não invasivo, técnicas de microscopia para aquelas situações em que só a biópsia define um diagnóstico e, finalmente, tratamentos cada vez mais sofisticados, que permitem tratar uma determinada parte do sistema imunológico, sem os riscos de toxicidade e infecção que as medicações mais antigas acarretavam. E é nesse processo que o intercâmbio do reumatologista com outros especialistas traz cada vez mais benefícios ao principal interessado: o ser humano que se encontra doente e precisa de nossa ajuda. Outro fator de convergência é a preocupação cada vez maior por parte do reumatologista com a doença cardiovascular. Isso se torna especialmente grave na Artrite Reumatóide e no Lúpus Eritematoso Sistêmico¹. Nessas duas condições, um estado inflamatório persistente que envolve lesão endotelial e

produção de citocinas pró-inflamatórias, aliado ao uso prolongado dos corticosteróides, acarreta um aumento significativo de mortalidade nesses pacientes, quando comparados à população geral. Medidas agressivas, outrora inimagináveis para um reumatologista, como uso precoce de estatinas, vigilância sobre hábitos de vida (especialmente dieta, atividade física e tabagismo), investigação de doença coronariana e cérebro-vascular, tornaram-se rotineiras na prática ambulatorial e hospitalar, aproximando ainda mais as duas especialidades. A seguir, as principais doenças reumáticas de envolvimento sistêmico serão discutidas, com o objetivo de auxiliar a busca, sempre, de um diagnóstico precoce.

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

O LES é uma doença inflamatória de origem auto-imune, com envolvimento multissistêmico. Suas causas ainda são desconhecidas, apesar da presença de marcadores genéticos do sistema HLA e da evidência de infecção viral em alguns pacientes. É mais comum em mulheres em fase sexualmente ativa, principalmente mestiças, mas atinge também indivíduos nos extremos da vida, embora em menor frequência².

A doença cursa com períodos de exacerbação e remissão, mas seus

intervalos e evolução são imprevisíveis. Os achados mais comuns são: rash malar com fotossensibilidade, febre, linfadenomegalia, alopecia fronto-temporal, aftas orais, pleuro-pericardite e poliartrite não-deformante simétrica de grandes e pequenas articulações. O envolvimento sistêmico pode sinalizar doença com maior gravidade: cardite (arritmias, valvulopatia, miocardite e insuficiência cardíaca), nefrite (variando de alteração assintomática do sedimento urinário a síndromes nefrítica/nefrotica e insuficiência renal) e alterações neurológicas (psicose, meningite asséptica, mielopatia, sinais focais e coma).

O diagnóstico costuma ser guiado pelos critérios atualizados do American College of Rheumatology (ACR)³, que são:

CUTÂNEOS: eritema malar, úlceras orais, lesão discóide e fotossensibilidade;

ARTICULAR: artrite não erosiva em duas ou mais articulações periféricas;

SEROSITE: pleurite ou pericardite;

NEFRITE: proteinúria persistente (>500mg/24h ou > 3+) ou cilindros celulares;

DESORDEM NEUROLÓGICA: crise convulsiva ou psicose sem outra causa evidente;

HEMATOLÓGICA: plaquetopenia (< 100.000/mm³) ou leucopenia (< 4000/mm³) com linfopenia (< 1500/mm³) em duas ou mais ocasiões, ou anemia hemolítica com reticulocitose;

ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS: anticorpo anti-DNA ou anti-Sm ou anticorpo anticardiolipina (IgG e IgM) ou anticoagulante lúpico;

ANTICORPO OU FATOR ANTINUCLEAR (FAN).

Os pacientes que preenchem quatro ou mais critérios podem ser classificadas como tendo LES.

As vasculites também podem ocorrer e, no LES, podem comprometer qualquer calibre vascular. Quando ela compromete vasos de médio e grande calibre, as manifestações clínicas são isquêmicas, com mononeurite múltipla, úlceras cutâneas, gangrenas digitais, claudicação dos membros, ou decorrentes da formação de aneurismas.

