

*O reumatologista revisita as:*

## **Manifestações extra-articulares da artrite reumatoide**

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica que, além do característico acometimento poli-articular, pode envolver, direta ou indiretamente, diversos outros órgãos e tecidos. Dentre as feições “não articulares” da AR, podemos distinguir as clássicas manifestações extra-articulares (ExAR) secundárias ao seu processo imunopatológico (p. ex.: nódulos reumatoides), de complicações outras inerentes à evolução dessa patologia (p. ex.: síndrome do túnel do carpo, fratura osteoporótica etc.). Contudo, esta diferenciação pode tornar-se difícil, visto que não existe uma classificação internacionalmente aceita para estas manifestações, o que impossibilita a uniformização e comparações entre os diversos estudos clínicos publicados.

A incidência das ExAR varia de acordo com o estudo, podendo acometer até 40% dos pacientes em algum momento no curso da patologia, sendo que até 15% podem apresentar manifestações graves<sup>(1)</sup>. Estão mais associadas a doença severa e de longa evolução, mas hoje se sabe que mesmo as piores ExAR podem ocorrer em pacientes com AR recém-diagnosticada. Não existem preditores confiáveis do desenvolvimento das mesmas até o presente momento, todavia estão mais relacionadas ao sexo masculino, tabagismo, doença articular grave, presença de incapacidade precoce, marcadores de atividade inflamatória elevados, presença de FR, ANA e HLA DRB1<sup>(2,3)</sup>. A presença de anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) parece apresentar fraca<sup>(4)</sup> ou nenhuma<sup>(5,6)</sup> relação com o achado de doença extra-articular.

Por compartilharem mecanismos etiopatogênicos ou fatores de risco, as ExAR costumam ocorrer concomitantemente em um mesmo indivíduo. Vasculite está particularmente associada a neuropatia, doença pulmonar e nódulos, sendo que estes últimos aparecem junto a todas as outras ExAR, frequentemente precedendo quadros de acometimento mais grave. A presença de ExAR constitui um indicador de mau prognóstico, conferindo uma mortalidade cinco vezes maior em relação aos pacientes sem manifestações sistêmicas<sup>(1)</sup>.

Além das manifestações que serão descritas a se-

**Renata Montenegro**

**Andrea Rocha**

*Médicas residentes (R3) do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo “Francisco Morato de Oliveira”.*

guir, os pacientes podem apresentar sintomas constitucionais importantes, como fadiga, perda de peso, febre, fraqueza muscular, humor deprimido e até mesmo caquexia, muitas vezes ocorrendo precocemente e ofuscando o acometimento articular inicial.

### **NÓDULOS REUMATOIDES**

Os nódulos reumatoides estão presentes em cerca de 25% de todos os pacientes com AR e constituem as ExAR mais comuns. Nos portadores de síndrome de Felty são ainda mais frequentes, com uma incidência de até 75%. São quase que exclusivos dos soropositivos para fator reumatoide, estando presentes em 40% destes e em apenas 6% dos soronegativos<sup>(7)</sup>. Do total de pacientes com nódulos, 90% apresentam fator reumatoide<sup>(7)</sup>, de forma que sua presença em soronegativos deve chamar atenção para diagnósticos diferenciais, como gota tofácea crônica, calcinose, fibromas, cistos sinoviais, CBC etc. Refletem doença grave e em atividade, aumentando o risco para outras ExAR.

Podem ser únicos ou múltiplos, variando de menos de cinco milímetros a vários centímetros de diâmetro. Em geral são subcutâneos, firmes, indolores, podendo aderir-se ao periósteo, tendão ou bursa subjacentes. Localizam-se preferencialmente sobre superfícies extensoras e pontos de pressão, como cotovelos, pequenas articulações dos dedos, região occipital, tendão de Aquiles, proeminências sacral e isquiáticas. Pacientes acamados e dependentes de cadeira de rodas desenvolvem lesões em nádegas e região lombossacra, enquanto usuários de óculos podem apresentá-los na ponte nasal. Raramente aparecem em órgão internos como pulmões, coração, pleura, pericárdio, cordas vocais e esclerótica.

Apresentam um padrão histológico típico, com fibroblastos circundando áreas de necrose fibrinoide, supondo-se que sejam desencadeados por vasculite de pequenos vasos.

Apesar dos nódulos reumatoides serem lesões benignas, várias complicações podem ocorrer, como infecções, ulcerações, fistulização e gangrena da pele sobrejacente. Para os nódulos não complicados, geralmente não há necessidade de tratamento específico, pois os mesmos tendem a involuir com o uso de DMARDs para a doença articular. Paradoxalmente, tem sido descrito um aumento do surgimento de nódulos (principalmente em mãos) em pacientes em uso de metotrexato, apesar do bom controle das manifestações articulares. Esta condição, nomeada por Ahmed et al. como nodulose reumatoide acelerada, também foi recentemente relacionada ao uso do etarcepte e costuma regredir com a descontinuação da droga implicada<sup>(7)</sup>.

Outra apresentação descrita é a chamada nodulose reumatoide, constituindo uma entidade isolada que cursa com múltiplos nódulos subcutâneos distribuídos difusamente pelo corpo, mínimo envolvimento articular, lesões ósseas císticas e fator reumatoide positivo.

