VOLUME II

ATLAS DE IMUNOLOGIA CLÍNICA E ALERGIA

Dr. Luiz Fernando Jobim | Dra. Mariana Jobim



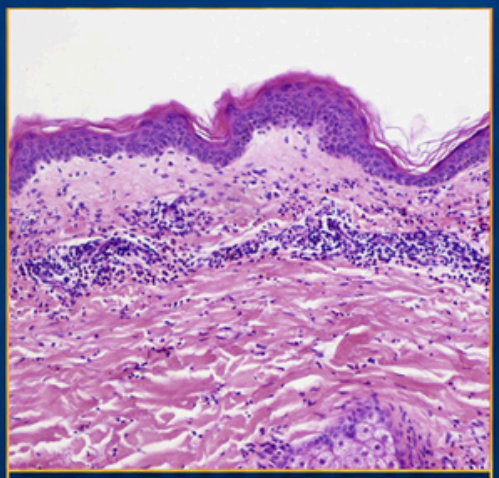
PITIRÍASE RÓSEA



ANGIOEDEMA



TESTES DE CONTATO



URTICÁRIA VASCULITE



ESOFAGITE EOSINOFÍLICA



DERMOGRAFISMO

ATLAS DE ALERGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

Atlas Ilustrado — Volume II

Dr. Luiz Fernando Jobim
Dra. Mariana Jobim

Edição dos Autores
Porto Alegre — 2026

ATLAS DE ALERGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA
Atlas Ilustrado — Volume II

Autores
Luiz Fernando Jobim
Mariana Jobim

© 2026 Luiz Fernando Jobim e Mariana Jobim
Todos os direitos reservados.

1ª edição — 2026
Porto Alegre — RS — Brasil

Edição dos Autores
ISBN 978-65-02-40645-8

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Jobim, Luiz Fernando
Atlas de imunologia clínica e alergia [livro eletrônico] : volume II / Luiz Fernando Jobim, Mariana Jobim. -- Porto Alegre, RS : Ed. dos Autores, 2026.
PDF

ISBN 978-65-02-40645-8

1. Alergia - Diagnóstico 2. Alergia - Tratamento 3. Imunidade 4. Imunologia clínica I. Jobim, Mariana. II. Título.

26-401011.0 CDD-616.07903

Índices para catálogo sistemático:

1. Atlas : Imunologia clínica : Medicina 616.07903

Eliete Marques da Silva - Bibliotecária - CRB-8/9380

SUMÁRIO

Apresentação 01

Prefácio 03

Capítulo 1. Urticária e Angioedema 04

Capítulo 2. Anafilaxia 22

Capítulo 3. Dermatite Atópica 30

Capítulo 4. Dermatite de Contato 34

Capítulo 5. Alergia ao Látex 44

Capítulo 6. Esofagite Eosinofílica 47

Capítulo 7. Rinite Alérgica 50

Capítulo 8. Asma Brônquica 60

Capítulo 9. Outras Reações Cutâneas 65

Capítulo 10. Imunodeficiências Primárias: Aspectos Gerais 71

Capítulo 11. Imunodeficiências Primárias Humorais 75

Capítulo 12. Imunodeficiências Primárias Celulares e Combinadas 93

Capítulo 13. Imunodeficiências Primárias da Fagocitose 114

Capítulo 14. Imunodeficiências da Imunidade Inata e da Resposta ao Interferon 129

Capítulo 15. Imunodeficiências Secundárias **138**

Capítulo 16. Tratamento das Imunodeficiências com Imunoglobulina Humana **148**

Capítulo 17. Doenças Autoimunes **154**

Capítulo 18. Casos Clínicos e Autoavaliação Comentada **214**

Atlas Clínico

Apresentação

Casos Clínicos Ilustrados em Alergia e Imunologia

Este Atlas Clínico Ilustrado reúne casos selecionados da prática diária da Clínica Jobim de Alergia e Imunologia e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, acumulados ao longo de décadas de assistência, ensino e pesquisa. O objetivo é oferecer ao estudante e ao médico uma abordagem eminentemente prática, baseada em imagens clínicas representativas e comentários objetivos.

Autores



Dr. Luiz Fernando Jobim

Professor Titular do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS e Chefe do Serviço de Imunologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por mais de 40 anos. Presidente da Academia Sul-Riograndense de Medicina. Fundador da Clínica Jobim de Alergia e Imunologia. Pioneiro em Imunologia dos Transplantes no HCPA. Graduado em Medicina pela Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Especialista em Alergia e Imunologia pela ASBAI. Doutorado em Medicina pela UFRGS. Foi bolsista do CNPq na Universidade do Texas (Southwestern Medical School) e Pós graduação na Universidade de Oxford (UK).

Dra. Mariana Jobim



Mestre e Doutora em Ciências Médicas pela UFRGS. Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI). Aperfeiçoamento em Imunologia, Alergia e Imunogenética, tanto na Universidade de Oxford como no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Por 17 anos foi preceptora do ambulatório de Alergia e Imunologia do HCPA. Tem 35 trabalhos publicados em revistas nacionais e internacionais, participou de 34 capítulos de livros publicados.
Médica do Corpo Clínico do Hospital Moinhos de Vento

Clínica Jobim de Alergia e Imunologia.

Rua Tobias da Silva 99 # 502
Fone: 51-32221350
https://dnareference.com.br
secdnareference@gmail.com

Porto Alegre – RS

Prefácio

O **Atlas de Alergia e Imunologia Clínica** integra uma coleção composta também pelos volumes de **Imunologia Básica Aplicada à Clínica** e o de **Imunologia dos Transplantes de Órgãos.**

Após compreender os mecanismos imunológicos básicos, o estudante passa a enfrentar um novo desafio: interpretar sinais, sintomas e exames laboratoriais, formular hipóteses diagnósticas e decidir a melhor conduta diante de pacientes reais.

Grande parte dos casos foi inspirada na experiência acumulada pelos autores ao longo de décadas de assistência, ensino e pesquisa.

Além da versão impressa, o Atlas pode ser consultado em formato digital (PDF). Recomendamos sua leitura em duas páginas simultâneas, ajustadas à tela, permitindo que texto, figuras e casos clínicos permaneçam lado a lado. A ampliação ("zoom") facilita ainda mais a observação dos detalhes das ilustrações.

Uma proposta de ensino

Este volume foi desenvolvido para consolidar o aprendizado por meio da resolução de problemas clínicos. O capítulo 18 será responsável pela autoavaliação por intermédio de questões clínicas com gabarito e discussão.

Mais do que apresentar respostas, este Atlas procura desenvolver um raciocínio clínico fundamentado nos mecanismos imunológicos, aproximando a ciência básica da prática médica.

Os Autores

Capítulo 1 – Urticária e Angioedema

1.1 Urticária Aguda



Figura 1. Urticária aguda desencadeada por anti-inflamatório (Ibuprofeno). Nas crianças, a causa mais frequente são as infecções virais, enquanto que as alergias alimentares mais frequentes são ao leite de vaca e ao ovo.

Descrição

A urticária aguda caracteriza-se pelo surgimento súbito de urticas pruriginosas, geralmente com duração inferior a seis semanas, sendo em 40% estão associadas ao angioedema que nada mais é do que a reação em local que facilmente edemacia como lábios e pálpebras. Nas crianças, a causa mais frequente são as infecções virais. Em adultos, alimentos e medicamentos, especialmente os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e antibióticos representam causas importantes. Na realidade, qualquer medicamento pode levar a uma reação alérgica. A maioria das lesões desaparece completamente em menos de 24 horas, sem deixar manchas ou cicatrizes, entretanto outras podem surgir até o quadro clínico ceder, ou seja, tratado.

Pacientes que apresentam reação a um AINE podem desenvolver sintomas semelhantes com outros medicamentos da mesma classe devido à

reatividade cruzada. Entre os principais AINEs envolvidos destacam-se ibuprofeno, diclofenaco, cetoprofeno, piroxicam, tenoxicam, meloxicam, nimesulida, ácido acetilsalicílico e dipirona.

O tratamento baseia-se na suspensão do medicamento suspeito e no uso de anti-histamínicos H1 e corticosteroides. Como alternativas terapêuticas, o paracetamol pode ser utilizado para febre e dores leves a moderadas, enquanto o tramadol constitui opção para dores intensas.



Figura 2. Angioedema por Dipirona

Pérola Clínica

Nas crianças, a maioria dos casos de urticária aguda está associada com infecções virais (40 a 80%) e desaparecem com a idade. A alergia a alimentos também acontecem (5 a 15%), especialmente ao leite, ovos e amendoim, enquanto a medicamentos, AINES e antibióticos (2 a 10%).

1.2 Urticária Crônica Espontânea



Figura 3. Urticária crônica espontânea.

Descrição

A urticária crônica espontânea caracteriza-se pelo aparecimento recorrente de urticas por período superior a seis semanas, sem fator desencadeante identificável na maioria dos pacientes. A doença pode persistir por meses ou anos, comprometendo significativamente a qualidade de vida.
O tratamento inicial consiste na utilização de anti-histamínicos H1 de segunda geração. Nos casos refratários pode ser necessário aumento progressivo da dose, uso de omalizumabe ou ciclosporina.

Pérola Clínica

A urticária crônica espontânea pode apresentar remissões e exacerbações ao longo de vários anos.

TRATAMENTO DA URTICÁRIA CRÔNICA ESPONTÂNEA (UCE)

OBJETIVO: controle completo dos sintomas (UAS7 = 0), permitindo vida normal e evitando uso prolongado de corticosteroides sistêmicos.

ESCADA TERAPÊUTICA

1° DEGRAU

ANTI-HISTAMÍNICO H1 DE 2ª GERAÇÃO (DOSE HABITUAL)

Iniciar um anti-histamínico H1 não sedativo uma vez ao dia.

2° DEGRAU

AUMENTAR A DOSE

Na ausência de controle após 2–4 semanas, aumentar gradualmente a dose do anti-histamínico até **QUATRO VEZES** a dose habitual, conforme tolerância.

3° DEGRAU

OMALIZUMABE

Persistindo atividade da doença, indicar **omalizumabe 300 mg** por via subcutânea **a cada 4 semanas.**

Em situações selecionadas pode-se utilizar **150 mg** (principalmente em pacientes de menor peso corporal), porém **300 mg** é a dose recomendada pelas diretrizes e apresenta maior eficácia.

4° DEGRAU

CICLOSPORINA

Nos pacientes refratários ao omalizumabe, considerar **ciclosporina 3–5 mg/kg/dia,** associada ao anti-histamínico, com monitorização da pressão arterial e da função renal.

CORTICOSTEROIDES SISTÊMICOS

Devem ser reservados apenas para exacerbações agudas, por curto período (até 10 dias).
Evitar uso contínuo.

PRINCÍPIOS IMPORTANTES

- Tratar de forma contínua e escalonada.
- Reavaliar a cada 4–8 semanas.
- Manter o menor tratamento necessário para controle dos sintomas.
- Não associar dois ou mais anti-histamínicos H1 diferentes.
- Evitar gatilhos conhecidos quando possível.

OBSERVAÇÕES

- A resposta ao omalizumabe pode levar de **2 a 4** semanas.
- Em refratários à ciclosporina, considerar outras imunobiológicos (ex.: dupilumabe) em casos selecionados.
- Investigar e tratar comorbidades associadas (ex.: tireoidite autoimune, infecções crônicas focais, síndrome metabólica).

MONITORIZAÇÃO

- Avaliar controle dos sintomas (UAS7).
- Avaliar qualidade de vida (ex.: CU-Q2oL).
- Monitorar efeitos adversos dos medicamentos (especialmente ciclosporina).

ANTI-HISTAMÍNICOS H1 DE 2ª GERAÇÃO MAIS UTILIZADOS

MEDICAMENTO	DOSE HABITUAL	DOSE MÁXIMA (ATÉ 4×)	INÍCIO DE AÇÃO*	DURAÇÃO DE AÇÃO	SEDAÇÃO	OBSERVAÇÕES
Cetirizina	10 mg 1×/dia	40 mg/dia	~1 hora	24 horas	Baixa	Pode causar sonolência em alguns pacientes.
Levocetirizina	5 mg 1×/dia	20 mg/dia	~1 hora	24 horas	Muito baixa	Menor sedação que cetirizina.
Loratadina	10 mg 1×/dia	40 mg/dia	~1–3 horas	24 horas	Muito baixa	Bem tolerada.
Desloratadina	5 mg 1×/dia	20 mg/dia	~1 hora	24 horas	Muito baixa	Metabólito ativo da loratadina.
Fexofenadina	180 mg 1×/dia	720 mg/dia	~1–2 horas	24 horas	Muito baixa	Reduzir absorção com suco de frutas (laranja, maçã).
Bilastina	20 mg 1×/dia	80 mg/dia	~1 hora	24 horas	Muito baixa	Não atravessa a BHE (barreira hematoencefálica).
Rupatadina	10 mg 1×/dia	40 mg/dia	~1 hora	24 horas	Baixa	Também possui ação anti-PAF. Pode causar sonolência discreta.
Ebastina	10–20 mg 1×/dia	40–80 mg/dia	~1–2 horas	24 horas	Muito baixa	Ingerir 2 horas antes ou 1 hora após refeições.

* Início de ação pode variar entre os pacientes. | BHE: barreira hematoencefálica | PAF: fator ativador de plaquetas

MENSAGEM-CHAVE

Na UCE, o uso escalonado de anti-histamínicos H1 de segunda geração em dose aumentada, seguido de omalizumabe e, se necessário, ciclosporina, permite o controle da maioria dos pacientes com segurança e eficácia.

Figura 4. Tratamento da UCE

Pérola Clínica

A urticária crônica espontânea pode apresentar remissões e exacerbações ao longo de vários anos.