O tratamento é variável: para as lesões cutâneas, deve-se evitar a exposição solar excessiva associada com o uso de filtro solar de amplo espectro; casos mais graves necessitam corticosteróides tópicos ou orais em baixas doses (prednisona 5-20mg/dia). A artrite, serosite e alterações hematológicas também respondem bem ao esteróide em baixas doses. Deve-se evitar o uso de anti-inflamatórios não-hormonais (AINH) em pacientes lúpicos, uma vez que seu uso pode agravar uma nefrite em curso. Pelos seus efeitos imunomoduladores e anti-aterogênicos, os anti-maláricos têm indicação na maioria dos pacientes. O envolvimento sistêmico requer doses imunossupressoras de glicocorticóides (prednisona 1-2mg/kg/dia ou em pulsoterapia) associadas a um imunossupressor. No caso das vasculites secundárias ao LES, o tratamento inicial é sempre clínico, com corticosteróides em altas doses e imunossupressores. A abordagem cirúrgica, quando indicada, deve ser realizada preferencialmente após a instalação da corticoterapia.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPEO (SAF)

Também conhecida como Síndrome de Hughes⁴, é caracterizada por eventos tromboembólicos, arteriais ou venosos, na presença de anticorpos anticardiolipina e lúpus anticoagulante. Ela é dividida em primária ou secundária a outras doenças reumatológicas (como o LES), infecciosas (hanseníase) e neoplásicas. Atualmente sabemos que a SAF não é uma exclusividade dos pacientes com LES, o que faz com que a doença entre no diagnóstico diferencial de qualquer especialidade clínica, em especial do cirurgião vascular.

As manifestações clínicas podem afetar qualquer órgão ou sistema, mas devem fazer parte sobretudo do diagnóstico diferencial das tromboes arteriais e/ou venosas, principalmente em pacientes sem história familiar de trombofilia. A manifestação mais comum da SAF é a trombose venosa profunda, mas o sistema arterial periférico também pode ser acometido, o que auxilia na diferenciação com outras causas de trombofilia adquirida. Entre os demais eventos trombóticos, podemos destacar: trombose da veia renal uni ou bilateral, síndrome de Budd-Chiari, infartos enteromesentéricos, ataque isquêmico transitório ou infarto cerebral, enxaqueca, oclusão de vasos da retina, osteonecrose, síndrome coronariana aguda, nefro e valvulopatias (desde degeneração leve até rápida destruição das válvulas mitral e aórtica). Durante a gestação, a oclusão dos vasos placentários pode acarretar abortos ou perdas fetais de repetição, especialmente no 2º ou 3º trimestres, DHEG com eclâmpsia, prematuridade, insuficiência placentária, oligodramnia e síndrome HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count syndrome*).

As manifestações cutâneas podem ser motivo de consulta ao cirurgião vascular. Entre elas, destacamos o *livedo reticularis*, que tende exacerbar em ambientes com baixas temperaturas e é encontrado principalmente nos membros inferiores. Os de nódulos subcutâneos, úlceras dolorosas, púrpura necrosante e atrofia alba de Millian são outras manifestações cutâneas. Esta última, também conhecida como vasculite livedóide, é uma úlcera cicatrizada das extremidades inferiores, com bordos bem definidos, centro atrófico e esbranquiçado. Uma vez que sua tradução histopatológica é decorrente de fenômenos trombóticos e não inflamatórios, sua resposta aos corticosteróides é nula.

Raramente alguns pacientes com SAF podem desenvolver a chamada síndrome catastrófica (SAFC), onde a doença se apresenta de forma aguda, com tromboes arteriais e venosas generalizadas, em vasos de pequeno e grande calibre, e que resultam em falência de múltiplos órgãos e sistemas. Nestes pacientes a mortalidade é alta (cerca de 50%), e um achado comum é a anemia hemolítica microangiopática. O quadro clínico pode ser desencadeado por infecção, cirurgias, gravidez ou uso de drogas.