### **MANIFESTAÇÕES HEMATOLÓGICAS**

A AR cursa com diversas manifestações hematológicas, sendo a anemia a mais comum entre estas. A prevalência de queda leve nos níveis de hemoglobina na AR varia de 33% a 66% entre os diversos trabalhos, não havendo significativa diferença entre os sexos<sup>(8)</sup>. Sua causa é multifatorial, contudo a maioria dos casos (>60%) corresponde a anemia de doença crônica (ADC), sendo a AR um modelo clássico deste tipo de alteração hematológica. O aumento de citocinas inflamatórias na AR, como TNF- $\alpha$ , interleucina 1- $\beta$  e interleucina-6, desempenha um importante papel no desenvolvimento desta anemia, agindo diretamente nos precursores das hemácias na medula óssea e na sua resposta à eritropoetina. Ocorre então uma eritropoiese ineficaz, com destruição prematura das hemácias na própria medula e inibição da produção de seus precursores. Além disso, ocorrerá um aumento da fagocitose dos glóbulos vermelhos pelo baço e até mesmo pela sinóvia<sup>(1)</sup>. A ADC é normocítica e normocrômica, caracterizada por ferro sérico e concentração de transferrina baixos, e ferritina e hemossiderina elevadas, com retenção anormal de ferro no sistema reticuloendotelial. Apesar de comum, constitui um diagnóstico de exclusão, devendo-se descartar a presença de sangramento, deficiência de ferro, folato e vitamina B12.

A anemia ferropriva pode ocorrer em pacientes com AR em consequência de sangramento gastrointestinal pelo uso de AINEs ou de outros fatores, devendo ser diferenciada da ADC pelos níveis de ferritina. Ferritina menor que 50ng/ml, em combinação com transferrina elevada e VCM baixo são muito sensíveis e específicos para ferropenia, enquanto ferritina maior que 100 ng/ml fala bastante a favor de ADC.

O grau de anemia na AR está diretamente relacionado à atividade da doença e piora da qualidade de vida dos pacientes<sup>(8)</sup>. ADC melhora gradualmente com o uso de DMARDs para a doença articular. Eritropoetina também pode ser utilizada com melhora dos níveis hematimétricos. Aplasia pura de eritrócitos pode ocorrer em pacientes com AR de longa data, podendo responder à terapia imunossupressora<sup>(1)</sup>.

Trombocitose constitui outro achado frequente em pacientes com AR ativa, estando sua intensidade relacionada ao número de articulações envolvidas e à presença de outras manifestações extra-articulares. Sua causa ainda é incerta, tendo sido sugerida uma elevação compensatória a um aumento da coagulação intravascular. Apesar disso, não representa maior risco para eventos trombóticos ou alterações neoplásicas na medula óssea<sup>(1)</sup>.

Trombocitopenia é rara na AR, a não ser quando relacionada ao uso de medicações ou à síndrome de Felty. Inibidores da coagulação podem ser produzidos, levando raramente a uma síndrome de hiperviscosidade em associação a altos títulos de fator reumatoide, com sintomas neurológicos e vasculares<sup>(1)</sup>.

Algumas vezes eosinofilia acompanha as ExAR, contudo seu mecanismo é incerto. Várias drogas utilizadas no tratamento da AR também causam eosinofilia, especialmente o ouro.

Um achado frequente na AR ativa é a presença de linfonodos palpáveis, geralmente móveis e indolores, em cadeias inguinais, axilares e epitrocleares, e de aspecto reacional à histopatologia. Esplenomegalia também pode acompanhar a linfadenopatia, mesmo sem Felty associado. Contudo, pacientes com AR apresentam um maior risco para desenvolvimento de doenças linfoproliferativas em relação à população sadia, como linfoma de Hodgkin (RR variando de 2 a 7 entre os diversos trabalhos) e, principalmente, linfoma não Hodgkin (RR variando de 2 a 23)<sup>(9)</sup>. O subtipo mais comum encontrado nestes casos é o linfoma de grandes células B. Doença fortemente ativa e presença de síndrome de Sjögren secundária aumentam o risco para o surgimento dessas malignidades.

### SÍNDROME DE FELTY

A síndrome de Felty é definida pela tríade composta por AR, leucopenia (à custa de neutropenia) e esplenomegalia, ocorrendo em menos de 1% dos pacientes portadores de AR<sup>(10)</sup>, especialmente naqueles com doença de longa evolução. Curiosamente, portadores de SF apresentam história familiar de AR com maior frequência<sup>(10)</sup>. Clinicamente é caracterizada por acometimento articular erosivo importante, apesar da sinovite ser leve ou mesmo inexistente e doença extra-articular severa incluindo uma elevada frequência de nódulos reumatoides, Sjögren secundário, linfadenopatia, hepatopatia, vasculite, úlceras de membros inferiores, hiperpigmentação cutânea etc.

Neutropenia é certamente o achado mais comum e mais importante da SF, sendo consequente a uma combinação de fatores como granulocitopenia diminuída, destruição periférica, sequestro esplênico e excessiva marginalização intravascular dos neutrófilos, provavelmente medeados pela ligação a imunocomplexos e pela presença de anticorpos específicos contra antígenos de superfícies dessas células.

Pacientes com SF apresentam maior propensão a infecções bacterianas, principalmente relacionadas a uma contagem de neutrófilos menor que 500/mm<sup>3</sup>, constituindo a sua principal causa de morte. Outros fatores de risco para infecções são hipocomplementemia, neuropatia, úlceras cutâneas, Sjögren secundário, uso de corticoides e altos níveis de imunocomplexos. Os sítios mais comuns de infecções são a pele, boca e trato respiratório alto e baixo<sup>(10)</sup>. Apesar desses achados, ainda é controverso entre os diversos trabalhos os pacientes com Felty apresentam mortalidade maior em comparação aos demais pacientes com AR. Anemia de doença crônica e trombocitopenia frequentemente estão presentes. A medula óssea se mostra normal ou hiperplásica. Também é descrito que estes pacientes apresentam um maior risco para desenvolvimento de doenças linfoproliferativas e outras malignidades. O risco para linfoma não Hodgkin é similar ao dos pacientes com SS, provavelmente devido à frequente associação entre estas duas síndromes.

