

Elementos básicos de diagnóstico e de terapêutica da:

Artrite reativa pós-estreptocócica (ARPE)

INTRODUÇÃO

Artrite reativa é definida como uma artrite inflamatória estéril associada a uma infecção primária em um sítio distinto do corpo. Sua causa parece ser a formação de anticorpos contra o agente infectante com reação cruzada contra elementos da cartilagem articular e do tecido sinovial. O principal fator predisponente para a artrite reativa é a presença do antígeno B27 do HLA. Alguns autores inclusive, levantam a discussão sobre a denominação de formas de artrites reativas não associadas ao HLA-B27, as quais deveriam ser chamadas de artrite pós-infecciosa⁽⁶⁾. O estreptococo β hemolítico do grupo A de Lancefield (EGA) é conhecido de longa data como indutor de tal artropatia como espectro da síndrome da febre reumática aguda (FRA), na qual a artrite é migratória, transitória, com excelente resposta ao ácido acetilsalicílico.

A artrite reativa pós-estreptocócica (ARPE) é uma síndrome articular reconhecida que se segue a uma infecção estreptocócica, não preenchendo, porém os critérios de Jones para FRA⁽¹⁾. A ARPE foi descrita primeiramente por Crea e Mortimer, em 1959, os quais observaram uma artrite não piogênica em 21 pacientes após a primeira semana de escarlatina, sendo denominada "artrite escarlatínica". Alguns relatos subseqüentes de acometimento cardíaco associado à ARPE fizeram com que surgissem dúvidas quanto a essa ser uma entidade separada ou uma forma variante da FRA, devendo ser tratada como tal. No esforço de definir essa patologia como

Daniel Brito de Araújo

Médico Especialista em Reumatologia (SBR/AMB). Ex-residente do Serviço de Reumatologia do HSPE-SP "FMO".

Danise Senna Oliveira

Médica-residente (R2) de Infectologia do Hospital Heliópolis de São Paulo (SP).

uma entidade separada da FRA critérios diagnósticos foram propostos (Tabela 1)⁽¹⁾.

A ARPE pode ocorrer tanto após infecção primária de orofaringe com o EGA, o qual é o responsável em mais de 80% dos casos⁽²⁾, quanto após infecção com estreptococo não do grupo A (ENGA): estreptococos dos grupos C (EGC) e do grupo G (EGG)⁽³⁾.

A ARPE parece ter uma distribuição etária bimodal, sendo os picos de incidência dos 8-14 anos e outro dos 21 aos 37 anos, sem preferência por sexo, com a maioria dos casos reportados proveniente de países em desenvolvimento⁽²⁾.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A artrite é a manifestação mais comum da FR, afetando geralmente grandes articulações. O comprometimento das pequenas articulações ocorre raramente e o envolvimento do esqueleto axial quase nunca é visto. A dor articular é tão intensa que muitas vezes não permite nem o movimento passivo da articulação afetada. A ar-

Tabela 1 - ARPE – Critérios diagnósticos⁽¹⁾

| |
|--|
| A. Características da artrite |
| 1. Início agudo, simétrico ou assimétrico, não migratório, podendo afetar qualquer articulação |
| 2. Curso recorrente ou protraído |
| 3. Sem resposta ou com resposta pobre aos salicilatos ou AINES |
| B. Evidência de infecção precedente pelo estreptococo do grupo A |
| C. Ausência de outras manifestações da FR aguda |
| D. Não preencher os critérios de Jones modificados para o diagnóstico da FR aguda |

Tabela 2 - Características clínicas e laboratoriais da ARPE e da FRA⁽⁴⁾

| | ARPE | FRA |
|---------------------------------------|-------------|-------------|
| Período de latência | < 2 semanas | 2-3 semanas |
| Características da artrite | | |
| Simétrica | Sim | Não |
| Migratória | Não | Sim |
| Envolve pequenas articulações | Sim | Não |
| Envolve esqueleto axial | Sim | Não |
| Rigidez matinal | Sim | Não |
| Curso | Protraído | Curto |
| Resposta a AINES | Não | Sim |
| Envolvimento cardíaco | | |
| Pericardite | Rara | Rara |
| Miocardite/valvulite | ~6% | 50% |
| Associação com alelos HLA-DRB1 | DRB1*01 | DRB1*16 |

trite é caracteristicamente assimétrica e migratória, com a melhora de uma articulação cerca de 24 horas após seu comprometimento, sendo essa melhora rapidamente seguida pelo acometimento de outra articulação. A artrite da FR tem uma duração limitada, resolvendo-se sem seqüelas em algumas semanas. Outra característica marcante dessa artrite é a resposta dramática ao uso dos salicilatos – a resposta ocorre em poucas horas⁽⁴⁾.