Os critérios diagnósticos para a SAF são trombose arterial ou venosa, morbidade gestacional, microangiopatia e trombocitopenia, associados à presença de anticoagulante lúpico ou anticorpo anticardiolipina (IgG ou IgM, com títulos moderados ou altos), em duas ocasiões diferentes com intervalo de algumas semanas. Para o diagnóstico, a presença de um critério laboratorial⁵. Outros testes incluem a presença do anticoagulante de tromboelastografia e a presença de tromboelastografia com relação maior que o con

corrige com a adição de plasma normal) e o anticorpo anti- α 2 glicoproteína 1. O FAN é um teste útil para afastar o diagnóstico de LES.

Como orientação geral do tratamento, é recomendável a interrupção do fumo e do uso de estrógenos como contraceptivos orais ou terapia de reposição hormonal, além de controle dos fatores de risco como diabetes, obesidade, hiperlipidemia e hipertensão arterial. A anticoagulação por tempo indeterminado é a base do tratamento. O uso de anticoagulante oral deve manter o INR (*International Normalization Ratio*) entre 2 e 3 vezes o basal para pacientes com trombozes venosas e entre 3 e 4 vezes para pacientes com trombozes arteriais. O ácido acetilsalicílico (AAS, 100mg/dia) ou outro antiagregante plaquetário está indicado para uso contínuo nos portadores assintomáticos, ou nas pacientes que apresentaram apenas eventos obstétricos. Para eventos trombóticos agudos o tratamento deve ser o mesmo das outras trombozes agudas, com a instituição da heparinização plena. Nas gestantes com SAF deve-se suspender o uso do warfarin, por seus efeitos teratogênicos no início da gestação. Nestas pacientes há a opção de usar heparina subcutânea em baixas doses, sempre associada ao AAS 100mg/dia. A heparina de baixo peso molecular é uma alternativa que traz como vantagens a dose única diária e a menor incidência de efeitos colaterais. Nos casos de trombocitopenia resistente ao AAS e anticoagulação, o uso de corticoterapia, danazol ou imunoglobulina endovenosa pode ser útil. A esplenectomia não está indicada nestes casos. Nos pacientes com SAF que ainda não se encontram em anticoagulação plena, a manipulação vascular, como coleta de sangue arterial para gasometria ou escleroterapia de

varizes, pode desencadear eventos trombóticos isolados e até mesmo, a SAFC. Uma vez instalada, a SAFC pode ser tratada com ciclofosfamida em pulsoterapia, imunoglobulina endovenosa, plasmaférese, além da heparinização plena.

ARTRITE REUMATÓIDE (AR)

A AR é a mais comum doença articular inflamatória, afetando cerca de 1% da população mundial⁶. Afeta principalmente mulheres entre a 4ª e 5ª décadas, mas pode ocorrer em qualquer faixa etária. A maior parte dos casos é esporádica. Sua fisiopatologia envolve susceptibilidade genética, agentes infecciosos e disfunção imune.

Embora o comprometimento articular acarrete deformidades e grande incapacidade funcional, as manifestações sistêmicas apresentam maior gravidade clínica. A poliartrite simétrica, cumulativa, com rigidez matinal e envolvimento das mãos e punhos costuma ser acompanhada de sintomas constitucionais. Além do envolvimento das grandes e pequenas articulações dos membros inferiores causar limitação e imobilidade, condições predisponentes à trombose venosa profunda (TVP), essa entidade muitas vezes faz diagnóstico diferencial com cisto de Baker roto, conseqüência de artrite crônica do joelho. Entre as manifestações extra-articulares, destacam-se os nódulos subcutâneos, envolvimento oftalmológico, pulmonar, cardíaco e vasculite de pequenos ou médios vasos.