O tamanho do baço nestes pacientes é variável, muitas vezes não sendo grande o suficiente para ser palpável ao exame físico. Alguns autores sugerem que a esplenomegalia não é necessária para o diagnóstico de SF. Por outro lado, esplenomegalia pode ocorrer em pacientes com AR sem neutropenia, não sendo estes considerados como portadores da síndrome. Envolvi-

mento hepático, incluindo hepatomegalia, está presente em mais de 65% dos casos<sup>(1)</sup>. A histopatologia do fígado varia desde fibrose portal e alterações da arquitetura lobular até hiperplasia nodular regenerativa, possivelmente secundárias à inflamação de pequenos vasos portais induzida por imunocomplexos. Estes pacientes podem apresentar hipertensão portal com suas consequências.

Pacientes com SF são geneticamente mais homogêneos que os demais pacientes com AR, sendo que 78% apresentam o antígeno HLA-DR4\*0401. Fator reumatoide positivo está presente em 95% a 100% dos casos, geralmente em altos títulos. Positividade para ANA também é comum, ocorrendo em 45% a 100% dos casos<sup>(10)</sup>. Anti-Ro e anti-La costumam ser negativos, apesar da elevada associação com SS. Hipergamaglobulinemia e hipocomplementemia são achados frequentes.

O tratamento da AR com drogas modificadoras de doença, como metotrexato e ouro parenteral, melhora as citopenias, a vasculite cutânea e pode diminuir o risco para infecções. Esplenectomia melhora as anormalidades hematológicas e pode ser indicada em infecções graves recorrentes associadas a neutropenia não responsiva ao tratamento com DMARDs. Algumas vezes uma baixa contagem de granulócitos pode persistir ou recorrer, apesar da retirada do baço. Corticosteroides melhoram transitoriamente a granulocitopenia, mas elevam o risco para infecções. Terapia com fator estimulador de colônia de granulócitos está indicado em pacientes com neutropenia severa e infecções recorrentes, contudo pode levar a uma piora da poliartrite e da vasculite devido a um aumento da quantidade de mediadores inflamatórios secundários à normalização da contagem de granulócitos<sup>(1)</sup>. O uso de AINEs deve ser evitado devido à sua capacidade de piorar a neutropenia. A eficácia dos agentes biológicos na SF ainda está sendo estudada<sup>(10)</sup>.

Uma variante da SF tem sido descrita em pacientes com neutropenia e presença de grandes linfócitos granulocitos no sangue e na medula óssea, podendo apresentar também anemia, trombocitopenia e esplenomegalia. Estes linfócitos apresentam clonalidade e podem ser considerados como uma forma de leucemia de células T de baixo grau. Malignidade rapidamente progressiva com diminuição da sobrevida é incomum. Nestes pacientes com sintomas relacionados à neutropenia, pode ocorrer melhora com o tratamento com drogas imunossupressoras (como metotrexato e ciclosporina), glicocorticoides ou ambos, mas esplenectomia está contraindicada.

## ACOMETIMENTO PULMONAR

O envolvimento pulmonar na AR é frequente, embora nem sempre seja reconhecido. Embora a AR seja mais comum em mulheres, o acometimento do pulmão ocorre mais em homens, com doença de longa evolução, FR positivo e nódulos subcutâneos. Uma grande variedade de manifestações envolvendo o sistema respiratório pode ser relacionada à AR, aumentando sua morbidade e mortalidade. Em estudos que envolvem autópsias de pacientes com AR, a doença pulmonar geralmente constitui a segunda ou terceira causa de óbito, perdendo para infecções e doença cardiovascular em algumas séries<sup>(11,12)</sup>.

O envolvimento pleural é a manifestação pulmonar mais comum. Apesar de ser clinicamente detectado apenas em 10% dos casos, em autópsias, observam-se alterações em mais de 50% dos pacientes<sup>(1)</sup>. Os derrames pleurais normalmente são exudatos, com contagens celulares variáveis, pH baixo, DHL alto, elevadas concentrações de proteínas e colesterol e glicose baixa (<25 mg/dl). A presença de células gigantes multinucleadas é bastante específica para o diagnóstico de pleurite reumatoide, contudo ocorre em menos de 50% dos casos<sup>(1)</sup>. Os títulos de FR no líquido habitualmente são iguais ou mesmo mais altos que os séricos, sendo que sua presença aponta para a AR como agente etiológico<sup>(13)</sup>. Geralmente a efusão pleural é de pequena monta, unilateral, assintomática e se resolve espontaneamente, contudo pode evoluir para um empiema estéril volumoso com risco para desenvolvimento de fibrotórax e restrição pulmonar. A patogênese da doença pleural é multifatorial, envolvendo ativação linfocitária e atuação de imunocomplexos. Pode vir associada a pericardite e pneumopatia intersticial.

Nódulos reumatoides pulmonares são geralmente assintomáticos, sendo detectados na radiografia de tórax cerca de 0,2% dos pacientes com AR e mais frequentemente em tomografias de alta resolução (TCAR)<sup>(11)</sup>. Ocorrem em pacientes soropositivos, com sinovite difusa e nódulos em outras localidades. Costumam ser periféricos, variando de menos de 1 cm a mais de 6 a 8 cm de diâmetro, podendo cavitari e causar derrames pleurais, fístulas pleurobrônquicas e pneumotórax. Sua patogênese, apresentação histológica e resposta à terapêutica são as mesmas dos nódulos subcutâneos. É importante o diagnóstico diferencial com neoplasia, tuberculose e infecções fúngicas, podendo ser necessária biópsia excisional em caso de nódulos solitários.