Já a artrite da ARPE tem uma apresentação muito diferente, caracterizando-se por ser uma artrite aditiva ao invés de migratória, podendo afetar tanto grandes quanto pequenas articulações, sendo as articulações mais afetadas os joelhos, tornozelos, punhos e interfalangeanas proximais⁽²⁻⁶⁾. O envolvimento do esqueleto axial ocorre em até 20% dos pacientes⁽⁷⁾, sendo que alguns pacientes queixam-se de rigidez matinal. O período latente na ARPE é geralmente menor que duas semanas, podendo ser tão curto quanto três dias, ao invés das cerca de três semanas da FR. Tem uma resposta pobre a salicilatos e antiinflamatórios não esteroidais (AINES), persistindo por cerca de dois meses e provocando elevação dos reagentes de fase aguda, porém, o quadro articular pode durar até oito meses.

Manifestações extra-articulares incluem vasculite e glomerulonefrite, porém o acometimento cardíaco tem uma baixa incidência nesse grupo de pacientes além da ausência de outras manifestações maiores da FRA⁽⁴⁾.

Além da ausência de cardite outras características podem ajudar a diferenciar a ARPE da FRA: na ARPE a artrite ocorre predominantemente em mulheres, en-

quanto na FRA predomina em homens. A FRA predomina em crianças com uma idade média de 12 anos (\pm 4 anos), enquanto na ARPE os pacientes são mais velhos. Eritema nodoso e eritema multiforme estão presentes frequentemente em pacientes com ARPE, em contraste com sua ocorrência esporádica na FRA⁽⁵⁾. Além da artrite reativa, um tipo de hepatite colestática com necrose em picemeal pode ser vista na ARPE, sendo descrita esporadicamente na FRA⁽⁵⁾.

PATOGÊNESE

De uma maneira geral a patogênese da ARPE assemelha-se a da artrite reativa, a qual se pressupõe estar relacionada à formação de anticorpos contra o agente infectante os quais reagem de maneira cruzada com o tecido sinovial e cartilaginoso. Tanto estudos clínicos quanto experimentais mostraram-se falhos em prevenir o surgimento de artrite reativa, ou mesmo curá-la, através da eliminação da infecção já estabelecida⁽⁸⁾. Isso se deve ao fato de que uma vez dado início ao processo imunológico este não pode ser parado com a eliminação do fator desencadeante (Figura 1)⁽⁹⁾.

A ARPE além de também ser causada por outras cepas (ENGA) com características patogênicas diferentes pode apresentar diferenças possivelmente decorrentes da virulência do estreptococo ou uma mudança na prevalência do EGA sorotipo M nos países ocidentais. Por exemplo, na Holanda o sorotipo M já é o mais prevalente podendo ser o responsável pela apresentação mais