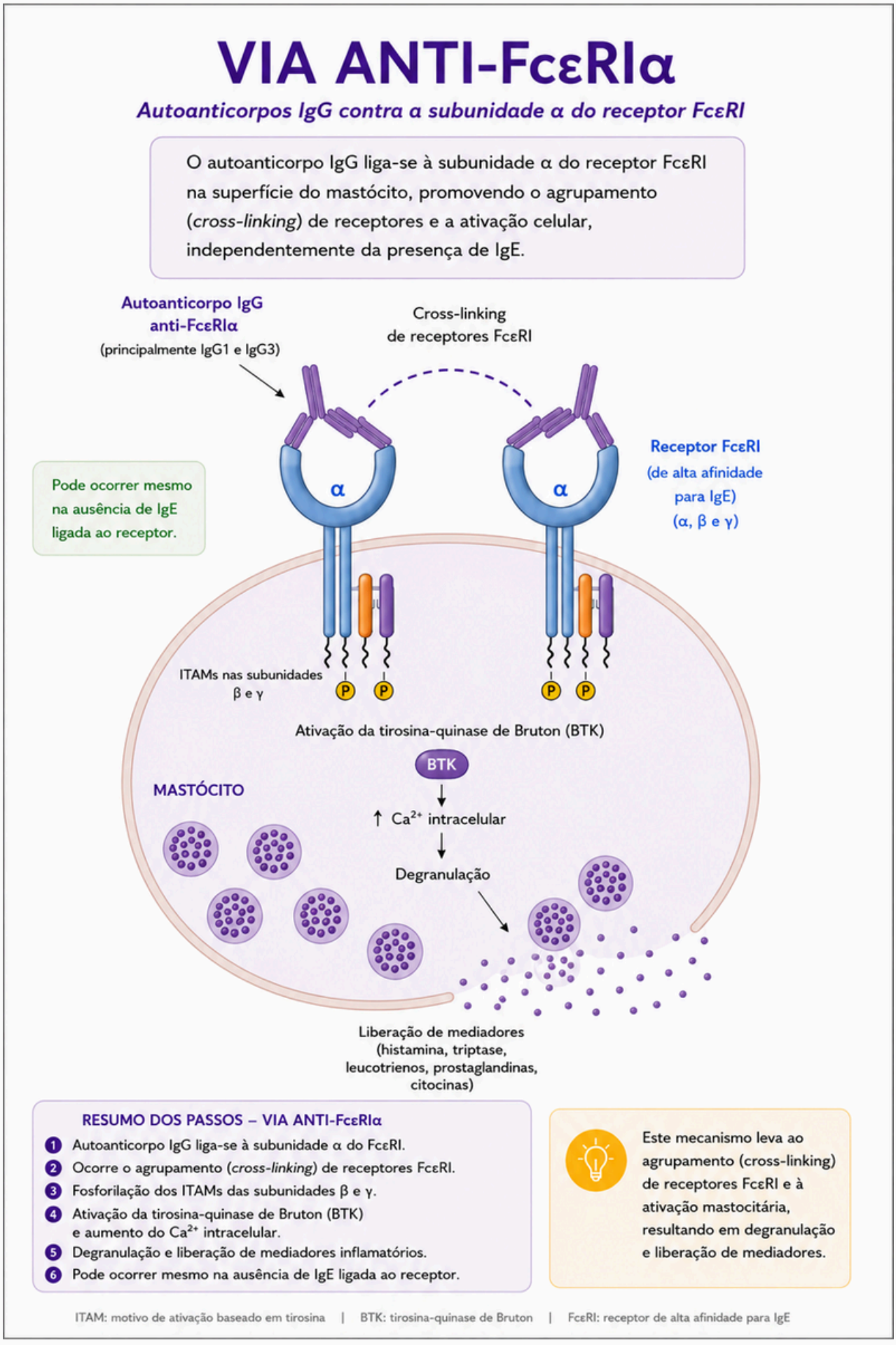


Figura 5. UCE: Auto-anticorpos IgG anti-receptor de IgE no mastócito.

Autoanticorpos na UCE

Em parte dos pacientes com urticária crônica espontânea (UCE), acredita-se que a ativação dos mastócitos possa ocorrer por mecanismos autoimunes. Nesses casos, o organismo produz autoanticorpos capazes de estimular essas células e desencadear a liberação de histamina e de outros mediadores inflamatórios, responsáveis pelo aparecimento das urticas, do prurido e, eventualmente, do angioedema.

Dois tipos principais de autoanticorpos foram descritos. O primeiro é representado pelos anticorpos IgG dirigidos contra a subunidade α do receptor de alta afinidade para IgE (FcεRIα), presente na superfície dos mastócitos e basófilos. Ao se ligarem a esse receptor, esses autoanticorpos promovem o agrupamento de receptores vizinhos e ativam a célula, mesmo na ausência de alérgenos.

O segundo mecanismo envolve anticorpos IgG dirigidos contra a própria IgE já fixada ao receptor FcεRI. Nesse caso, os autoanticorpos reconhecem a IgE ligada à superfície celular e também promovem a ativação mastocitária. Em ambos os mecanismos, ocorre a degranulação dos mastócitos, com liberação de histamina, leucotrienos, prostaglandinas e citocinas.

Teste do soro autólogo na UCE

O teste do soro autólogo (TSA) foi desenvolvido para identificar, de forma indireta, a presença desses fatores circulantes capazes de ativar mastócitos e basófilos. O exame consiste na aplicação intradérmica do soro do próprio paciente, comparando-se a reação obtida com a produzida pela injeção de soro fisiológico. O teste é considerado positivo quando a pápula formada pelo soro autólogo apresenta diâmetro significativamente maior do que a observada no local do controle.

Embora o teste do soro autólogo não identifique qual autoanticorpo está presente nem confirme isoladamente o diagnóstico de autoimunidade, sua positividade sugere a existência de mecanismos autoimunes na urticária crônica espontânea. Estima-se que o teste seja positivo em aproximadamente 30% a 50% dos pacientes com UCE. Atualmente, o TSA é utilizado principalmente como ferramenta complementar de investigação e ensino, uma vez que seu resultado raramente modifica a conduta terapêutica.

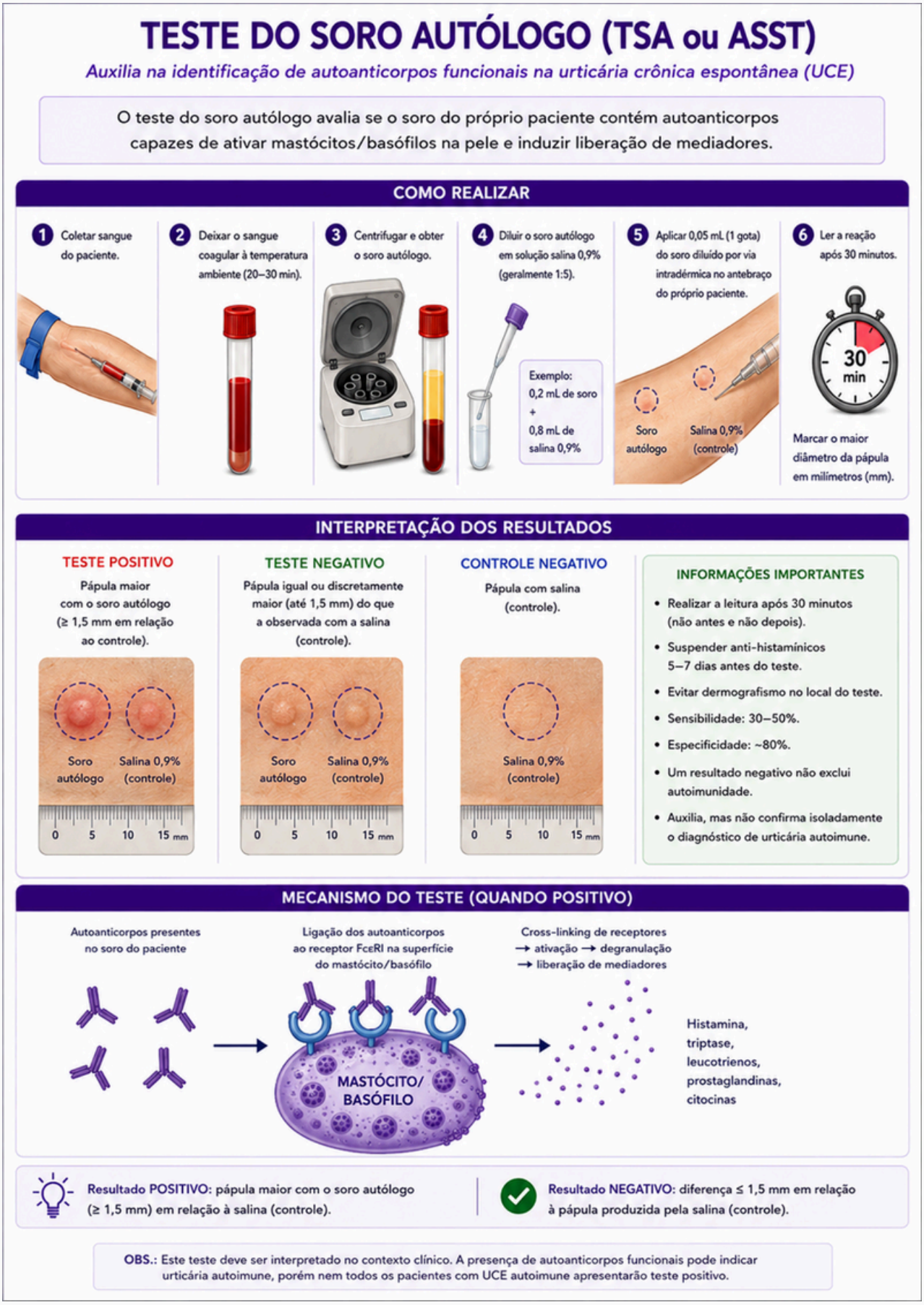


Figura 6. Teste do Soro Autólogo na avaliação da UCE

1.3 Urticária Colinérgica



Figura 7. Múltiplas micropápulas urticariformes desencadeadas pelo exercício físico.

Descrição

A urticária colinérgica é desencadeada pelo aumento da temperatura corporal, exercício físico, estresse emocional ou banhos quentes. Caracteriza-se pelo surgimento de pequenas pápulas intensamente pruriginosas.
O tratamento consiste no uso de anti-histamínicos H1 e na redução dos fatores desencadeantes, além de Omalizumabe e Ciclosporina.

1.4 Urticária ao Frio

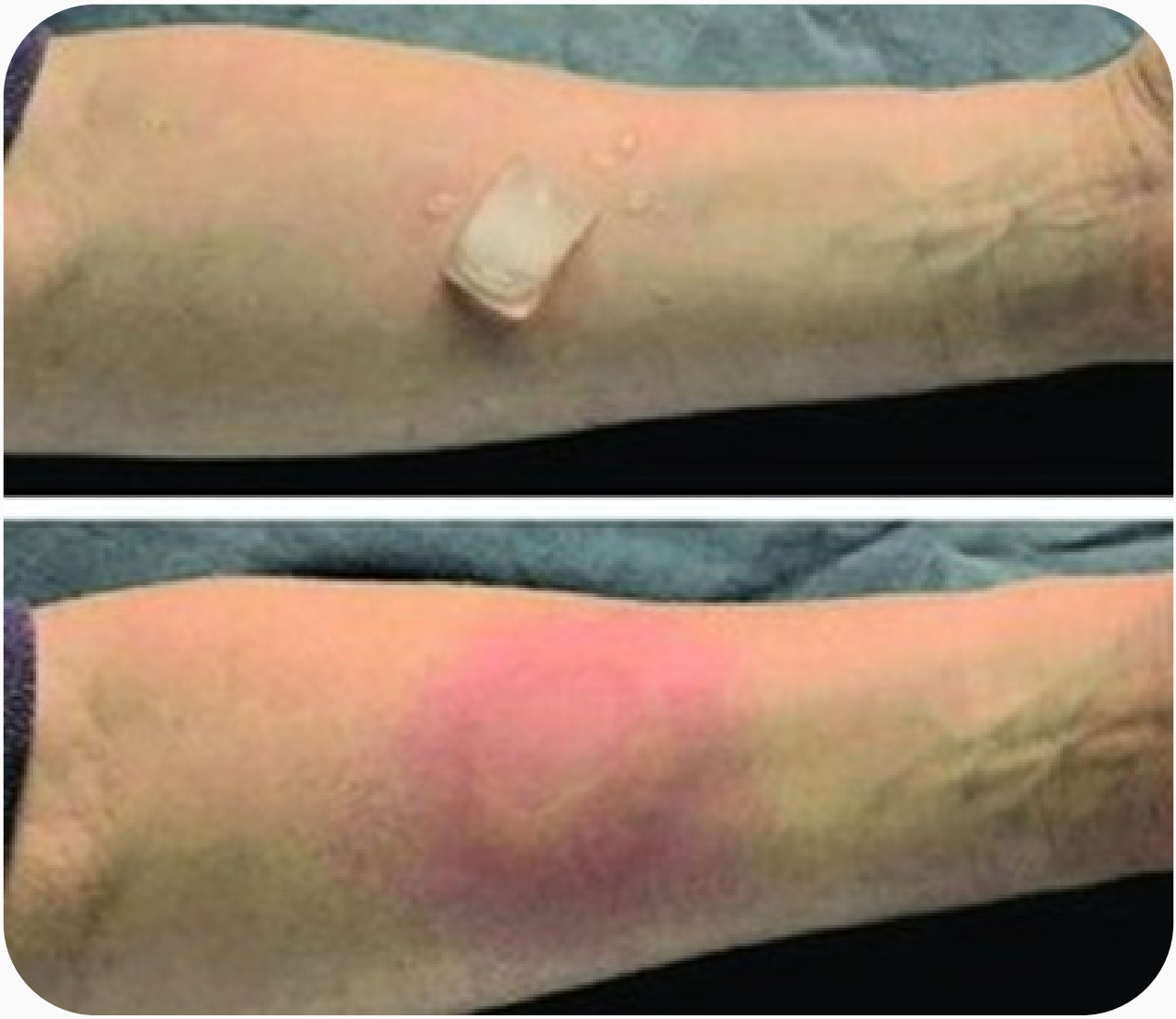


Figura 8. Urticária desencadeada pela exposição ao frio.

Descrição

A urticária ao frio manifesta-se após exposição da pele ao frio, água fria ou redução localizada da temperatura corporal. O diagnóstico pode ser confirmado pelo teste do cubo de gelo. O tratamento inclui evitar exposição ao frio e utilizar anti-histamínicos H1.

Pérola Clínica

Pacientes com urticária ao frio podem apresentar reações sistêmicas durante banhos de mar ou piscina.

1.5 Urticária por Pressão Tardia



Figura 9. Edema desencadeado por pressão prolongada sobre a pele.

Descrição

A urticária por pressão tardia caracteriza-se pelo aparecimento de edema doloroso horas após pressão prolongada sobre a pele, como carregar bolsas pesadas ou permanecer sentado por longos períodos.
O tratamento é semelhante ao utilizado na urticária crônica espontânea.

Pérola Clínica

Os sintomas podem surgir várias horas após o estímulo desencadeante.

1.6 Urticária por Pressão ou Dermografismo



Figura 10. Dermografismo sintomático, observando-se escoriações pelas unhas.

Descrição

O dermografismo é a forma mais frequente de urticária induzível crônica. Caracteriza-se pelo aparecimento de lesões lineares eritematoedematosas após atrito ou pressão sobre a pele.
O tratamento baseia-se em evitar fatores desencadeantes (cafeína) e utilizar anti-histamínicos H1 de segunda geração.

Pérola Clínica

Roupas apertadas, bolsas, coçadura e até a pressão do chuveiro podem desencadear sintomas.



Figura 11. Teste de pressão com cartão de crédito.

1.7 Urticária Vasculite



Figura 12. Lesões persistentes de urticária vasculite acometendo membros inferiores.