DIAGNÓSTICO: os critérios da ACR de 1987 são:

- Artrite de 3 ou mais articulações;
- Envolvimento das mãos;
- Caráter simétrico;
- Rigidez matinal com duração maior que 1h;

(*todos os itens anteriores devem ser contínuos por no mínimo seis semanas*);

- Nódulos subcutâneos;
- Fator reumatóide positivo;
- Erosão ou osteopenia periarticular ao Raio X.

Para o diagnóstico, são necessários 4 dos 7 critérios. Entretanto, esta classificação não contempla adequadamente os casos de AR inicial, onde a erosão articular ainda não se instalou⁷.

O seu tratamento sempre inclui a presença de drogas imunossupressoras ou moduladoras, como o metotrexate e antimaláricos, respectivamente. O uso de AINH e corticosteróides dependerá do comprometimento articular. Para as manifestações sistêmicas são usados imunossupressores mais potentes, como a ciclofosfamida e ciclosporina, e mais recentemente, as chamadas drogas biológicas (bloqueadores do fator de necrose tumoral ou do 2º sinal de ativação linfocitária e depletors de linfócitos B). O tratamento da doença vascular, assim como no LES, envolve uma equipe multidisciplinar. Embora os procedimentos cirúrgicos devam, preferencialmente, seguir o medicamentoso, muitas vezes são feitos simultaneamente, como no caso de amputação para alívio da dor intratável e interrupção da liberação de citocinas a partir da lesão concomitante ao início das drogas.

ESCLERODERMIA

É uma doença definida por fibrose cutânea e é dividida em duas formas: localizada e sistêmica (ES). Esta última cursa com fibrose de outros órgãos que contém tecido conjuntivo e é subdividida em limitada (CREST) e difusa, de acordo com a extensão do dano cutâneo. Sua incidência é maior em mulheres negras,

entre 20-40 anos. A ES decorre da interação entre o sistema vascular, o sistema imunológico e os fibroblastos, com a conseqüente produção maior de colágeno e o estreitamento arteriolar gerando isquemia e fibrose. São esses dois fenômenos que explicam todas suas manifestações clínicas⁹.

O envolvimento cutâneo pode ser dividido em três fases: edematosa (pele espessada, inflamada), esclerótica (endurecimento da pele com aderência aos planos profundos) e atrófica (adelgaçamento da pele com ulcerações, telangiectasias etc). Na fase edematosa, as extremidades superiores e inferiores adquirem um aspecto "suculento", o que pode causar dificuldade no diagnóstico diferencial com artrite e linfangite. A CREST é a associação de calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofagiana, esclerodactilia e telangiectasias, estando relacionada ao anticorpo anti-centrômero; pode haver hipertensão pulmonar (HAP) tardia e o envolvimento cutâneo é facial e de extremidades, sendo raras as manifestações renais e fibrose pulmonar. Na forma difusa, há esclerodermia difusa, com envolvimento potencialmente grave do pulmão (fibrose intersticial), renal (insuficiência renal crônica e crise renal esclerodérmica), trato gastrointestinal (megaesôfago e divertículos intestinais) e oclusão vascular das extremidades. Esses casos estão relacionados ao anticorpo anti-topoisomerase. Uma característica comum às duas formas é o fenômeno de Raynaud trifásico, que pode preceder em até 10 anos o início dos sintomas sistêmicos. A esclerodactilia tem como principal complicação, além da limitação funcional articular, o desenvolvimento de úlceras digitais de difícil cicatrização. Algumas evoluem para reabsorção da polpa e

falange distal e nelas, sempre há o risco de infecção das partes moles com osteomielite por contigüidade.