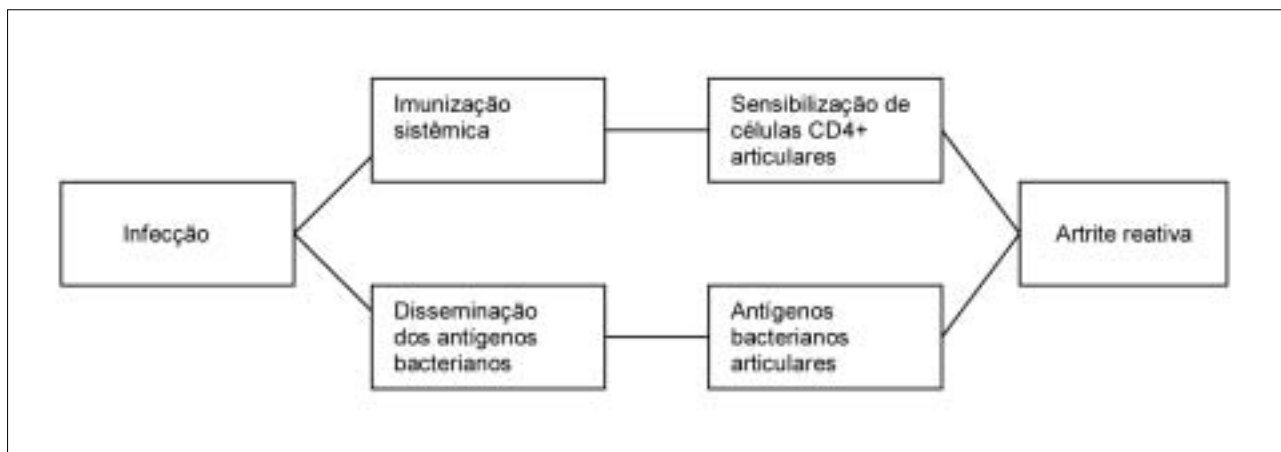


Figura 1 - Patogênese da artrite reativa: antígenos bacterianos entram no tecido articular como resultado de uma infecção em um sítio primário distante⁽⁹⁾.

benigna da ARPE, na qual a cardite é rara^{5,6}. Além disso, existem os fatores intrínsecos ao hospedeiro, especialmente diferenças na resposta imune relacionadas a idade e ao sexo, os quais podem auxiliar no entendimento das diferenças que ocorrem entre a ARPE no adulto e a FRA na criança⁽⁶⁾.

Uma diferença entre a artrite reativa e a artrite reativa da FR e da ARPE existe no que diz respeito à associação ao HLA. Estudos recentes demonstraram que enquanto na primeira há um maior risco naqueles pacientes portadores do complexo antigênico HLA-B27 do MHC classe I, as outras estão associadas aos antígenos de classe II do HLA: HLA-DRB1*01 (ARPE) e DRB1*16 (FR). Isso leva a crer que a patogênese da ARPE seria muito mais similar à FRA do que a artrite reativa provocada por, por exemplo, germes entéricos⁽⁷⁾.

AValiação LABORATORIAL

Na ARPE a velocidade de hemossedimentação encontra-se elevada na maioria dos pacientes, assim como as demais proteínas de fase aguda. A contagem leucocitária geralmente está dentro dos limites da normalidade. A presença de FAN positivo e do HLA-B27 é a mesma esperada para a população em geral⁽²⁾.

Evidência laboratorial de infecção precedente pelo estreptococo do grupo A, através de cultura de orofaringe ou aumento nos títulos de anticorpos anti-estreptocócicos (antiestreptolisina O (ASLO), antideoxirribonuclease B (Anti-DNaseB), anti-hialuronidase(AH) e anti-estreptoquinase), deve estar presente para que o diagnóstico de ARPE seja confirmado⁽⁶⁾.

A cultura de orofaringe fornece evidência de infecção estreptocócica precedente em apenas uma minoria dos pacientes – cerca de 30% a 50% dos casos. Deve-se ter em mente que o uso prévio de antibióticos diminui a positividade por diminuir a produção de uma resposta ao antígeno⁽⁶⁾. Desta forma é necessário a determinação dos títulos séricos dos anticorpos anti-estreptocócicos após cerca de duas semanas, os quais fornecem a melhor evidência de infecção prévia pelo estreptococo.

Os títulos da ASLO apresentam o pico após quatro a cinco semanas do início da infecção, estando presentes no soro dos pacientes infectados a partir da segunda ou terceira semana¹⁰. Na FRA cerca de 80% dos pacientes irão apresentar aumento nos títulos da ASLO, porém quando dois ou mais ensaios são usados, ao menos 95% dos pacientes irão apresentar aumento em pelo menos um dos anticorpos^(6,10). A diferenciação das cepas é importante já que infecções pelo EGA estão associadas à possibilidade de um comprometimento cardíaco grave, porém a determinação da cepa é freqüentemente infrutífero em decorrência da prevalência de culturas negativas de orofaringe⁽⁶⁾.