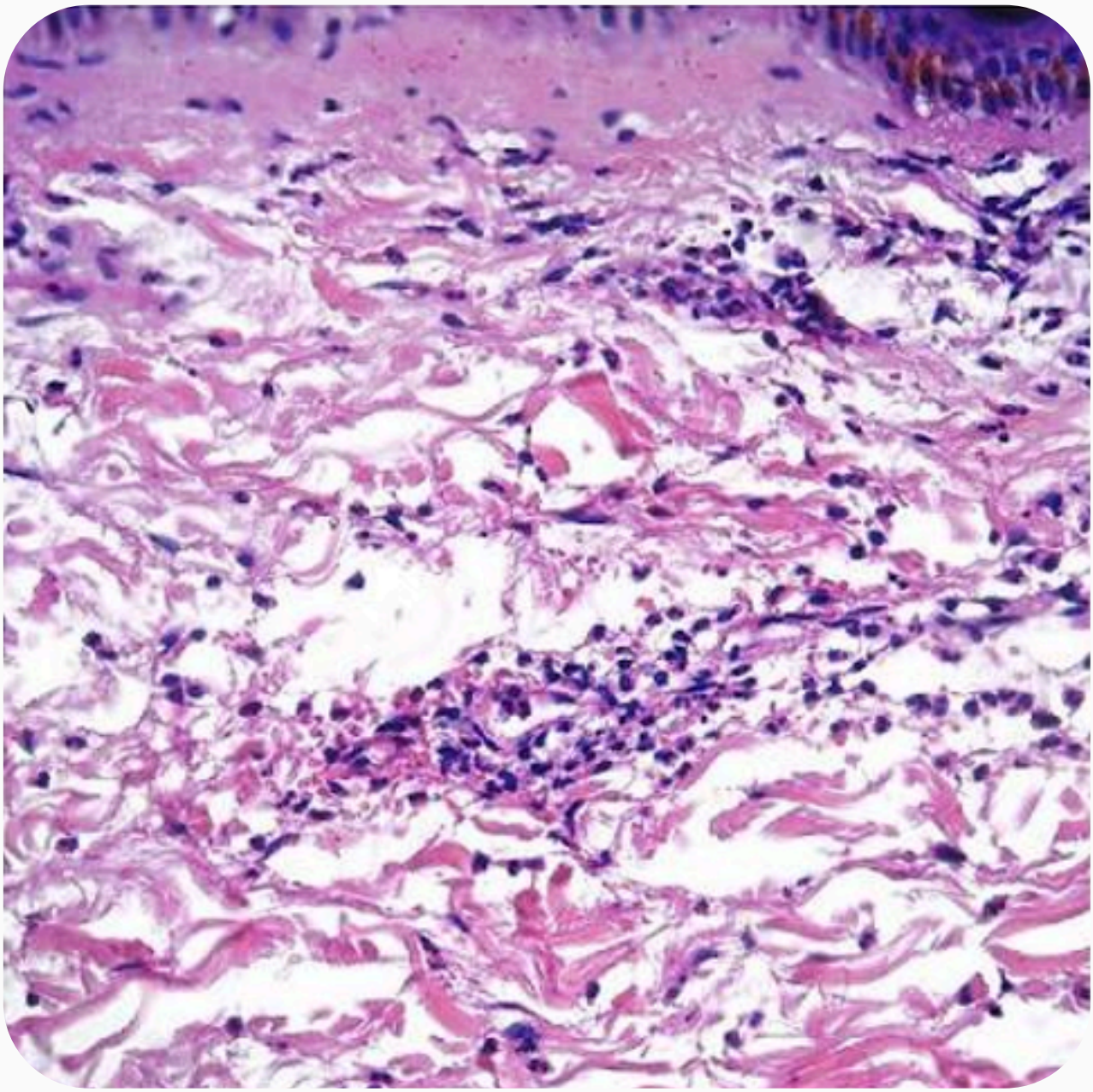


Figura 13. Exame histopatológico demonstrando infiltrado inflamatório linfocitário perivascular na derme superficial (HE, aumento original ×100).

Descrição

A urticária vasculite caracteriza-se por lesões urticariformes que persistem por mais de 24 horas no mesmo local e podem deixar hiperpigmentação residual após a resolução. Diferentemente da urticária comum, as lesões frequentemente são dolorosas ou apresentam sensação de ardência, além do prurido.

A doença resulta de inflamação dos pequenos vasos cutâneos e pode ocorrer isoladamente ou associada a doenças autoimunes, infecções, medicamentos ou neoplasias.

O diagnóstico é confirmado pela biópsia de pele, que geralmente demonstra vasculite leucocitoclástica, edema dérmico e infiltrado inflamatório perivascular constituído predominantemente por linfócitos, neutrófilos e restos nucleares. A avaliação laboratorial pode incluir dosagem do complemento sérico (C3, C4 e CH50), pesquisa de autoanticorpos e investigação de doenças sistêmicas associadas.
O tratamento depende da gravidade e pode incluir anti-histamínicos, corticosteroides, dapsona, colchicina, hidroxicloroquina ou imunossupressores em casos selecionados.

Pérola Clínica

Lesões urticariformes que persistem por mais de 48 horas, apresentam ardência ou deixam manchas residuais devem levantar a suspeita de urticária vasculite e indicar a realização de biópsia cutânea.

1.8 Angioedema Induzido por Enalapril



Figura 14. Angioedema labial associado ao uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA).

Descrição

O angioedema induzido por inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) constitui uma das causas mais frequentes de angioedema medicamentoso. O edema acomete preferencialmente lábios, língua, face e vias aéreas superiores.

Diferentemente do angioedema alérgico, o mecanismo é mediado por bradicinina e não por histamina. O quadro pode surgir semanas, meses ou mesmo anos após o início do tratamento.
A principal medida terapêutica consiste na suspensão definitiva do IECA. Anti-histamínicos e corticosteroides apresentam eficácia limitada.
Pérola Clínica
O angioedema induzido por IECA pode surgir após muitos anos de uso e geralmente ocorre na ausência de urticária. Além de angioedema esses medicamentos costumam dar tosse seca crônica nos pacientes.

1.9 Angioedema Hereditário



Descrição

O angioedema hereditário caracteriza-se por episódios recorrentes de edema não pruriginoso, sem urticária associada, acometendo pele, trato gastrointestinal e vias aéreas superiores. O primeiro paciente acompanhado por nós foi identificado em 1972, apresentando edema exuberante do membro superior esquerdo, história familiar positiva e cicatriz prévia de traqueostomia. A mãe havia falecido em decorrência de edema de glote.
O diagnóstico é confirmado pela redução do C4 sérico e pela alteração quantitativa ou funcional do inibidor de C1 esterase. O tratamento das crises agudas inclui o uso de concentrado de inibidor de C1 esterase, icatibanto e plasma fresco congelado. O danazol e outros andrógenos atenuados são utilizados principalmente na profilaxia de longo prazo. Utilizamos muito a Oxandrolona 2,5 mg (manipulado), 1 cápsula de 8 em 8 horas por 15 dias, diminuindo uma cápsula a cada 15 dias até dose mínima de 2 cápsulas por dia.

Figura 15. Episódio de angioedema em paciente com angioedema hereditário.

Pérola Clínica

A ausência de urticária associada, a recorrência familiar e os episódios de edema de vias aéreas devem sempre levantar a suspeita de angioedema hereditário.

Capítulo 2

2.1 ANAFILAXIA

Introdução

A anafilaxia é a manifestação mais grave das doenças alérgicas, caracterizada por reação de hipersensibilidade sistêmica de início rápido e potencialmente fatal. Pode comprometer pele, mucosas, trato respiratório, sistema cardiovascular e trato gastrointestinal. O reconhecimento precoce e a administração imediata de adrenalina intramuscular são fundamentais para reduzir a morbidade e a mortalidade.

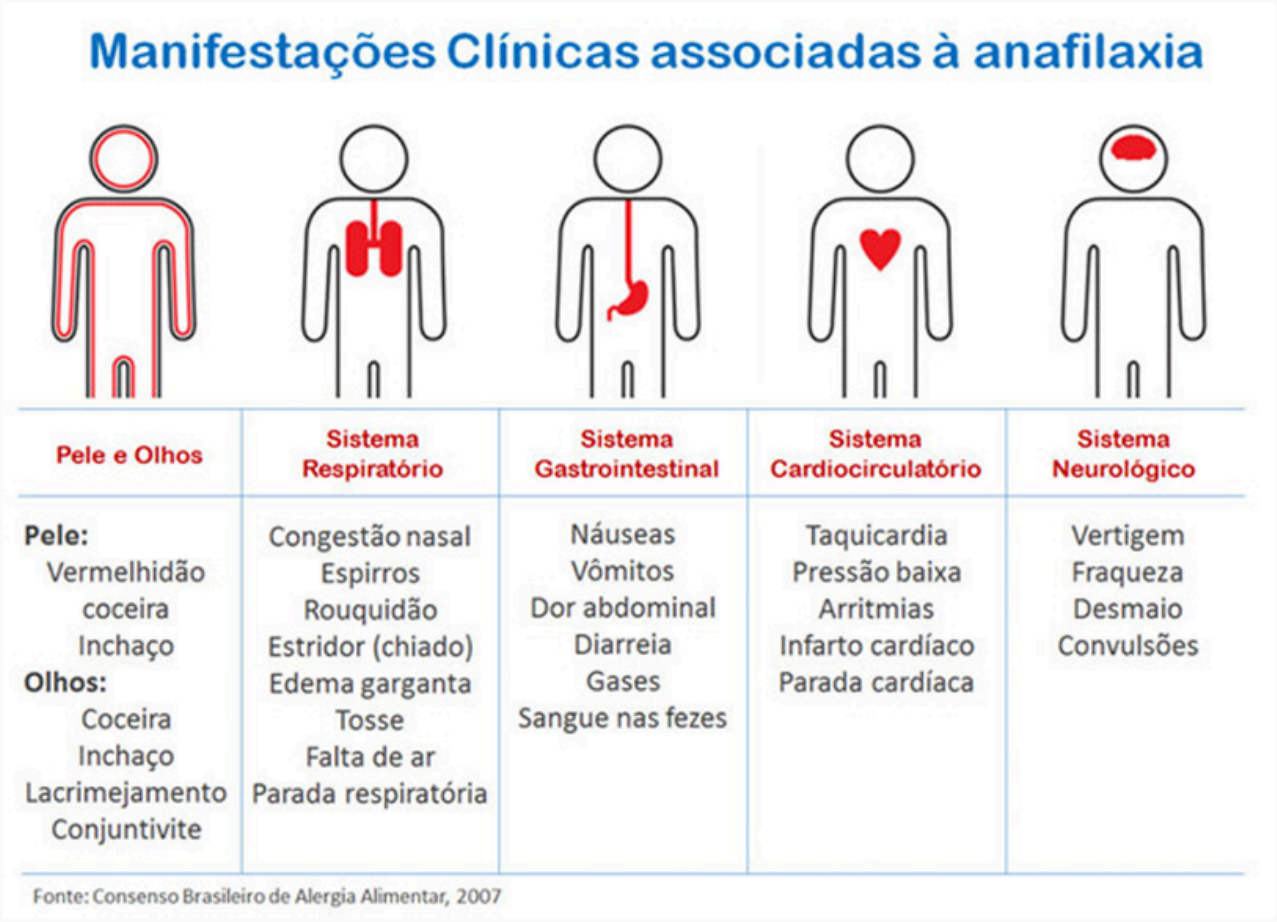


Figura 1. Principais manifestações clínicas associadas à anafilaxia.

As principais causas variam conforme a idade. Em crianças predominam os alimentos, enquanto em adultos são mais frequentes os medicamentos e os venenos de himenópteros. Formas especiais, como a anafilaxia induzida por exercício dependente de alimento (FDEIA), apresentam características clínicas particulares.



Figura 2. Anafilaxia por penicilina

Os medicamentos representam uma das principais causas de anafilaxia em adultos. Destacam-se os antibióticos β-lactâmicos, dipirona, anti-inflamatórios não esteroidais, meios de contraste iodado e alguns agentes biológicos. O tratamento consiste na administração imediata de adrenalina intramuscular, suspensão do medicamento suspeito e investigação alergológica após a recuperação.

Pérola clínica

A investigação deve ser realizada imediatamente após a recuperação do episódio agudo.

2.2 Anafilaxia por alimentos



Figura 3. Anafilaxia por leite de vaca

Os alimentos constituem a principal causa de anafilaxia na infância. Leite de vaca e ovo predominam nos primeiros anos de vida. O tratamento baseia-se na administração imediata de adrenalina intramuscular, anti-histamínico e corticosteróide injetável e medidas de suporte.

Pérola clínica

Leite e ovo permanecem como as principais causas de anafilaxia alimentar em lactentes e pré-escolares. Anafilaxia por frutos do mar e camarão são importantes em adultos.

2.3 Anafilaxia por picadas de insetos



Figura 4. O veneno da abelha pode causar anafilaxia em sensibilizados

A anafilaxia por venenos de himenópteros ocorre principalmente após picadas de abelhas, vespas e determinadas espécies de formigas. Após estabilização do paciente recomenda-se investigação específica e, quando indicada, imunoterapia com veneno.

Pérola clínica

A imunoterapia específica reduz de forma marcante o risco de novas reações sistêmicas.

2.4 Anafilaxia induzida por exercício dependente de alimento (FDEIA)



Figura 5. Angioedema de paciente com anafilaxia induzida pelo exercício após ingestão de pão (trigo)

Caso Clínico

Paciente masculino, 33 anos, atleta maratonista, sem história prévia de alergia alimentar ou medicamentosa apresentou angioedema facial exuberante e falta de ar durante corrida de aproximadamente 11 km após ingestão de pão com manteiga e whey protein. O paciente foi atendido em serviço de emergência, recebendo adrenalina, anti-histamínico e corticosteroide intravenoso, com resolução progressiva do quadro. A investigação demonstrou IgE específica positiva para Omega-5 gliadina (0,7 kU/L), enquanto IgE para leite e caseína, bem como exames complementares para angioedema hereditário, foram normais.

Descrição

A FDEIA é uma forma particular de anafilaxia na qual os sintomas surgem apenas quando a ingestão de determinado alimento é seguida de exercício físico. No caso apresentado, a sensibilização à Ômega-5 gliadina confirmou a relação com o trigo. O tratamento consiste em evitar exercício físico por 4 a 6 horas após ingestão de alimentos contendo trigo, evitar cofatores como álcool e anti-inflamatórios não esteroidais e orientar o uso de adrenalina autoinjetável quando disponível.

Pérola clínica

A pesquisa de IgE para Ômega-5 gliadina é particularmente útil nos casos relacionados ao trigo.