A síndrome de Caplan compreende uma associação

de nódulos reumatoides pulmonares e pneumoconiose, ocorrendo em pacientes com AR expostos à poeira de carvão e talvez à sílica e ao asbesto<sup>(1)</sup>. Os nódulos geralmente são múltiplos, maiores que 1 cm de diâmetro e dispersos na periferia dos campos pulmonares.

A prevalência de fibrose pulmonar intersticial difusa varia muito entre os diversos estudos a depender do critério utilizado para defini-la ou da população avaliada. Radiografias de tórax de rotina não são sensíveis, com uma prevalência baseada nos achados das mesmas em torno de 1% a 5%<sup>(14)</sup>. Provas de função pulmonar são métodos melhores, evidenciando redução na capacidade de difusão de gás carbônico em 50% dos pacientes com AR e uma prevalência de distúrbio restritivo de 5% a 15%<sup>(14)</sup>, contudo, os métodos padrão-ouro para o diagnóstico de acometimento intersticial são a tomografia computadorizada de alta resolução e a biópsia pulmonar a céu aberto. A apresentação da fibrose pulmonar na AR é semelhante à da fibrose idiopática, mas a resposta à imunossupressão é melhor na primeira. Sua patogênese envolve ação de células B, T CD4+ e produção de mediadores inflamatórios, como o TNF- $\alpha$ <sup>(1)</sup>. Na maioria dos casos a doença articular precede o acometimento respiratório, sendo mais prevalente em homens entre 50 e 60 anos, soropositivos, com nódulos e tabagistas. Os sintomas mais comuns são dispneia progressiva e tosse não produtiva, mas cor pulmonale e insuficiência respiratória podem ocorrer. A dispneia pode ser percebida apenas tardiamente devido à inatividade física secundária à poliartrite. Crepitações finas bibasais são encontradas na maioria dos pacientes. À radiografia de tórax são vistos infiltrados intersticiais bibasais assimétricos e, em estágios mais avançados, a clássica imagem em favo de mel. Os achados mais frequentes na TCAR são opacidades reticulares (63% a 93%), faveolamento (28%) e opacidade em vidro despolido (28%)<sup>(11)</sup>. Resultados da análise histopatológica e do lavado broncoalveolar variam de alveolite linfocítica a neutrofílica. Está associada a um prognóstico pobre, com sobrevida em cinco anos em torno de 50%<sup>(15)</sup>. Esta forma de acometimento pulmonar deve ser diferenciada da toxicidade induzida pelo metotrexato, que costuma apresentar um início subagudo, com sintomas rapidamente progressivos, menos evidências radiográficas de fibrose, eosinofilia e hiperplasia de pneumócitos tipo II à histopatologia<sup>(1)</sup>.

Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP) também pode estar associada à AR, geralmente respondendo à terapia com glicocorticoides e apresentando um bom prognóstico<sup>(1)</sup>. Um outro tipo de acometimento pulmonar, a bronquiolite constrictiva, res-



**Figura 1** - Radiografia de tórax com nódulos pulmonares (da coleção de diapositivos do Colégio Americano de Reumatologia).

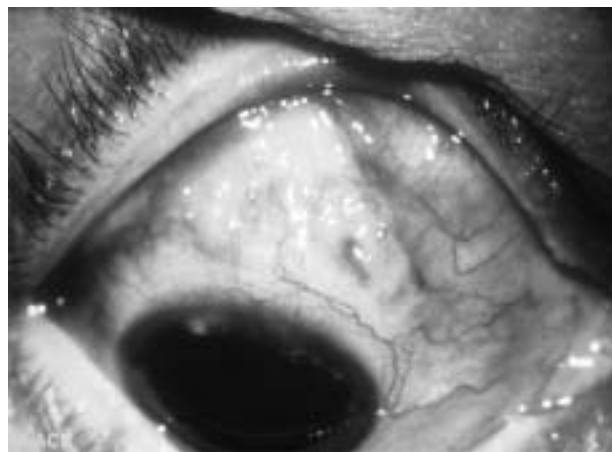
ponde mal aos corticoides e tem um prognóstico ruim, com sintomatologia de tosse seca, dispneia e, ao contrário da BOOP, sem febre ou sintomas constitucionais. Nestes casos, o RX de tórax costuma ser normal, contudo a TCAR mostra áreas de aprisionamento de ar, pequenas opacidades nodulares com distribuição centrolobular e espessamento peribrônquico<sup>(11)</sup>. A biópsia pulmonar revela fibrose peribrônquilar e submucosa, com estreitamento extrínseco do lúmen bronquiolar e escassa inflamação.

Obstrução de vias aéreas é comum em pacientes com AR, seja pela própria doença ou por outros fatores como o tabagismo. Bronquiectasias e bronquiolocitas são vistas na TCAR de mais de 50% deles<sup>(11)</sup>. Obstrução de vias aéreas superiores também é frequente, secundária inflamação da articulação cricoaritenóide ou de nódulos laríngeos. Laringoscopia direta ou indireta e tomografia computadorizada evidenciam anormalidades em cricoaritenóides de mais de 75% dos pacientes<sup>(11)</sup>, mas sintomatologia é menos comum. Quando presentes, os sintomas são disфонia, dor de garganta, disfagia, dor ao falar, dor irradiada para as orelhas, sensação de corpo estranho na garganta e inspiração difícil, sendo necessária intervenção cirúrgica em casos mais graves.