O diagnóstico envolve as manifestações clínicas, exames complementares laboratoriais e de imagem, além de, quando indicada, análise histopatológica. Merecem especial menção o fenômeno de Raynaud, as úlceras digitais e a HAP. A capilaroscopia é um exame não invasivo que determina o estado da microcirculação distal nos pacientes com Raynaud, o que permite uma abordagem precoce, evitando-se deste modo, o surgimento das úlceras digitais⁹. No caso da HAP, uma vez detectada por ecocardiograma, devem ser afastadas as causas secundárias, através de radiografia de tórax, tomografia computadorizada de pulmão de alta resolução e espirometria com difusão de monóxido de carbono. A partir deste momento, o paciente deve ser estadiado com teste de caminhada de seis minutos e, se possível, cateterismo da artéria pulmonar com teste de resposta ao bloqueador dos canais de cálcio, sildenafil ou óxido nítrico.

Embora a ES tenha permanecido durante muitos anos como uma doença quase "intratável" e de prognóstico muito sombrio, nos últimos anos esse panorama sofreu algumas mudanças favoráveis. Os corticosteróides têm papel irrelevante, além do risco potencial de desencadear uma crise renal, com hipertensão arterial acelerada e insuficiência renal aguda. Sua indicação se restringe à fase edematosa da pele, ao manejo de artrite e miosite, e eventualmente, na fase inflamatória da doença intersticial pulmonar. Os demais imunossupressores e imunomoduladores também têm indicação parcimoniosa. Na abordagem da hipertensão arterial, o uso precoce e agressivo dos inibidores da

enzima de conversão de angiotensina (IECA) tem a propriedade de melhorar o prognóstico e aumentar a sobrevida renal. Para a HAP não responsiva aos bloqueadores de canais de cálcio, há três categorias de drogas usadas com resultados promissores: inibidores da endotelina-1 (bosentan e outros), análogos da prostaciclina (epoprostenol, iloprost) e inibidores da fosfodiesterase (sildenafil)¹⁰. Apesar de ainda não contar com nível de evidência 1, o uso dessas drogas no controle da isquemia digital mostrou-se eficaz em algumas séries não controladas. O advento de novas drogas não deve ofuscar a importância das medidas de suporte nesses pacientes: tratamento do refluxo gastro-esofágico para evitar infecção respiratória, uso de antiagregantes plaquetários, aquecimento mecânico e interrupção do tabagismo na vigência de Raynaud e cuidados com a pele. Entretanto, pode ser necessário o diagnóstico arteriográfico, bloqueio químico ou tratamento cirúrgico (simpatectomia e amputação) naqueles pacientes com necrose de extremidades.

VASCULITES

Poucas desordens na prática médica têm manifestações clínicas mais variadas, envolvendo inúmeras especialidades, que as vasculites. A diversidade dos quadros clínicos é reproduzida na sua classificação: há inúmeros critérios de classificação. Dentre eles, um dos mais utilizados em todo o mundo, é o que divide as doenças de acordo com o calibre do vaso envolvido¹¹. Deste modo, os grupos de vasculites: os pequenos, médios e grandes vasos, as formas constitucionais como febre reumática, asma, e queixas articulares são comuns

primeiro grupo, as manifestações clínicas características são: púrpura palpável, lesões cutâneas vesículo-bolhosas, granulomatosas, hemorragias em *splinter*, urticária, glomerulonefrite, hemorragia alveolar e envolvimento oftalmológico (episclerite e uveíte, por exemplo). São exemplos: púrpura de Henoch-Schönlein, vasculite hipocomplementêmica, crioglobulinemia, angíte de hipersensibilidade e síndrome de Goodpasture (doença anti-membrana basal).

Os demais grupos interessam especialmente ao cirurgião vascular, uma vez que este profissional pode ser o primeiro a abordar esses pacientes. Entre as vasculites de médios vasos, destacam-se a poliarterite nodosa (PAN), PAN cutânea, doença de Kawasaki, doença de Buerger, vasculite primária do sistema nervoso central. Suas manifestações clínicas incluem nódulos cutâneos, úlceras, livedo reticular, gangrena digital, mononeurite múltipla e microaneurismas. Os exames laboratoriais em geral não são suficientes para um diagnóstico preciso: aqui, a análise das artérias através de exames de imagem e biópsia é fundamental, permitindo não só a detecção de micro-aneurismas, mas também da presença de necrose fibrinóide, como na PAN, ou microabscessos, como na doença de Buerger.