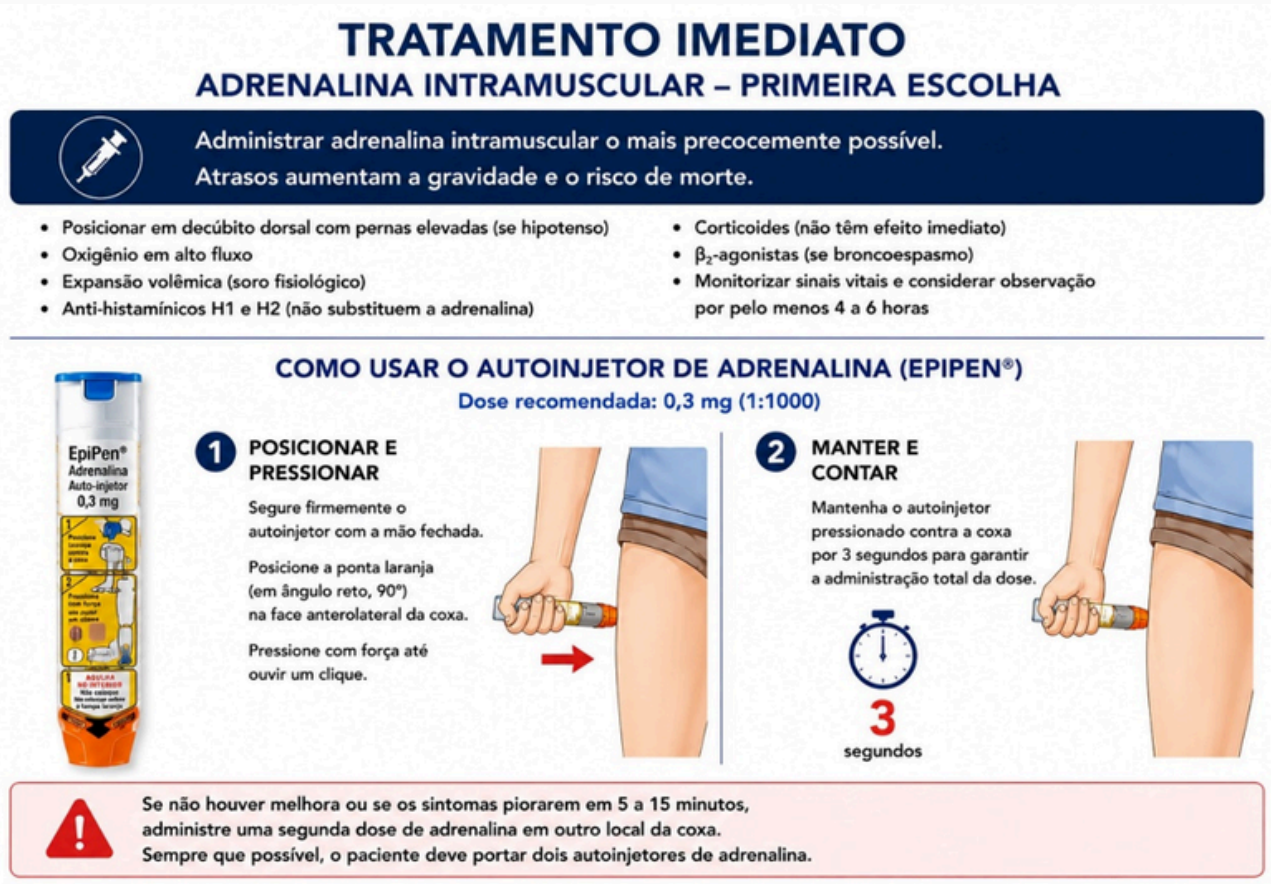


Figura 6. Tratamento da anafilaxia com adrenalina (EPIPEN)

A adrenalina intramuscular na face anterolateral da coxa constitui o tratamento de primeira escolha da anafilaxia e deve ser administrada imediatamente diante da suspeita clínica (Epi-Pen). Anti-histamínicos e corticosteroides são medicamentos adjuvantes e nunca substituem a adrenalina. No Brasil ainda não temos o Epi-Pen, mas usamos ampolas de adrenalina 1:1000de acordo com a figura a seguir.

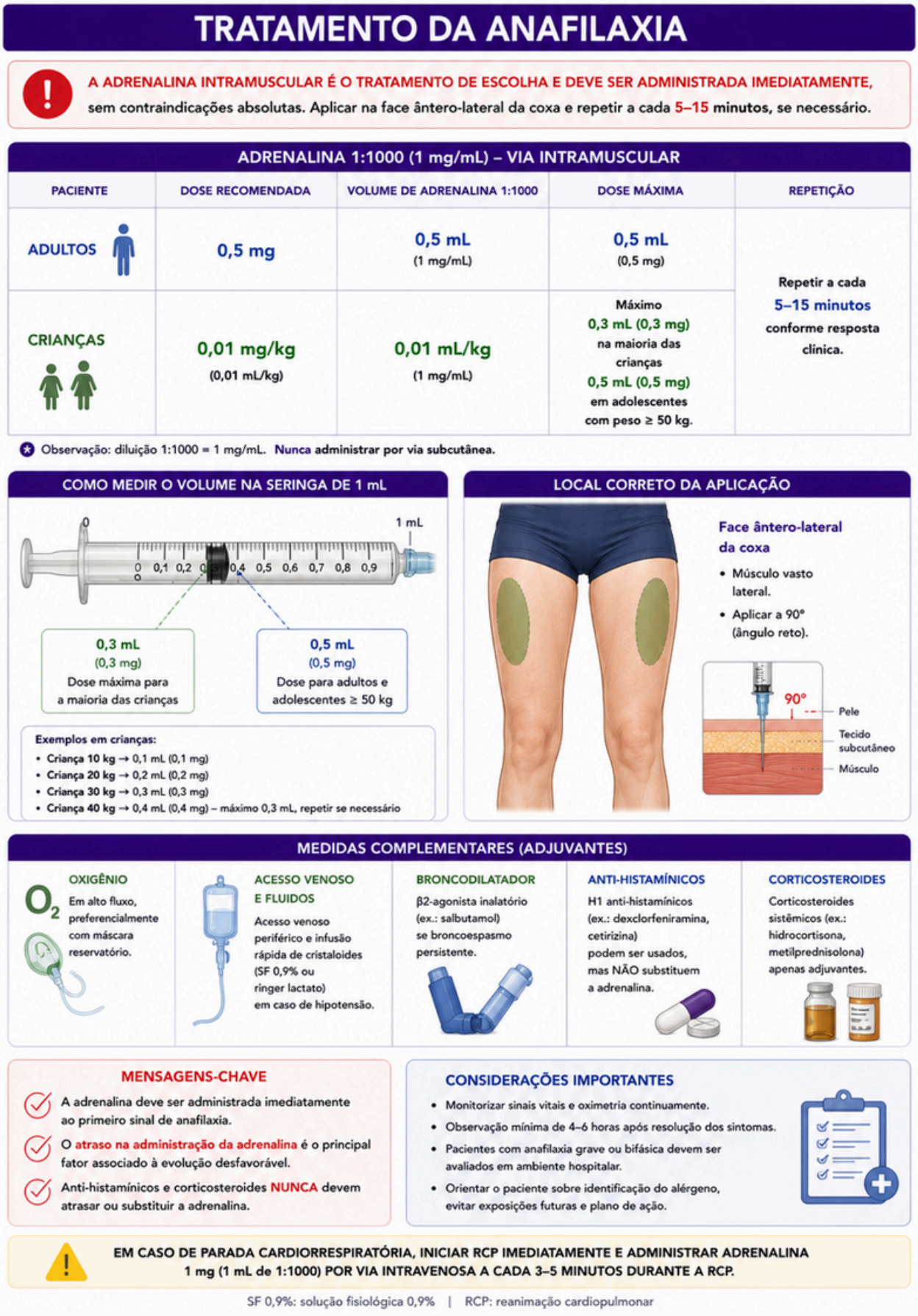


Figura 7. Tratamento com adrenalina intramuscular (ampolas 1:1000).

Capítulo 3 – Dermatite Atópica

Descrição

A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica da pele caracterizada por prurido intenso, xerose cutânea e lesões eczematosas recorrentes. A doença geralmente inicia na infância, podendo persistir ou recorrer na vida adulta.

As manifestações clínicas variam conforme a idade e a gravidade do quadro. Lactentes frequentemente apresentam acometimento da face e superfícies extensoras, enquanto crianças maiores e adultos apresentam predomínio de lesões nas áreas flexurais, como fossas cubitais e poplíteas. Comprometimento da qualidade de vida.

A integridade da barreira cutânea encontra-se comprometida, favorecendo a penetração de alérgenos, irritantes e microrganismos, especialmente Staphylococcus aureus. O tratamento baseia-se na hidratação intensiva da pele, uso de corticosteroides tópicos, inibidores tópicos da calcineurina e controle dos fatores desencadeantes. Nos casos moderados a graves podem ser necessários imunossupressores sistêmicos ou terapias biológicas, como dupilumabe e lebrikizumabe.



Caso clínico – Dermatite atópica grave tratada com dupilumabe

Menino de 10 anos apresentava dermatite atópica grave desde a primeira infância, com lesões eczematosas extensas e liquenificação predominando em membros superiores, tronco e membros inferiores. O quadro evoluiu

Figura 1. Dermatite atópica grave com lesões extensas e liquenificação.

com infecção bacteriana secundária, prurido intenso e distúrbios importantes do sono.

Além do comprometimento físico, a doença provocava importante impacto emocional. O paciente sentia vergonha das lesões cutâneas e frequentemente evitava comparecer à escola devido ao constrangimento social.

Exames laboratoriais

- IgE total: 1671 UI/mL
- IgE específica para Dermatophagoides farinae: 89 UI
- Eosinofilia periférica

Tratamento

Inicialmente, foi tratado com antibioticoterapia sistêmica, mupirocina tópica, corticosteroides tópicos à base de betametasona e hidratação intensiva da pele. Em virtude da persistência do quadro grave, iniciou tratamento com dupilumabe na dose inicial de 400 mg por via subcutânea (duas injeções de 200 mg), seguida de 200 mg a cada 15 dias.



Figura 2. Paciente após o primeiro ano de tratamento com dupilumabe

Evolução

Evolução. Após três meses de acompanhamento, observou-se melhora clínica expressiva, com redução de aproximadamente 95% das lesões cutâneas e do prurido, além de melhora importante da qualidade do sono e da integração social.

Pérola clínica

A dermatite atópica grave pode comprometer profundamente a qualidade de vida, o desempenho escolar e o bem-estar emocional da criança. O tratamento adequado das infecções cutâneas e o uso precoce de terapias biológicas, quando indicadas, podem modificar significativamente a evolução da doença.

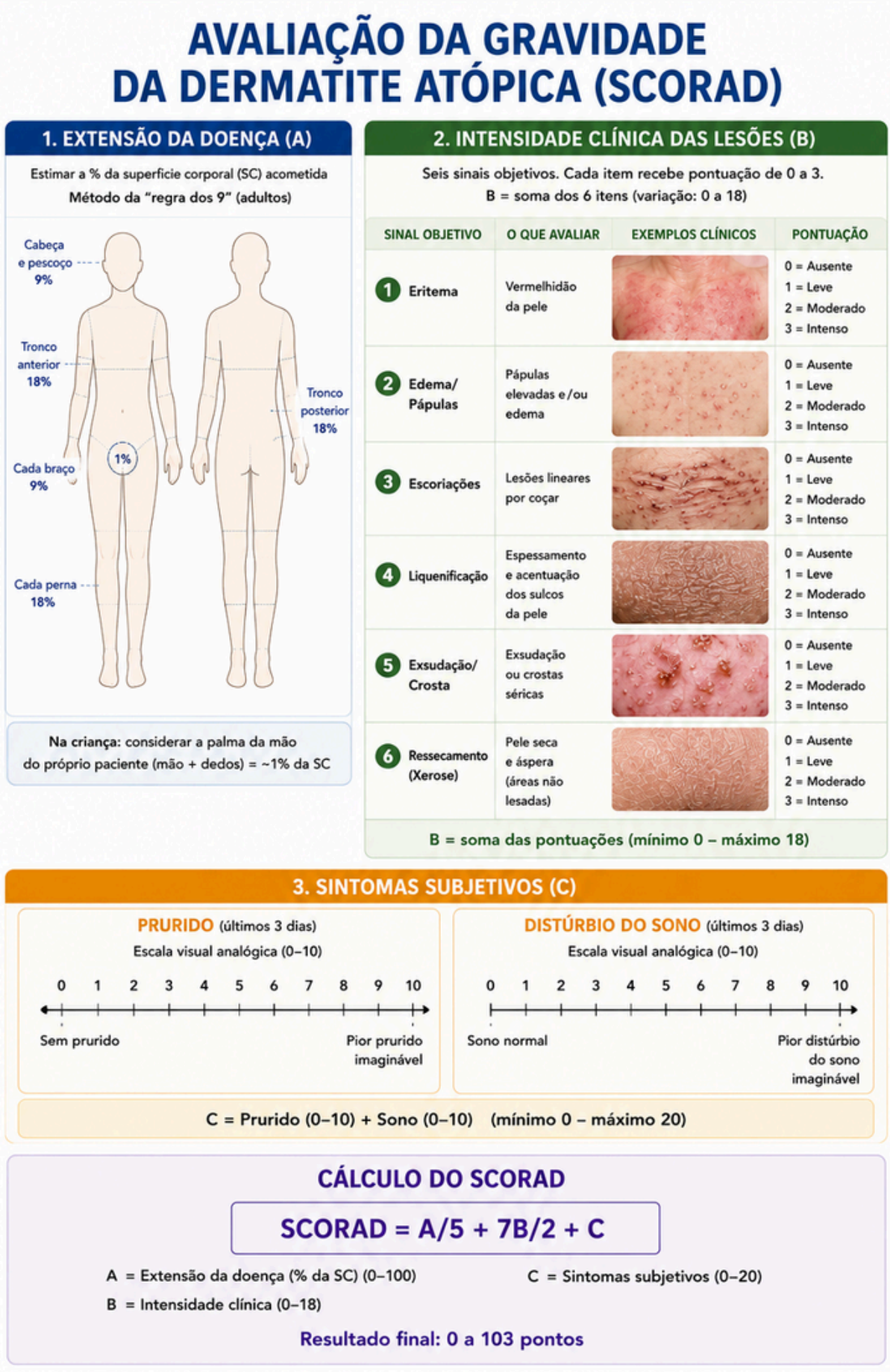


Figura 3. Teste de SCORAD para avaliar a gravidade da dermatite atópica



Figura 4. Teste de SCORAD para avaliar a gravidade da dermatite atópica

Capítulo 4 – Dermatite de contato

Introdução

A dermatite de contato é uma das doenças inflamatórias da pele mais frequentes na prática clínica e representa importante causa de eczema crônico em crianças e adultos. Resulta da interação entre fatores ambientais e susceptibilidade individual, podendo ocorrer por **ação irritativa direta** ou por **mecanismo imunológico de hipersensibilidade tardia (tipo IV).**

As manifestações clínicas incluem eritema, edema, vesículas, exsudação e intenso prurido na fase aguda, evoluindo para descamação, fissuras e liquenificação quando a exposição ao agente causal persiste.

O reconhecimento da distribuição das lesões, da atividade profissional, dos hábitos do paciente e da exposição a cosméticos, medicamentos tópicos, metais, produtos de limpeza e outros agentes permite suspeitar do diagnóstico ainda durante a consulta.

A confirmação da **dermatite alérgica de contato** é realizada por meio dos **testes de contato (patch tests)**, considerados o padrão-ouro para identificação do alérgeno responsável.

Classificação

A dermatite de contato pode ser dividida em duas formas principais.

Dermatite de Contato Irritativa

Representa a forma mais frequente da doença.

Resulta da ação tóxica direta de agentes físicos ou químicos sobre a pele, levando à destruição da barreira cutânea.