Outros acometimentos mais raros incluem vasculite pulmonar, síndrome do pulmão encolhido e hipertensão pulmonar primária. Uma das complicações descritas mais recentemente da doença intersticial pulmonar da AR é o carcinoma broncogênico, não apresentando um tipo ce-



**Figura 2** - Esclerite (da coleção de diapositivos do Colégio Americano de Reumatologia).



**Figura 3** - Escleromalácia perforante (da coleção de diapositivos do Colégio Americano de Reumatologia).

lular específico e também mais comum em pacientes tabagistas<sup>(12)</sup>.

### **ENVOLVIMENTO OCULAR**

A ceratoconjuntivite seca é a manifestação ocular mais comum nos pacientes com artrite reumatoide, com sintomas que variam de olho seco a queimação e sensação de corpo estranho, não havendo correlação com a gravidade das manifestações articulares. Para o diagnóstico, pode-se fazer a coloração da fluoresceína ou rosa-de-bengala, bem como o teste de Schirmer. O tratamento é sintomático, com lágrimas artificiais.

Outra forma de acometimento ocular é a episclerite, que pode ser nodular ou difusa, manifesta-se com eritema conjuntival e dor aguda, podendo levar a diminuição da acuidade visual e tem relação com a atividade da artrite. A esclerite é menos comum que a anterior, relacio-

nando-se com vasculite, artrite de longa data e inflamação articular ativa, podendo evoluir para escleromalácia se não tratada.

A ceratite ulcerativa periférica (PUK ou derretimento da córnea) é uma forma de vasculite, bilateral em 44% dos pacientes e se caracteriza por inflamação e adelgaçamento da periferia corneana, podendo levar a perfuração e cegueira. Os sintomas consistem em sensação de corpo estranho, podendo ter dor, lacrimejamento, fotofobia e diminuição da acuidade visual. Se não tratada, está associada com uma mortalidade acima de 30%<sup>(1)</sup>.

Outras manifestações menos comuns são uveíte, nódulos episcleróticos e ceratite corneana filamentar. As lesões de fundo de olho mais comuns são decorrentes de esclerite posterior, edema discal ou macular. A síndrome de Brown (diplopia e neurite óptica) é outro acometimento raro.

Algumas medicações utilizadas no tratamento da artrite reumatoide também podem afetar os olhos. Glicocorticoides podem causar catarata e glaucoma, sais de ouro podem depositar na córnea e na conjuntiva e derivados da cloroquina podem levar tanto a ceratopatia como retinopatia.

### **ENVOLVIMENTO NEUROLÓGICO**

A neuropatia periférica ocorre em pequena parcela dos pacientes com artrite reumatoide. O mecanismo patológico é uma vasculite de pequenos vasos, com neuropatia isquêmica. Duas manifestações podem ser encontradas: mononeurite múltipla e neuropatia distal simétrica sensitiva ou sensitivo-motora.

A mononeurite múltipla é uma neuropatia periférica dolorosa, assimétrica, assíncrona, sensorial e motora, envolvendo dano isolado a pelo menos duas áreas nervosas isoladas. Resulta de degeneração axonal devido à necrose ou vasculite oclusiva da vasa nervorum<sup>(1)</sup>. As manifestações mais comuns são pé e punho caídos.

Degeneração axonal mediada por vasculite pode resultar em moderada neuropatia primária sensorial que afeta extremidades distais de maneira simétrica, caracterizada por parestesias, dor em queimação, raramente associada com déficit motor moderado e confirmada com eletroneuromiografia, podendo ser necessário biópsia de nervo sural. Alternativamente, uma confirmação indireta pode ser feita pela demonstração de vasculite em outros sítios, como pele, musculatura esquelética ou mucosa retal.

Compressão nervosa por uma sinóvia inflamada contra uma estrutura fixa é uma causa comum de sintomas

neuroológicos, que se correlacionam com o grau e a severidade da sinovite local, mas sem relação com duração, nível de atividade ou severidade das manifestações extra-articulares. Os nervos mais comumente envolvidos são o medial, tibial posterior e o ulnar e os sintomas podem ser reproduzidos pelas manobras de Phalen e Tinel. As dores e parestesias se exacerbam à noite e podem irradiar-se. O tratamento cirúrgico pode ser necessário para evitar atrofia muscular.

A artrite reumatoide pode ainda acometer a articulação atlanto-axial, levando a complicações, principalmente quando a doença é destrutiva e de longa evolução. A subluxação desta articulação pode ocorrer por erosão do processo odontoide ou do ligamento transversal de C1, com escorregamento posterior do primeiro, levando a mielopatia cervical. Invaginação basilar pode resultar em compressão medular, quando o processo odontoide migra superiormente pelo forâmen magno, podendo levar a fraqueza, hiper-reflexia e sinal de Babinsk positivo.

A presença de nódulos reumatoides extradurais na coluna cervical, torácica ou lombar e a doença erosiva das articulações facetárias podem levar à compressão de raízes nervosas e mielopatia.

O acometimento de sistema nervoso central na artrite reumatoide é raro<sup>(1,16)</sup>. Algumas manifestações que podem ocorrer são convulsões, sintomas neuropsiquiátricos, estado confusional, demência, cegueira ou hemiparesia. Vasculite assintomática dos vasos meníngeos também pode ser detectada em biópsia<sup>(1)</sup>. Em pacientes com doença de longa evolução, a amiloidose pode comprometer a dura-máter e o plexo coroide.

A análise do líquido pode mostrar pleiocitose e hipoglicorraquia, porém o diagnóstico definitivo requer biópsia com estudo anatomopatológico do parênquima cerebral ou meninges. Pela potencial gravidade desta manifestação, o tratamento agressivo deve ser instituído assim que houver suspeita do diagnóstico de envolvimento do SNC.