Como foi demonstrado por Jansen et al.⁽⁶⁾, baixos títulos de anti-DNase-B podem ser indicativos de infecção primária por ENGA. A relação ASLO/anti-DNase-B também pode ter um valor aditivo na diferenciação em casos de cultura de orofaringe negativa: uma valor alto de ASLO/anti-DNase-B sugere infecção primária por ENGA (EGC e EGG), já que a maioria das cepas EGC e EGG produzem estreptolisina O porém produzem pequenas quantidades de DNase-B, ao contrário dos EGA que produzem grandes quantidades desta.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial mais importante a ser feito é entre a artrite reativa e uma artrite verdadeiramente séptica, em decorrência da morbimortalidade desta. Outras formas de artrite reativa (entérica e viral, por exemplo) devem ser consideradas. Condições como o lúpus eritematoso sistêmico, a artrite idiopática juvenil, espondiloartropatias e a artrite presente em outras conectivopatias também devem ser considerados no diagnóstico diferencial.

MANEJO TERAPÊUTICO

O manejo inicial da ARPE baseia-se no uso de AINES, os quais geralmente precisam ser usados por vários meses, sendo descontinuados de maneira gradativa com a remissão dos sintomas.

Relatos sugerem que cerca de 6% dos pacientes com ARPE irão desenvolver cardite tardiamente. Alguns trabalhos com base nesses dados orientam o uso de profilaxia antimicrobiana por 5 anos ou até os 21 anos – o que for mais longo⁽⁴⁾. Na ausência de estudos controlados as recomendações da American Heart Association orientam a instituição de profilaxia antimicrobiana com penicilina, ou eritromicina naqueles alérgicos a penicilina, para prevenir infecções estreptocócicas recorrentes. Até o momento a recomendação é de que o tratamento seja mantido por um ano, sendo então descontinuado caso não exista evidência de envolvimento do miocárdio. Aqueles pacientes que apresentam cardite no curso da doença serão reclassificados como portadores de FRA,

devendo ser tratados como tal. Apesar dessas recomendações estudos mais recentes sugerem que embora ainda exista uma carência de estudos controlados e apesar dessas recomendações, com base em novos trabalhos, essa profilaxia antimicrobiana parece ser exagerada já que o desenvolvimento de cardite depende da menor idade do infectado, do número de infecções precedentes e, principalmente, da cepa do estreptococo causador da infecção primária⁽⁶⁾. Quando é possível determinar a cepa do estreptococo, direta ou indiretamente, como foi mostrado por Jansen et al., a profilaxia pode não ser considerada⁽⁶⁾.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shulman ST, Ayoub AM. Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr Opin Rheum* 2002; 14:562-565.
2. Mackie SL, Keat A. Poststreptococcal reactive arthritis: what is it and how do we know? *Rheumatology* 2004; 43:949-954.
3. Jansen TLTA, Janssen M, Traksel R, Jong AJL. A clinical and serological comparison of group A versus non-group A streptococcal reactive arthritis and throat culture negative cases of post-streptococcal reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:410-414.
4. Flores D, Márquez J, Garza M, LR Espinoza. Reactive arthritis: newer developments. *Rheum Dis Clin N Am* 2003; 29:37-59.
5. Keat A. Reactive arthritis or post-infective arthritis? *Best Pract Res Clin Rheum* 2002; 16:507-522.
6. Jansen TLT, Janssen M, Van Riel PLCM. Acute Rheumatic Fever or Post-streptococcal reactive arthritis: a clinical problem revisited. *British J Rheum* 1998; 37:335-340.
7. Ahmed S, Ayoub EM, Scornick JC, et al.: Poststreptococcal reactive arthritis: clinical characteristics and association with HLA-DR alleles. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1096-1102.
8. Toivanen A. Bacteria-triggered reactive arthritis: implications for antibacterial treatment. *Drugs* 2001; 61:343-351.
9. Toivanen P, Toivanen A. Two forms of reactive arthritis? *Ann Rheum Dis* 1999; 58; 737-741.
10. Hahn RG, Knox LM, Forman TA. Evaluation of Poststreptococcal Illness. *Am Fam Physician* 2005; 71:1949-54.