Não depende de sensibilização imunológica prévia.

Os principais agentes irritantes incluem:

- detergentes;
- sabões;
- solventes;
- produtos de limpeza;
- cimento;

- ácidos;
- álcalis;
- umidade prolongada.

Profissionais que realizam lavagem frequente das mãos apresentam maior risco de desenvolver essa forma de dermatite.

Dermatite de Contato Alérgica

Corresponde a uma reação de hipersensibilidade tardia (tipo IV) mediada por linfócitos T.

O indivíduo necessita ser previamente sensibilizado ao alérgeno. Após nova exposição, ocorre ativação de linfócitos T de memória, produção de citocinas inflamatórias e desenvolvimento do eczema.

As lesões costumam surgir entre 24 e 72 horas após o contato com o agente desencadeante.



Figura 1. Dermatite de contato pelo sulfato de niquel



Figura 2. Dermatite de contato por tintura capilar com Parafenilenodiamina



Figura 3. Dermatite de contato com esmalte de unhas por resina tosilamina-formaldeido

Como suspeitar do diagnóstico

O diagnóstico começa pela observação da distribuição das lesões. Algumas localizações são altamente sugestivas:

Localização	Principal suspeita
Lóbulos das orelhas	Níquel
Pálpebras	Cosméticos, esmaltes, fragrâncias
Couro cabeludo e pescoço	Tinturas capilares (PPD)
Mãos	Dermatite ocupacional, detergentes, borracha, acrilatos
Abdome (região umbilical)	Botão metálico contendo níquel
Punhos	Relógios e pulseiras metálicas
Pés	Borracha e componentes do calçado
Face	Cosméticos, perfumes e filtros solares

DERMATITE DE CONTATO

PRINCIPAIS LOCALIZAÇÕES E ALÉRGENOS MAIS FREQUENTES

A distribuição das lesões fornece importantes pistas sobre o alérgeno envolvido. Investigar exposição ocupacional, cosméticos, medicamentos, bijuterias e produtos de uso pessoal.



1 PÁLPEBRAS
- Esmaltes (resina de tosilamida-formaldéído)
- Cosméticos
- Fragrâncias
- Filtros solares

2 ORELHAS (lóbulos)
- Sulfato de níquel
- Cobalto
- Fragrâncias (em perfumes e cosméticos)

3 COURO CABELUDO E LINHA DO CABELO
- Parafenilenodiamina (PPD)
- Resorcinol
- Amônia
- Conservantes

4 PESCOÇO
- Perfumes
- Esmaltes (unhas)
- Colares e correntes (níquel)
- Cosméticos

5 MÃOS
- Kathon CG (methylisothiazolinone)
- Borracha (luvas)
- Acrilatos (unhas artificiais)
- Detergentes e produtos de limpeza
- Resinas e colas

6 ABDOME (região umbilical)
- Sulfato de níquel (botões, fivelas)
- Cobre

7 PUNHOS
- Relógios e pulseiras (metais: níquel, cobalto)
- Borracha
- Conservantes

8 PÉS
- Borracha (calçados)
- Cromo (dicromato de potássio)
- Resinas e colas
- Conservantes

9 REGIÃO GENITAL
- Medicamentos tópicos (anestésicos, antibióticos)
- Preservativos (látex)
- Fragrâncias
- Antissépticos

SEMPRE PERGUNTE:

- ✓ Cosméticos e maquiagens?
- ✓ Esmaltes de unhas?
- ✓ Tintura capilar?
- ✓ Perfumes?
- ✓ Bijuterias / metais?
- ✓ Relógio ou pulseira?
- ✓ Profissão e exposição ocupacional?
- ✓ Luvas (borracha / látex)?
- ✓ Produtos de limpeza?
- ✓ Medicamentos tópicos?
- ✓ Hobbies e atividades de lazer?

A correlação entre história clínica, distribuição das lesões e testes de contato é fundamental para o diagnóstico e tratamento adequados.

LOCALIZAÇÃO	PRINCIPAIS ALÉRGENOS
1 PÁLPEBRAS 	• Esmaltes (resina de tosilamida-formaldéído) • Cosméticos • Fragrâncias • Filtros solares
2 ORELHAS (lóbulos) 	• Sulfato de níquel • Cobalto • Fragrâncias (em perfumes e cosméticos)
3 COURO CABELUDO E LINHA DO CABELO 	• Parafenilenodiamina (PPD) • Resorcinol • Amônia • Conservantes
4 PESCOÇO 	• Perfumes • Esmaltes (unhas) • Colares e correntes (níquel) • Cosméticos
5 MÃOS 	• Kathon CG (methylisothiazolinone) • Borracha (luvas) • Acrilatos (unhas artificiais) • Detergentes e produtos de limpeza • Resinas e colas
6 ABDOME (região umbilical) 	• Sulfato de níquel (botões, fivelas) • Cobre
7 PUNHOS 	• Relógios e pulseiras (metais: níquel, cobalto) • Borracha • Conservantes
8 PÉS 	• Borracha (calçados) • Cromo (dicromato de potássio) • Resinas e colas • Conservantes
9 REGIÃO GENITAL 	• Medicamentos tópicos (anestésicos, antibióticos) • Preservativos (látex) • Fragrâncias • Antissépticos

Figura 4. Localização das lesões e principais alérgenos na dermatite de contato

Pérola Clínica

Nem todo eczema de mãos representa dermatite alérgica de contato. Em profissionais expostos repetidamente à água, detergentes e produtos químicos, a dermatite irritativa é frequentemente o diagnóstico inicial. Entretanto, a persistência ou recorrência das lesões deve sempre levantar a suspeita de sensibilização secundária, situação em que os testes de contato se tornam fundamentais para definir a conduta.

Testes de Contato (Patch Tests)

Os testes de contato constituem o padrão-ouro para o diagnóstico da dermatite alérgica de contato, permitindo identificar o alérgeno responsável pelo eczema e orientar medidas eficazes de prevenção.

Diferentemente dos testes cutâneos de puntura (prick test), utilizados na investigação de reações imediatas mediadas por IgE, os testes de contato avaliam reações de hipersensibilidade tardia (tipo IV) mediadas por linfócitos T.

O exame deve sempre ser interpretado em conjunto com a história clínica, distribuição das lesões e exposição aos possíveis sensibilizantes.

Como os testes são realizados

Os alérgenos são acondicionados em pequenas câmaras de alumínio ou material plástico, fixadas sobre fita adesiva hipoalergênica.

As câmaras são aplicadas, preferencialmente, na região superior das costas, onde permanecem em contato com a pele durante 48 horas.

Durante esse período o paciente deve evitar:

- molhar a região;
- atividades físicas intensas;
- transpiração excessiva;
- atrito local.

Após a retirada das fitas, realiza-se a primeira leitura, seguida de nova avaliação com 72 horas, período em que muitas reações tardias se tornam mais evidentes.



Figura 5. Testes de contato, aplicação e leitura

Leituras

Primeira leitura (48 horas)

- Retirada das fitas.
- Identificação das câmaras.
- Avaliação inicial das reações.

Segunda leitura (72 horas)

É considerada a leitura mais importante.

Permite identificar:

- reações tardias;
- intensificação das reações positivas;
- desaparecimento das reações irritativas.

Em alguns casos selecionados, pode ser realizada leitura adicional no sétimo dia.

Resultado	Interpretação
Negativo (-)	Ausência de reação
Duvidoso (?)	Eritema discreto sem infiltração
Irritativo (IR)	Reação não imunológica
+	Reação positiva fraca
++	Reação positiva moderada
+++	Reação positiva intensa com vesículas

Relevância clínica

A positividade do teste não significa, obrigatoriamente, que aquele alérgeno seja responsável pelo eczema atual. Cada reação deve ser classificada quanto à sua relevância clínica.

Bateria Latino-Americana

A Bateria Latino-Americana de Testes de Contato foi desenvolvida para contemplar os principais sensibilizantes encontrados na população latino-americana.

Ela reúne os alérgenos mais frequentemente envolvidos na dermatite de contato e representa excelente ferramenta para investigação inicial.

Principais sensibilizantes da Bateria Latino-Americana

Grupo	Principais alérgenos
Metais	Sulfato de níquel, cloreto de cobalto, dicromato de potássio

Grupo	Principais alérgenos
Fragrâncias	Fragrance Mix I, Bálsamo do Peru
Conservantes	Metilisotiazolinona (Kathon CG), formaldeído e liberadores
Borrachas	Tiuram mix, Carba mix, mercaptobenzotiazol
Cosméticos	Lanolina, resina tosilamida-formaldeído
Corantes	Parafenilenodiamina (PPD)
Resinas	Resina epóxi
Medicamentos tópicos	Neomicina, benzocaína
Acrilatos	Metacrilatos utilizados em unhas artificiais e odontologia

Quando utilizar baterias complementares

Em determinadas situações clínicas, a bateria padrão deve ser complementada com séries específicas como a de cosméticos, acrilatos, corticosteroides, série ocupacional específica (couro, odontológica).

Pérola Clínica

Um teste de contato positivo não estabelece, isoladamente, o diagnóstico de dermatite alérgica de contato. A interpretação correta exige sempre a correlação entre a história clínica, a distribuição das lesões, a exposição ao alérgeno e a relevância clínica da positividade.

Tratamento

O tratamento da dermatite de contato baseia-se, inicialmente, na **identificação e eliminação do agente responsável**, medida mais importante para prevenir recorrências.

A restauração da barreira cutânea deve ser estimulada com o uso regular de **hidratantes** e medidas para reduzir a exposição a irritantes, como detergentes, solventes e umidade excessiva.

Nas fases agudas, os **corticosteroides tópicos** constituem o tratamento de primeira linha, escolhidos conforme a localização e a intensidade das lesões.

Inibidores tópicos da calcineurina: tacrolimo (Protopic® 0,03% e 0,1%) e pimecrolimo (Elidel® 1%). São alternativas aos corticosteroides tópicos, especialmente para face, pálpebras, dobras e região genital, pois não provocam atrofia cutânea e podem ser utilizados como terapia de manutenção da dermatite atópica.

Casos extensos ou graves podem necessitar de **corticosteroides sistêmicos por curto período**, enquanto pacientes com dermatite crônica e refratária podem ser candidatos à **fototerapia** ou a **imunossupressores sistêmicos**, em situações selecionadas.

A orientação do paciente sobre o reconhecimento dos alérgenos, leitura de rótulos e adoção de medidas de proteção individual é fundamental para o sucesso terapêutico.

Pérola Clínica

Nenhum tratamento será plenamente eficaz se o paciente continuar exposto ao alérgeno responsável. A identificação e a evitação do agente causal permanecem a principal medida terapêutica na dermatite de contato.

Capítulo 5 – Alergia ao Látex e Síndrome Látex-Fruta

A alergia ao látex é uma reação de hipersensibilidade imediata mediada por IgE contra proteínas da borracha natural (Hevea brasiliensis). Embora sua incidência tenha diminuído após a introdução de luvas com menor conteúdo proteico e sem pó, continua sendo importante em profissionais da saúde, pacientes submetidos a múltiplas cirurgias e indivíduos com espinha bífida. Uma característica marcante é a reatividade cruzada com determinadas frutas, conhecida como síndrome látex-fruta.



Luvas de látex natural utilizadas em procedimentos médicos, principal fonte de exposição ocupacional aos alérgenos do látex. O contato repetido com produtos contendo látex pode provocar urticária de contato, angioedema, rinite, conjuntivite, asma ocupacional e anafilaxia.

Figura 1. Luvas de látex

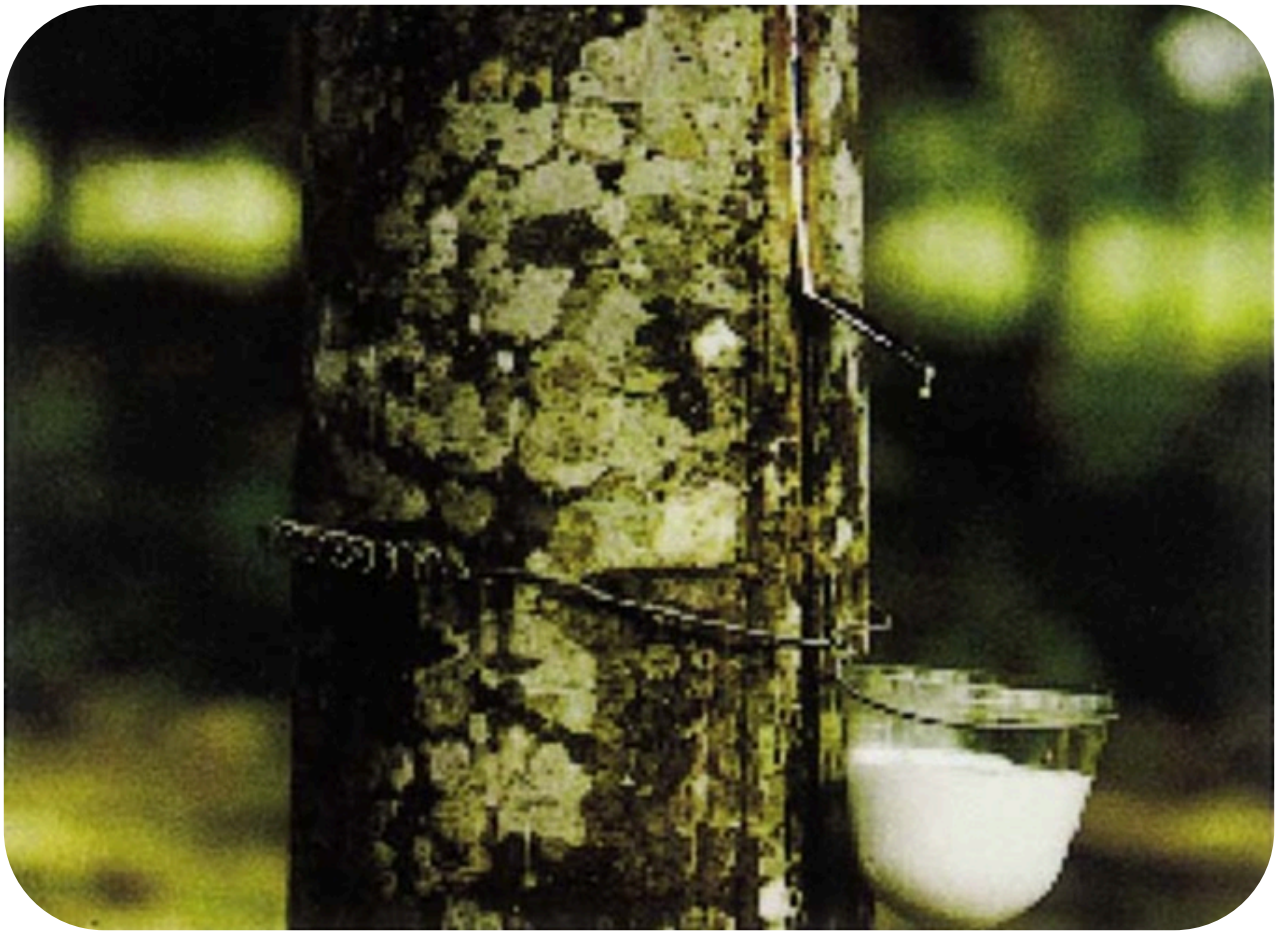


Figura 2. Extração do látex da Hevea brasiliensis

A Hevea brasiliensis produz a seiva leitosa que origina o látex natural. As proteínas do látex, especialmente os alérgenos Hev b, são responsáveis pelas reações mediadas por IgE.