No grupo das vasculites de grandes vasos estão a arterite de Takayasu, arterite de células gigantes (arterite temporal), síndrome de Cogan, periaortite e doença de Behçet. Os sintomas nesse grupo de doenças podem ser tardios, após longos períodos de inflamação da parede vascular, ocorrendo quando graus variados de estenose ou formação de aneurismas já estão presentes: claudicação dos membros, medidas de pressão arterial assimétricas nos membros superiores e inferiores, ausência de pulsos, sopros e

frêmitos vasculares e dilatação aórtica. O diagnóstico vai depender não só dos exames laboratoriais, mas principalmente, de exames vasculares de imagem: angiotomografia ou ressonância e arteriografia. A exceção é a biópsia da artéria temporal que, apesar de invasiva, têm técnica simples e baixa morbidade. Um cuidado fundamental é a retirada de cerca de 4 a 5 cm da artéria, de modo que seja possível ao anátomo-patologista, o exame seqüencial da artéria. As indicações para correção cirúrgica de estenoses e aneurismas são as mesmas das de pacientes com doenças não inflamatórias. Entretanto, como já foi citado no LES, os procedimentos só devem ser realizados após início de tratamento imunossupressor.

Um grupo especial de vasculites são aquelas relacionadas ao anticorpo anticitoplasma dos neutrófilos (ANCA). Este anticorpo, segundo Conferência de Chapel Hill, é capaz de auxiliar o médico na diferenciação de várias formas de vasculite, especialmente entre poliangiíte microscópica e PAN clássica¹². São elas: granulomatose de Wegener, poliangiíte microscópica, vasculite de Churg-Strauss e glomerulonefrite pauci-imune isolada.

As drogas mais usadas em qualquer tipo de vasculite são os corticosteróides, ciclosporina, metotrexate, ciclofosfamida, azatioprina e, mais recentemente, agentes anti-TNF.

CONCLUSÃO

Nas doenças reumáticas sistêmicas, a diversidade de sintomas pode levar o paciente num primeiro momento, a procurar qualquer especialista médico, e não o reumatologista. A compreensão das suas manifestações clínicas pode auxiliar o médico a realizar um diagnóstico precoce, além do enorme benefício obtido quando um paciente de alta complexidade é manejado por uma equipe composta por múltiplos profissionais.

Referências

- 1 - Trager J, Ward MM: Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:345-51.
- 2 - Fessel WJ: Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988; 14:15-23.
- 3 - Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.
- 4 - Hughes GRV, Khamashta MA: Soronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1127.
- 5 - Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T *et al*: International consensus statement on an update of the classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4:295-306.
- 6 - Wolfe AM: The epidemiology of rheumatoid arthritis: a review. I. Surveys. *Bull Rheum Dis* 1968; 19:518-23.
- 7 - Saraux A, Berthelot JM, Gérald C *et al*: Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2485-91.
- 8 - Silman AJ, Black CM, Welsh KI: Epidemiology, demographics, genetics. In Clements PJ, Furst DE (eds): *Systemic sclerosis*, 1st ed. Baltimore, Williams & Wilkins. 1996; pp 23-49.
- 9 - Maricq HR: Widefield capillary microscopy. Technique and rating scale for abnormalities seen in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1159-64.
- 10 - Korn JH: Scleroderma: a treatable disease. *Clevel Clin J Med* 2003; 70:954-68.
- 11 - Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K *et al*: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-201.
- 12 - Burns A: Pulmonary vasculitis. *Br J Hosp Med* 1997; 58:389-51.