### **ENVOLVIMENTO RENAL**

O envolvimento renal na artrite reumatoide é raro, já sendo descritos casos de nefropatia membranosa, glomerulite, vasculite e amiloidose secundária. Dos pacientes com vasculite sistêmica, foi reportado que um quarto apresenta envolvimento renal. Contudo, há pouca informação do padrão histopatológico específico encontrado nos rins destes pacientes. Raros pacientes têm glomerulonefrite segmentar focal necrotizante, considerada uma manifestação glomerular de vasculite.

Em um estudo com pacientes reumatóides submetidos à biópsia renal, o achado anatomopatológico de glomerulonefrite mesangial foi o mais encontrado, embora a amiloidose predomina em pacientes com síndrome nefrótica<sup>(17)</sup>.

O p-ANCA foi encontrado em cerca de 20% dos pacientes com artrite reumatóide e comprometimento renal, devendo ser um preditor independente de nefropatia, mesmo na ausência de vasculite<sup>(18)</sup>.

Medicações utilizadas no tratamento da artrite reumatóide também podem levar a dano renal, notavelmente os sais de ouro, a d-penicilamina, ciclosporina e AINEs, manifestando-se como uma nefropatia membranosa ou nefrite intersticial aguda. A glomerulonefrite membranoproliferativa é considerada um sinal de envolvimento sistêmico nesses pacientes.

#### **ANORMALIDADES HEPÁTICAS**

Pacientes com artrite reumatóide em atividade podem apresentar, paralelamente à elevação de provas inflamatórias, anormalidades dos marcadores de função hepática, com achados mínimos, inespecíficos e algum infiltrado mononuclear periportal à histopatologia. Com o controle da doença de base, essas alterações costumam voltar ao normal. Como já descrito anteriormente, acometimento hepático também está presente em pacientes com síndrome de Felty.

Diversas drogas utilizadas no tratamento da AR, como metotrexato e AINEs, podem levar a aumento de enzimas hepáticas, sendo difícil diferenciar o efeito das medicações da atividade da doença. Contudo, se as alterações forem secundárias a alguma droga, irão desaparecer com a descontinuação do seu uso. Dano irreversível com uso de metotrexato é raro, desde que um bom monitoramento seja feito<sup>(1)</sup>.

#### **AMILOIDOSE**

A amiloidose, geralmente, desenvolve-se em pacientes com artrite reumatóide de longa evolução, sendo uma manifestação extra-articular rara, na maioria das vezes com infiltração de órgãos na ausência de manifestações clínicas.

Nos estados inflamatórios crônicos há uma produção aumentada de citocinas que estimulam a produção e concentrações séricas de proteína amiloide-A. Qualquer órgão pode ser acometido pela amiloidose secundária, incluindo coração, rins, fígado, baço, pele e intestino. A manifestação mais comum é a renal, com proteinúria.

O diagnóstico definitivo é confirmado com a biópsia do tecido envolvido, com coloração Alcian blue ou vermelho do congo. Os depósitos amiloides apresentam coloração esverdeada.

O prognóstico é ruim em pacientes com amiloidose secundária, com sobrevida média de 58% em quatro anos<sup>(19)</sup>. Falência de órgãos progressiva ocorre mesmo com tratamento citotóxico agressivo.

#### **ENVOLVIMENTO CARDÍACO**

A inflamação sistêmica na artrite reumatóide pode levar a envolvimento cardíaco por mecanismos de vasculite, formação de nódulos, amiloidose, serosite, valvulite e fibrose.

A manifestação cardíaca mais comum é a pericardite, podendo ainda haver doença valvular, cardiomiopatia, infarto agudo do miocárdio por vasculite e hipertensão pulmonar.

A pericardite pode apresentar-se com dor precordial e sinais de insuficiência cardíaca, sendo bastante incomum a presença de sintomas, porém o eletrocardiograma e o achado em autópsias revela inflamação pericárdica em 50% dos pacientes<sup>(20)</sup>. Geralmente acomete pacientes com fator reumatóide positivo e com nódulos. O tratamento é feito com glicocorticoides, podendo ser necessário pericardiocentese ou infusão intrapericárdica de corticosteroides. Casos crônicos e refratários, bem como a pericardite constrictiva podem requerer pericardiectomia.

Doença miocárdica geralmente é decorrente de lesões nodulares granulomatosas ou lesões fibróticas difusas. A miocardite inespecífica é assintomática na maioria dos casos, raramente afetando o tamanho da área cardíaca ou a função deste órgão. Insuficiência cardíaca congestiva pode ser mais frequente do que evidenciada clinicamente e acometimento diastólico de ventrículo esquerdo é mais comum que o sistólico.

Ecocardiograficamente, pode-se detectar lesões típicas de artrite reumatóide na ausência de sintomas, como, por exemplo, derrame pericárdico posterior, anormalidades da raiz da aorta e alterações na espessura valvular, podendo causar incompetência da mesma. Vasculite reumatóide leva a comprometimento cardíaco por arterite coronariana, envolvimento miocárdico e pericárdico, com formação de nódulos, sendo necessário o tratamento da doença de base.

A artrite reumatóide, por ser uma condição inflamatória crônica, está associada a um aumento da mortalidade, devido aterosclerose acelerada em território coro-

nariano e cerebrovascular, sendo um fator de risco independente para doença cardíaca isquêmica prematura. Pacientes com doença extra-articular severa têm rico aumentado de mortalidade cardiovascular. Muitos estudos mostraram que pacientes com artrite reumatoide têm um aumento de duas a três vezes na chance de infarto coronariano, quando comparados com a população geral<sup>(23,24)</sup>.

Além disso, desregulação imune, inflamação e distúrbios metabólicos próprios da AR possuem um importante papel no desenvolvimento da aterosclerose. Doença arterial coronariana pode estar associada à expansão clonal de células T CD4+ e CD28. Logo, a aterosclerose pode ser considerada também uma manifestação extra-articular da artrite reumatoide.