Figura 3. Pacientes sensibilizados ao látex podem apresentar reatividade cruzada com banana, abacate, kiwi, mamão, castanhas e maracujá. Apenas as frutas que desencadeiam sintomas devem ser evitadas.

Caso clínico

Profissional da área da saúde, 32 anos, apresentou prurido intenso nas mãos após o uso de luvas de látex, evoluindo posteriormente com urticária generalizada e dispneia durante procedimento cirúrgico. Relatava prurido oral após ingestão de banana e mamão. A investigação confirmou sensibilização por dosagem sérica de IgE específica para látex.

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na história clínica compatível associada à dosagem sérica de IgE específica para o látex. A interpretação do exame deve sempre ser realizada em conjunto com a história clínica. Nos casos sugestivos deve-se investigar a presença de reatividade cruzada com frutas.

Tratamento

O tratamento consiste principalmente na prevenção da exposição ao látex. Recomenda-se utilizar materiais livres de látex durante procedimentos médicos e odontológicos. Pacientes com história de anafilaxia devem receber orientação quanto ao uso de adrenalina intramuscular em situações de emergência.

Pérola Clínica

Profissionais da saúde com urticária, eczema das mãos ou sintomas respiratórios relacionados ao uso de luvas devem ser investigados para alergia ao látex. A presença de sintomas após ingestão de banana, abacate, kiwi ou mamão reforça a suspeita da síndrome látex-fruta. Nos hospitais existem salas cirúrgicas “Latex Free” onde não usam materiais com látex.

Capítulo 6 – Esofagite Eosinofílica

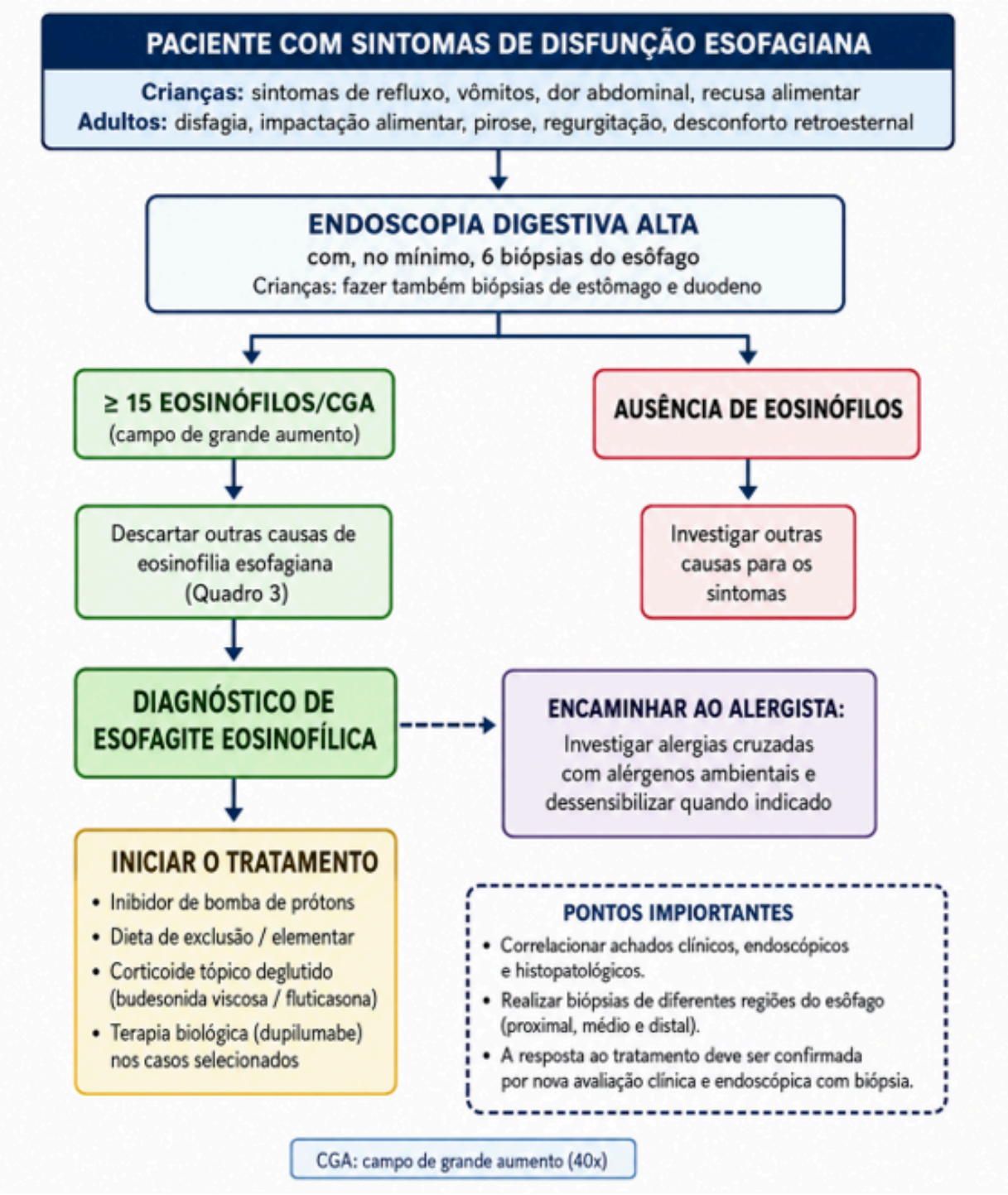


Figura 1. Fluxograma diagnóstico da esofagite eosinofílica.



Figura 2. Aspecto endoscópico demonstrando anéis esofágicos (traqueização) e exsudatos esbranquiçados, característicos da esofagite eosinofílica.

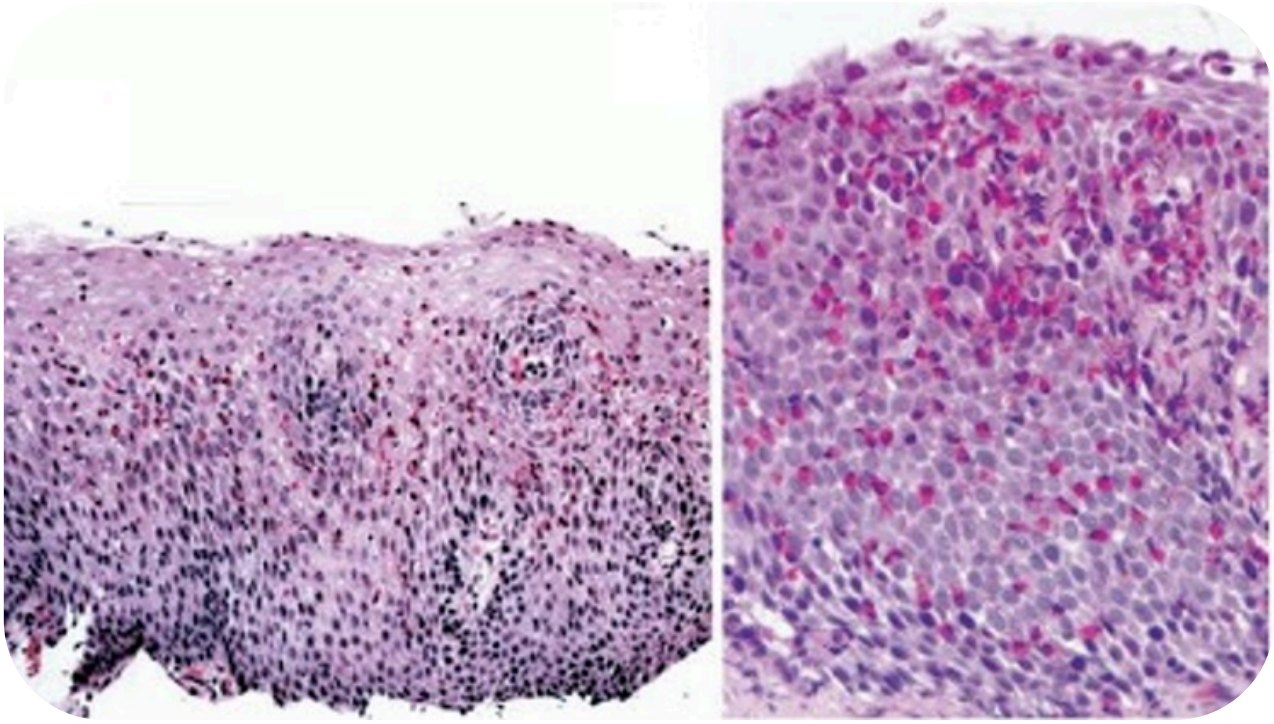


Figura 3. Biópsia esofágica demonstrando infiltrado eosinofílico intenso, fundamental para o diagnóstico histopatológico.

Descrição

A esofagite eosinofílica é uma doença inflamatória crônica imunomediada do esôfago, frequentemente associada a mecanismos alérgicos. Muitos pacientes apresentam história pessoal ou familiar de asma, rinite alérgica, dermatite atópica ou alergia alimentar.

Os sintomas variam com a idade. Em crianças predominam vômitos, dor abdominal, dificuldade alimentar e recusa alimentar. Em adolescentes e adultos, disfagia e impactação alimentar (alimento tranca no esôfago) são as manifestações mais frequentes.

O diagnóstico é estabelecido pela associação de sintomas de disfunção esofágica com a demonstração histopatológica de infiltrado de pelo menos 15 eosinófilos por campo microscópico de grande aumento nas biópsias esofágicas, após exclusão de outras causas de eosinofilia esofágica.

Os achados endoscópicos mais frequentes incluem anéis esofágicos, sulcos longitudinais, exsudatos esbranquiçados, edema e estenoses. A avaliação alergológica (prick testes e IgE específicos) pode identificar sensibilizações alimentares e aeroalérgenos associados.

O tratamento inclui inibidores da bomba de prótons, dietas de exclusão, corticosteroides tópicos deglutidos, como budesonida viscosa, e terapia biológica com dupilumabe nos casos selecionados.

Na prática clínica, utiliza-se budesonida viscosa deglutida (1 mg a cada 12 horas por 8–12 semanas), seguida de reavaliação clínica e histológica. Em pacientes com resposta adequada, recomenda-se manutenção com a menor dose eficaz, uma vez que a doença apresenta elevada taxa de recorrência após suspensão do tratamento.

Atualmente, considera-se a esofagite eosinofílica uma doença crônica, e muitos pacientes apresentam recorrência dos sintomas poucos meses após a suspensão completa do corticosteroide tópico. Por isso, diversos especialistas preferem manter a menor dose eficaz a longo prazo.

Pérola Clínica

Todo paciente com disfagia recorrente ou impactação alimentar deve ser investigado para esofagite eosinofílica e submetido a biópsias esofágicas múltiplas.

Capítulo 7 - Rinite Alérgica

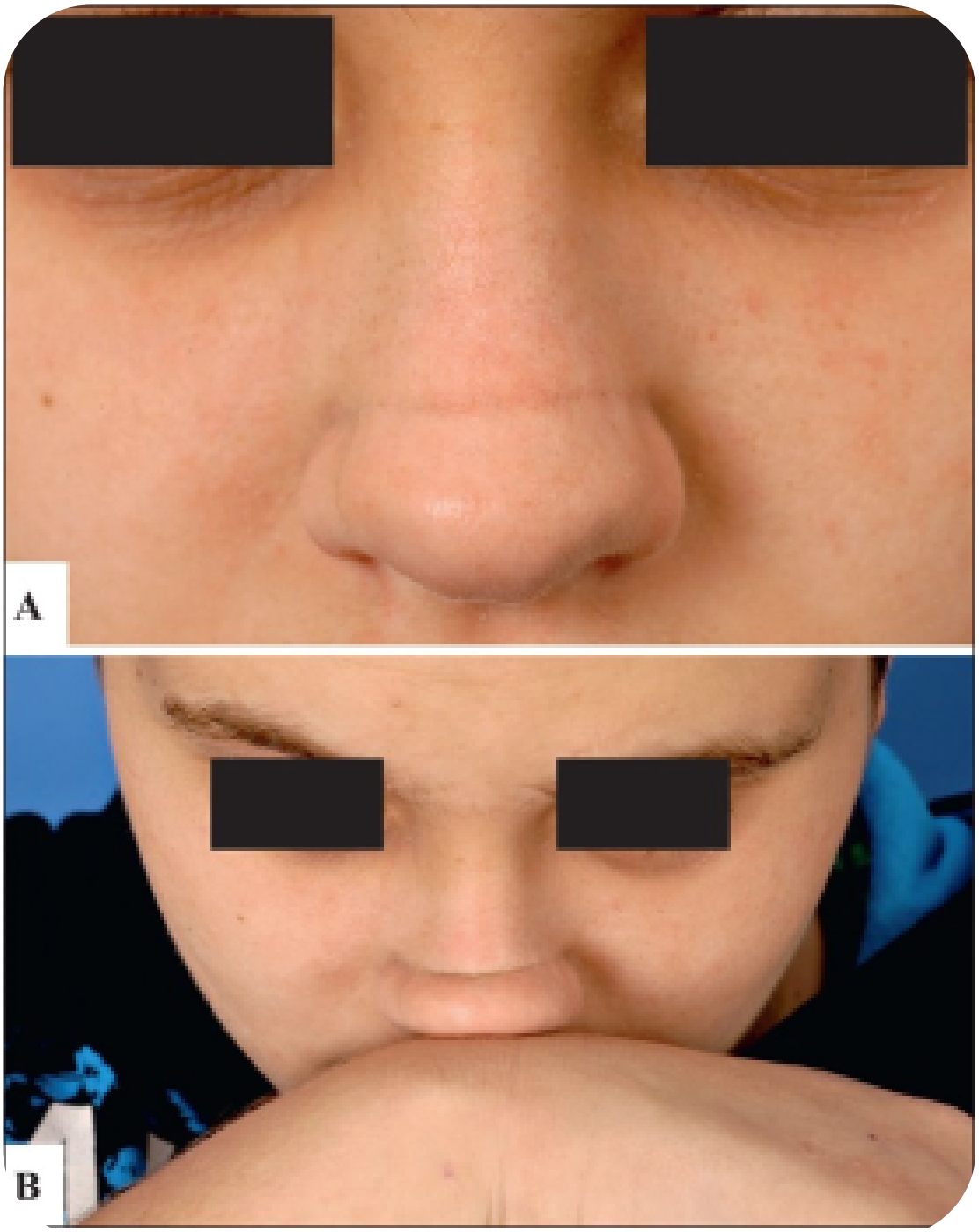


Figura 1. Saudação alérgica e prega nasal transversa, sinais clínicos clássicos da rinite alérgica.



Figura 2. Sinal de Dennie-Morgan (pregas infraorbitárias) e olheiras alérgicas.

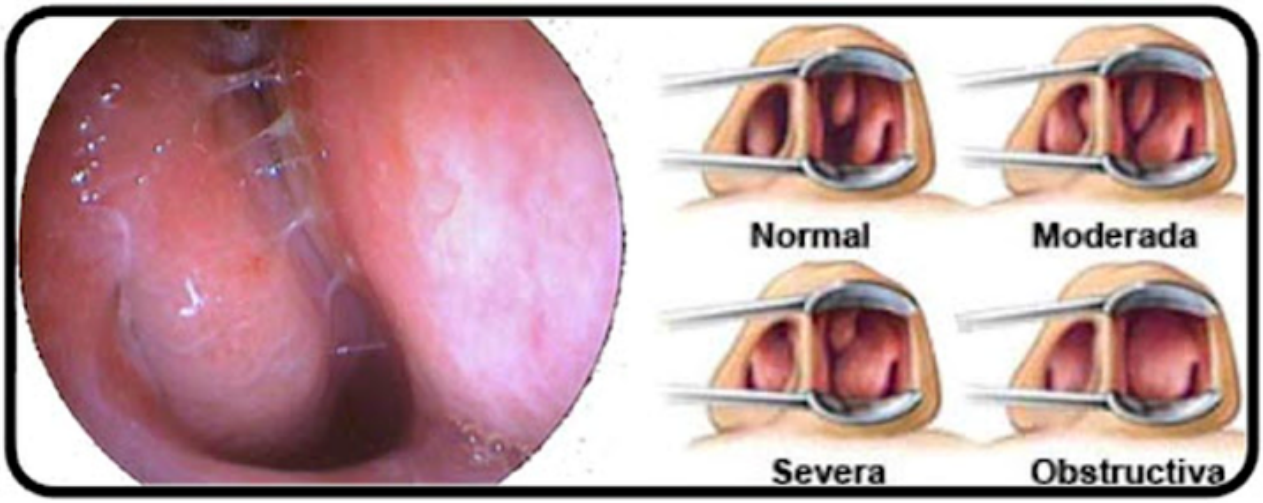


Figura 3. Hipertrofia de cornetos inferiores, importante causa de obstrução nasal crônica.

Descrição

A rinite alérgica é uma doença inflamatória crônica da mucosa nasal mediada por IgE, desencadeada principalmente por ácaros da poeira domiciliar, pólens (gramíneas), epitélios de animais e fungos. Os sintomas clássicos incluem espirros em salva, prurido nasal, coriza e obstrução nasal.

A saudação alérgica, caracterizada pelo hábito de friccionar repetidamente a ponta do nariz para cima, pode originar a prega nasal transversa. Outros sinais físicos importantes incluem olheiras alérgicas e as pregas infraorbitárias de Dennie-Morgan.
A obstrução nasal crônica pode estar associada à hipertrofia dos cornetos inferiores, sendo frequentemente responsável por respiração oral, distúrbios do sono e piora da qualidade de vida.
O diagnóstico baseia-se na história clínica e na demonstração de sensibilização alérgica por testes cutâneos de puntura ou pela dosagem de IgE específica. O tratamento inclui controle ambiental, corticosteroides intranasais, anti-histamínicos e imunoterapia alérgeno-específica.

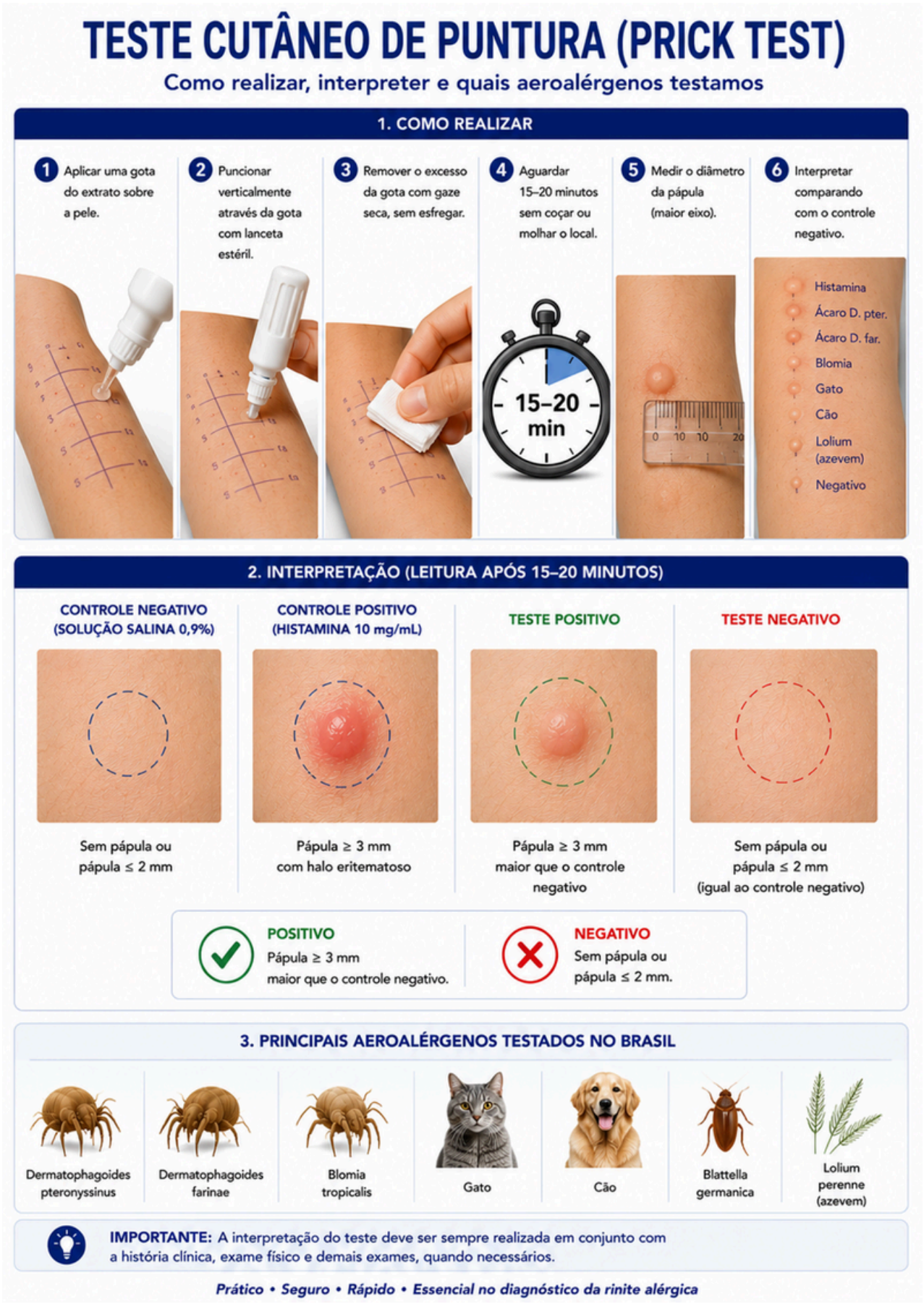


Figura 4. Diagnóstico pelo teste cutâneo (Prick)

Quando solicitar IgE específica?

O teste cutâneo de puntura (Prick Test) é o exame de primeira escolha para o diagnóstico da rinite alérgica, por apresentar elevada sensibilidade, baixo custo e resultado imediato. A dosagem sérica de IgE específica constitui uma alternativa quando o teste cutâneo não pode ser realizado ou quando seus resultados podem ser comprometidos.



Figura 5. Tratamento da rinite alérgica



Figura 6. Lavagem nasal e dos seios da face

Rinite não alérgica (vasomotora)

A rinite não alérgica, também chamada de rinite vasomotora ou rinite neurogênica, caracteriza-se por obstrução nasal, coriza e espirros na ausência prurido e de sensibilização alérgica. Os testes cutâneos (Prick Test) e a dosagem de IgE específica são negativos.

A rinite vasomotora confunde-se facilmente com a rinite alérgica. Acredita-se que a doença resulte de um distúrbio da inervação autonômica da mucosa nasal, levando à hiper-reatividade dos vasos sanguíneos e das glândulas nasais. Como consequência, estímulos inespecíficos provocam vasodilatação,

edema dos cornetos e aumento da secreção nasal.

Os sintomas costumam ser desencadeados por mudanças bruscas de temperatura, ar frio, perfumes, fumaça de cigarro, odores fortes, bebidas alcoólicas, alimentos condimentados e estresse emocional, diferentemente da rinite alérgica, em que predominam os aeroalérgenos.

Diagnóstico diferencial

Característica	Rinite alérgica	Rinite vasomotora (não alérgica)
Início	Infância/adolescência	Adulto
Prurido nasal	+++	Ausente ou discreto
Espirros em salva	+++	Poucos
Coriza	Aquosa	Aquosa
Obstrução	Frequente	Frequente
Teste cutâneo	Positivo	Negativo
IgE específica	Positiva	Negativa
História familiar	Frequente	Incomum
Conjuntivite	Frequente	Rara
Gatilhos	Ácaros, pólens, animais	Perfumes, fumaça, ar frio, mudanças de

Pérola clínica

Na rinite vasomotora não há inflamação alérgica mediada por IgE. O problema principal é uma hiper-reatividade neurovascular da mucosa nasal, motivo pelo qual os testes alérgicos permanecem negativos.

POLIPOSE NASOSSINUSAL CRÔNICA E RINITE

Introdução

A polipose nasossinusal crônica (PNSC) é uma doença inflamatória persistente da mucosa nasal e dos seios paranasais, caracterizada pelo desenvolvimento de pólipos inflamatórios benignos, geralmente bilaterais, que provocam obstrução nasal progressiva, perda do olfato e redução importante da qualidade de vida. Muitas vezes é confundida com a rinite alérgica ou é concomitante com a mesma.

Na maioria dos pacientes ocidentais, a doença apresenta inflamação com participação de eosinófilos, mastócitos e das citocinas IL-4, IL-5 e IL-13. É frequentemente associada à asma, rinite alérgica e doença respiratória exacerbada por AINEs (DREA/AERD).

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na combinação de:

- História clínica.
- Endoscopia nasal.
- Tomografia computadorizada dos seios da face.

A endoscopia demonstra pólipos esbranquiçados, translúcidos e móveis, originados principalmente do meato médio.

A tomografia computadorizada permite avaliar a extensão da doença, orientar o tratamento e o planejamento cirúrgico.

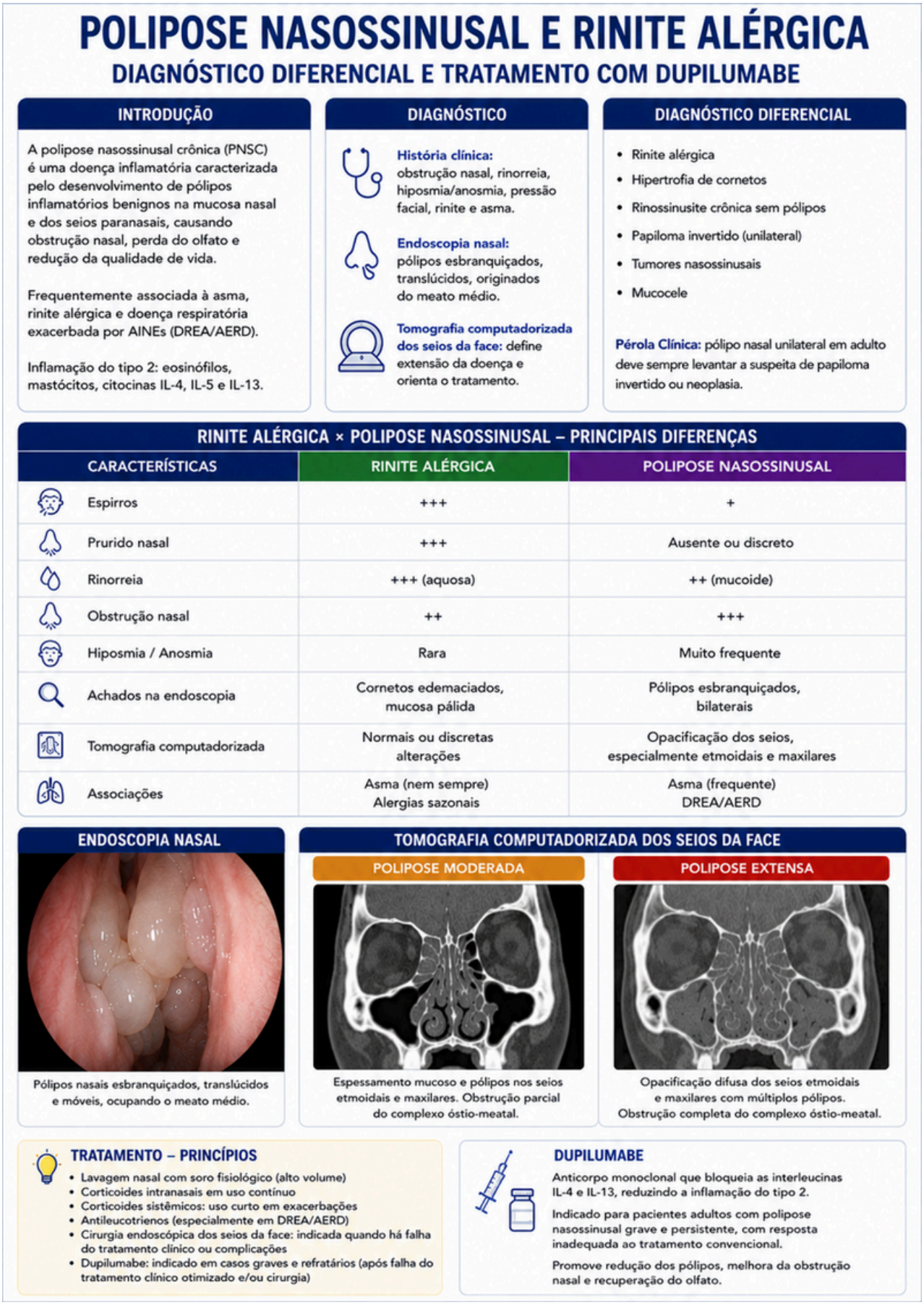


Figura 7. Diagnóstico diferencial e tratamento

Quando indicar Dupilumabe?

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal que bloqueia a sinalização das interleucinas IL-4 e IL-13, reduzindo a inflamação do tipo 2 e promovendo regressão dos pólipos nasais.

Está indicado em pacientes adultos com rinossinusite crônica com pólipos nasais quando apresentam:

- doença grave e persistente;
- falha do tratamento clínico otimizado (lavagem nasal e corticosteroides intranasais);
- necessidade frequente de corticosteroides sistêmicos;
- recorrência após cirurgia endoscópica dos seios da face;
- importante perda do olfato;
- impacto significativo na qualidade de vida.

Pacientes com asma eosinofílica associada costumam apresentar benefício adicional com o tratamento.

Benefícios do Dupilumabe

Estudos clínicos demonstraram que o dupilumabe promove:

- redução significativa do tamanho dos pólipos;
- melhora da obstrução nasal;
- recuperação parcial ou completa do olfato em muitos pacientes;
- redução da necessidade de corticosteroides sistêmicos;
- diminuição da necessidade de novas cirurgias;
- melhora importante da qualidade de vida.