Estudos observacionais sugerem que terapia com metotrexato ou anti-TNF reduzem substancialmente o risco de comorbidades cardiovasculares.

#### **ENVOLVIMENTO MUSCULAR**

A incidência geral de miopatia sintomática na artrite reumatoide é incerta, porque a maioria dos casos relatados são isolados. Porém, dois terços dos casos possuem condições clínicas tratáveis, como as miopatias inflamatórias e tóxicas<sup>(30)</sup>.

O comprometimento muscular pode ser por atrofia muscular, com predominância da atrofia tipo 2, miosite, vasculites, como a poliarterite nodosa ou vasculites de pequenos vasos, mionecrose, padrões de denervação/reinervação, miosite por corpúsculo de inclusão, Anti-Jo1 síndrome, miosite proliferativa e miopatias tóxicas, como as decorrentes de drogas (glicocorticoides, d-penicilamina, antimaláricos). Os corticosteroides podem causar atrofia muscular. A d-penicilamina pode levar a polimiosite difusa secundária ou a miastenia gravis e uma neuromiopia pode decorrer do uso de cloroquina.

Os sintomas mais comuns são fraqueza muscular e atrofia, usualmente envolvendo braços e pernas, com predomínio proximal. Pode ainda ocorrer mialgia e elevação da CK.

#### **VASCULITE REUMATOIDE**

O conceito de vasculite reumatoide começou a se desenvolver na década de 60. Na prática, é considerada quando ocorrem manifestações de vasculite em pacientes com o diagnóstico já estabelecido de artrite reumatoide, excluindo-se outras condições como diabetes, aterosclerose, infecção, hipersensibilidade a drogas, malig-

“

Vasculite é definida histologicamente por necrose fibrinoide da parede do vaso, acompanhada de infiltrado inflamatório transmural e pela presença de fragmentos nucleares de células neutrofílicas polimorfonucleares. O dano endotelial pode desencadear a formação de trombos, resultando em isquemia do território acometido.

”

nidades ou outras vasculites, como crioglobulinemia, Wegener ou poliarterite nodosa.

Vasculite é definida histologicamente por necrose fibrinoide da parede do vaso, acompanhada de infiltrado inflamatório transmural e pela presença de fragmentos nucleares de células neutrofílicas polimorfonucleares. O dano endotelial pode desencadear a formação de trombos, resultando em isquemia do território acometido. Dependendo da localização e do tamanho do vaso, esse acometimento se manifesta como infartos, gangrena ou atrofia. Uma vasculite de pequenos vasos está intimamente associada com muitas das manifestações vistas na artrite reumatoide.

Embora os mecanismos patogênicos que precipitam a vasculite sistêmica clinicamente significativa sejam incertos, os imunocomplexos desempenham o papel principal. Essa teoria é sustentada pela forte associação da vasculite com os altos títulos de fator reumatoide, bem como pela presença na circulação de outros autoanticorpos, incluindo os anti células endoteliais, anti-C1q e anticorpos glicose-6-fosfato isomerase. Vasculite subclínica é provavelmente comum em pacientes com FR positivo.

As lesões arteriais agudas são mediadas por imunocomplexos, porém os depósitos imunes não são detectados nas lesões mais crônicas, nas quais o fibrinogênio predomina. Altas concentrações de moléculas de adesão intercelular são encontradas na circulação desses pacientes.

Quadro 1 - Manifestações clínicas mais comuns da vasculite reumatoide	
• <b>Pele</b>	Lesões isquêmicas focais digitais Petéquias, púrpuras, úlceras Pioderma gangrenoso
• <b>Nervos periféricos</b>	Mononeurite múltipla Neuropatia sensitiva periférica
• <b>SNC</b>	Convulsões, estado confusional Hemiparesia
• <b>Olhos</b>	Ceratite ulcerativa periférica
• <b>Coração</b>	Pericardite, arterite coronária Arritmias
• <b>Rins</b>	Amiloidose, glomerulonefrite
• <b>Pulmões</b>	Hemorragia alveolar difusa Pleurite
• <b>Gastrointestinal</b>	Isquemia intestinal
• <b>Manifestações sistêmicas</b>	Febre, perda de peso



**Figura 4** - Vasculite e gangrena digital (da coleção de diapositivos didáticos do Colégio Americano de Reumatologia).

Uma ativação endotelial sistêmica foi sugerida em pacientes com manifestações extra-articulares graves, mesmo na ausência de outros sinais de vasculite. Existe uma frequência maior de alelos HLA-DRB1, em particular homocigotos B1\*0401 em pacientes com vasculite reumatoide do que na artrite reumatoide não complicada.

A vasculite sistêmica em pacientes com artrite reumatoide é incomum e geralmente ocorre naqueles com doença de longa data, associada a um pior prognóstico, com acometimento articular destrutivo, nódulos reumatoides e altos títulos de FR. As manifestações clínicas

são variadas. Os vasos mais comumente afetados são os da pele (~90% dos pacientes) e a vasa nervorum dos nervos periféricos (~40%)<sup>(16)</sup>. Menos frequentemente, a vasculite afeta o SNC, olhos, coração, pulmões, rins e sistema gastrointestinal.

O acometimento cutâneo decorrente de vasculite de pequenos vasos causa infartos em leito ungueal, gangrena digital e lesões ulcerativas em pernas, geralmente não apresentando envolvimento vascular sistêmico disseminado. Neuropatia distal sensorial pode ocorrer isoladamente. O aparecimento rápido, progressivo e disseminação de novas áreas de acometimento, incluindo vasculite cutânea e neuropatias múltiplas, indica doença arterial sistêmica e pior prognóstico.

Laboratorialmente, encontram-se altos títulos de fator reumatoide, crioglobulinemia e complemento baixo, além de imunocomplexos circulantes. Tem-se ainda aumento das provas de atividade inflamatória, hipoalbuminemia, anemia e trombocitose. Embora a demonstração histopatológica de vasculite seja considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de vasculite reumatoide, a biópsia dos órgãos afetados não é sempre possível.

Scott e Bacon desenvolveram critérios que podem ser úteis no diagnóstico, mas que não são validados. Entre os critérios temos: 1) mononeurite múltipla; 2) gangrena periférica; 3) arterite necrotizante aguda documentada por biópsia em paciente com doença sistêmica; e 4) úlceras cutâneas profundas ou doença extra-articular

ativa acompanhada por vasculite. A presença de uma ou mais das manifestações acima é sugestiva de vasculite.

O tratamento da inflamação vascular reumatoide deve ser individualizado. Em pacientes com acometimento sistêmico progressivo e disseminado de nervos periféricos, vísceras ou SNC, altas doses de prednisona podem ser necessárias inicialmente para controlar a inflamação. Drogas citotóxicas, como a ciclofosfamida, podem permitir controle a longo prazo e redução da dose de corticosteroides. Na vasculite limitada, manifesta por úlceras em membros inferiores ou infartos de leito ungueal, o manejo deve ser o controle da artrite reumatoide, cuidados locais e evitação de traumatismos na área afetada.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Turesson C, Matteson E. Extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. In: Rheumatology. Marc C. Hochber, Alan J. Silman, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weissman. Fourth edition, cap 73, 773-783.
- Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS et al. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003;62:722-727.
- Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2007;21:907-927.
- Turesson C, Jacobsson LTH, Sturfelt G et al. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1533.
- Korkmaz C, Us T, Kabifoğlu T, Akgün Y. Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis and their relationship with extra-articular manifestations. *Clin Biochem*;39:961-965.
- De Rycke L, Peene I, Hoffman IE, Kruithof E, Union A, Meheus L, Lebeer K, Wyns B, Vincent C, Mielants H, Boullart L, Serre G, Veys EM, De Keyser F. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1587-93.
- Sayah A, Joseph C. Rheumatoid arthritis: A review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:191-209.
- Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, Nissenson, AR. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116:50S-57S.
- Mikulks TR. Co-morbidities in rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2003;17:729-752.
- Balint PG, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2004;18:631-645.
- Nannini C, Ryu JH, Matteson EL. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:340-346.
- Anwar A. A review of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *APLAR Journal of Rheumatology* 2005;8:16-18.
- Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir MA, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:368-378.
- Kim DS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:346-353.
- Dedhia HV, DiBartolomeo A. Rheumatoid Arthritis. *Crit Care Clin* 2002;18:841-854.
- Marcia S. Genta, Robert M. Genta, Cem Gabay, Systemic Rheumatoid Vasculitis: A Review; *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36:88-98.
- Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in RA. *Arthritis Rheum* 1995;38:242-247.
- Mustila A, Korpela M, Mustonen J et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody in rheumatoid arthritis: a marker of severe disease with associated nephropathy. *Arthritis Rheum* 1997; 40:710-717.
- Okuda Y, Takasugi K, Oyama T et al. Amyloidosis in rheumatoid arthritis – clinical study of 124 histologically proven cases. *Ryumachi* 1994;34:939-946.
- Bonfiglio T, Atwater EC. Heart disease in patients with seropositive RA. *Arch Intern Med* 1969; 124:714-719.
- Solomon DHM, Karlson EWM, Rimm EBS et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107: 1303-1307.
- del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2005; 52:402-411.
- Marcus H. Snow and Ted R. Mikuls, Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: the role of systemic inflammation and evolving strategies of prevention; *Current Opinion in Rheumatology* 2005, 17:234—241.
- Maarten Boers, Ben Dijkmans, Sherine Gabriel, Hilal Maradit-Kremers, James O'Dell, Theodore Pincus, Making an Impact on Mortality in Rheumatoid Arthritis Targeting Cardiovascular Comorbidity, *Arthritis & Rheumatism* 2004;50:1734–1739.
- Naveed Sattar, MD; David W. McCarey, MD; Hilary Capell, MD; Iain B. McInnes, MD, Explaining How "High-Grade" Systemic Inflammation Accelerates Vascular Risk in Rheumatoid Arthritis; *Circulation*. 2003;108:2957-2963.
- S. Van Doornum, G. McColl, I. P. Wicks; Accelerated Atherosclerosis. An Extraarticular Feature of Rheumatoid Arthritis?; *Arthritis & Rheumatism* 2002;46:862–873.
- R Gerli, NJ Goodson; Cardiovascular involvement in rheumatoid arthritis, *Lupus* 2005;14:679–682.
- Paulo J. Nicola, Hilal Maradit-Kremers, Ve'ronique L. Roger, Steven J. Jacobsen, Cynthia S. Crowson, Karla V. Ballman, and Sherine E. Gabriel, The Risk of Congestive Heart Failure in Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study Over 46 Years; *Arthritis & Rheumatism* 2005;52:412–420.
- Frederick Wolfe, MD, Kaleb Michaud, MS, Heart Failure in Rheumatoid Arthritis: Rates, Predictors, and the Effect of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy, *Am J Med*. 2004;116:305–311.
- Miró o, Pedrol E, Casademont J, Garcia-Carrasco M, Sanmartí R, Cebrián M, Grau JM; Muscle involvement in rheumatoid arthritis: Clinicopathological Study of 21 Symptomatic Cases; *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1996;25:421-428.
- American College of Rheumatology Slide Collection 1972-2004.