A resposta clínica geralmente começa nas primeiras semanas, tornando-se mais evidente após 3 a 6 meses de tratamento.

Capítulo 8 – Asma Brônquica



Figura 1. Criança utilizando dispositivo inalatório com espaçador, técnica fundamental para o tratamento da asma na infância.



Figura 2. Tiragem intercostal durante crise aguda de asma, indicando dificuldade respiratória.



Figura 3. Radiografia de tórax demonstrando hiperinsuflação pulmonar, caracterizada pelo aumento dos volumes pulmonares e retificação das cúpulas diafragmáticas.

Descrição

A asma brônquica é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas caracterizada por episódios recorrentes de sibilância, dispneia, tosse e sensação de aperto torácico, associados à limitação variável do fluxo aéreo.
A doença resulta da interação entre predisposição genética e fatores ambientais. A sensibilização a aeroalérgenos, especialmente ácaros da poeira domiciliar, epitélios de animais, fungos e pólens, desempenha papel importante em muitos pacientes.
O diagnóstico baseia-se na história clínica, testes cutâneos (prick) e na demonstração de obstrução variável do fluxo aéreo, geralmente confirmada pela espirometria. A inflamação brônquica persistente pode levar ao remodelamento das vias aéreas quando não adequadamente tratada.
A radiografia de tórax geralmente é normal na asma estável. Durante exacerbações, pode evidenciar hiperinsuflação pulmonar, caracterizada pelo aumento dos volumes pulmonares, retificação das cúpulas diafragmáticas e aumento dos espaços intercostais, refletindo aprisionamento aéreo secundário à obstrução brônquica.
O tratamento inclui medidas de controle ambiental, corticosteroides inalatórios, broncodilatadores e, nos casos graves, terapias biológicas como omalizumabe, mepolizumabe, benralizumabe, dupilumabe e tezepelumabe.

Pérola Clínica

A ausência de sintomas não significa necessariamente controle adequado da asma. Observar dispnéia induzida pelo esforço em crianças (corrida). A avaliação periódica da função pulmonar e da adesão ao tratamento é fundamental.

ASMA COMPLICADA POR BRONQUIECTASIAS

Introdução

As bronquiectasias correspondem à dilatação permanente dos brônquios secundária à destruição da parede brônquica por inflamação crônica e infecções recorrentes. Embora não façam parte da evolução habitual da asma, podem ocorrer em pacientes com doença grave ou associadas a condições como aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), imunodeficiências, discinesia ciliar primária, fibrose cística e infecções pulmonares repetidas.

Pacientes asmáticos que apresentam tosse produtiva persistente, expectoração purulenta, infecções respiratórias frequentes ou piora progressiva da função pulmonar devem ser investigados para bronquiectasias.

Diagnóstico

O exame de escolha é a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), que demonstra dilatação brônquica permanente, espessamento da parede dos brônquios e ausência do afilamento normal das vias aéreas.

Tratamento

O tratamento deve ser individualizado e incluir:

- controle rigoroso da asma conforme as diretrizes atuais;
- corticosteroides inalatórios e broncodilatadores quando indicados;
- tratamento das exacerbações infecciosas com antibióticos e corticosteroides orais guiados pela cultura de escarro sempre que possível;
- fisioterapia respiratória regular para facilitar a mobilização e eliminação de secreções;
- lavagem das vias aéreas e técnicas de higiene brônquica;
- vacinação contra influenza e pneumococo;
- investigação e tratamento da doença de base, como imunodeficiência ou ABPA.

Nos pacientes com inflamação do tipo 2, os biológicos para asma, como o dupilumabe, podem melhorar o controle da asma, embora não revertam as bronquiectasias já estabelecidas.

Pérola Clínica

Asma associada à tosse produtiva crônica e infecções respiratórias recorrentes não deve ser atribuída apenas à asma. Nesses pacientes, a tomografia computadorizada de alta resolução é fundamental para excluir bronquiectasias e investigar doenças associadas.

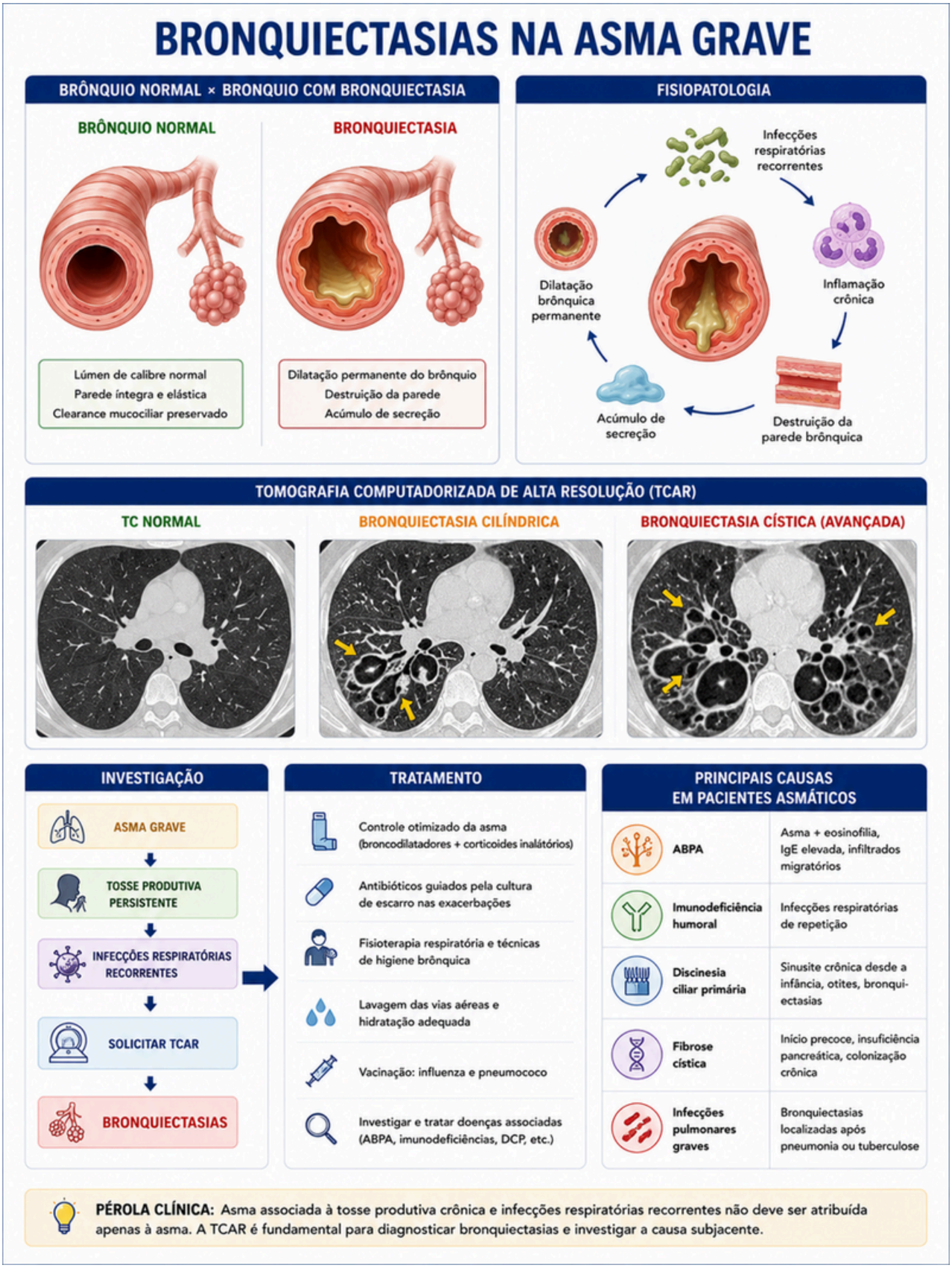


Figura 4. Asma grave com bronquiectasias

Capítulo 9 – Outras Reações Cutâneas

Introdução

As manifestações cutâneas representam um dos principais motivos de consulta em Alergia e Imunologia. Embora muitas sejam decorrentes de reações de hipersensibilidade a medicamentos, outras dermatoses benignas podem apresentar aspecto clínico semelhante, dificultando o diagnóstico diferencial.

A pitiríase rósea constitui um importante diagnóstico diferencial dos exantemas medicamentosos, sendo uma doença inflamatória benigna e autolimitada. Em contraste, o exantema maculopapular medicamentoso ou viral, a síndrome DRESS e a síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise Epidérmica Tóxica representam verdadeiras reações de hipersensibilidade medicamentosa, algumas potencialmente fatais.

O reconhecimento precoce dessas entidades permite instituir a conduta adequada, evitando tanto a suspensão desnecessária de medicamentos quanto o atraso no diagnóstico das reações imunológicas graves.

9.1. Pitiríase Rósea



Figura 1. Evolução clínica sem tratamento em 3 meses

A pitiríase rósea é uma dermatose inflamatória aguda, benigna e autolimitada, provavelmente relacionada à reativação dos herpesvírus humanos 6 e 7 (HHV-6 e HHV-7). O caso apresentado demonstra a fase inicial da doença e sua resolução espontânea após aproximadamente três meses, sem tratamento específico. A pitiríase rósea frequentemente inicia com uma lesão única, denominada placa heráldica ou placa-mãe, que precede em alguns dias o aparecimento das demais lesões. Estas distribuem-se preferencialmente ao longo das linhas de clivagem da pele, formando o padrão clássico em "árvore de Natal" no tronco.

9.2. Intolerância ao Alcool

Descrição da doença

A intolerância ao álcool é uma condição hereditária causada, na maioria dos casos, pela deficiência da enzima aldeído desidrogenase 2 (ALDH2), responsável pela metabolização do acetaldeído. O acúmulo desse metabólito provoca vasodilatação e resulta em eritema facial, sensação de calor, taquicardia, cefaleia e, ocasionalmente, náuseas poucos minutos após a ingestão de bebidas alcoólicas. É mais frequente em indivíduos de origem do Leste Asiático e não corresponde a uma reação alérgica, pois não envolve mecanismos imunológicos. Na prática clínica de alergia encontramos pacientes, nem sempre orientais e que vem à consulta por acharem ser alérgicos ao álcool. O diagnóstico pode ser somente clínico, não sendo necessários outros testes, caso não disponíveis facilmente. O uso de bebidas como cerveja ou vinho sem álcool existem e podem ser consumidas em substituição as alcoólicas.

Pérola clínica

Nem todo rubor facial após ingestão de álcool representa alergia. A deficiência da ALDH2 é uma das causas mais comuns de intolerância ao álcool e deve ser diferenciada das reações alérgicas verdadeiras a componentes das bebidas, como uva, cevada, lúpulo, sulfitos ou outros aditivos.

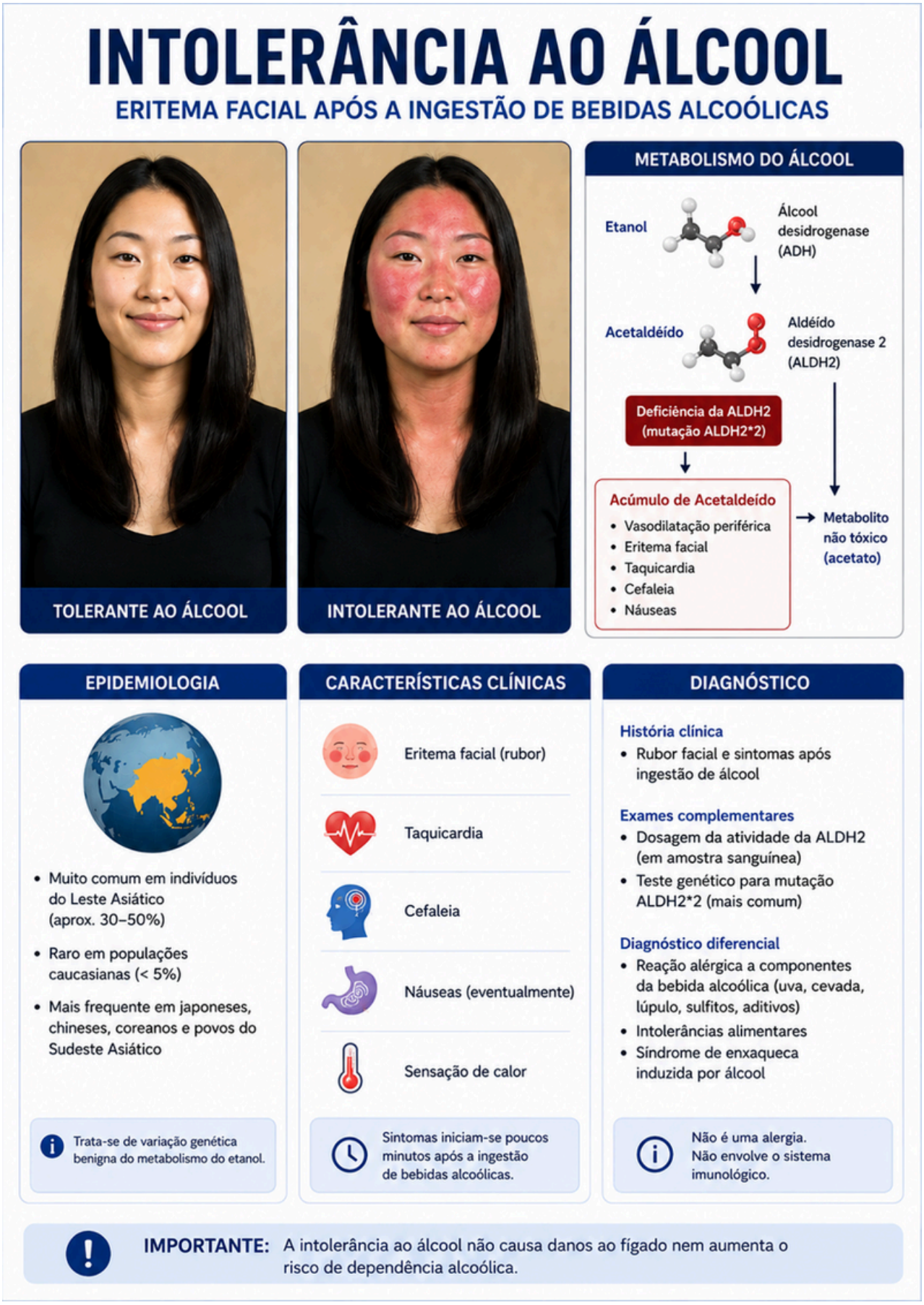


Figura 2. Intolerância ao álcool por alteração no metabolismo do álcool.

9.3. Exantema Maculopapular Medicamentoso



Figura 3. Exantema maculo-papular por sulfa

Descrição

É a manifestação mais frequente das reações de hipersensibilidade medicamentosa tardia. Caracteriza-se por erupção máculo-papular eritematosa, geralmente simétrica, surgindo entre cinco e quatorze dias após o início do medicamento. A suspensão do fármaco costuma levar à resolução do quadro.

9.4. Síndrome de Dress

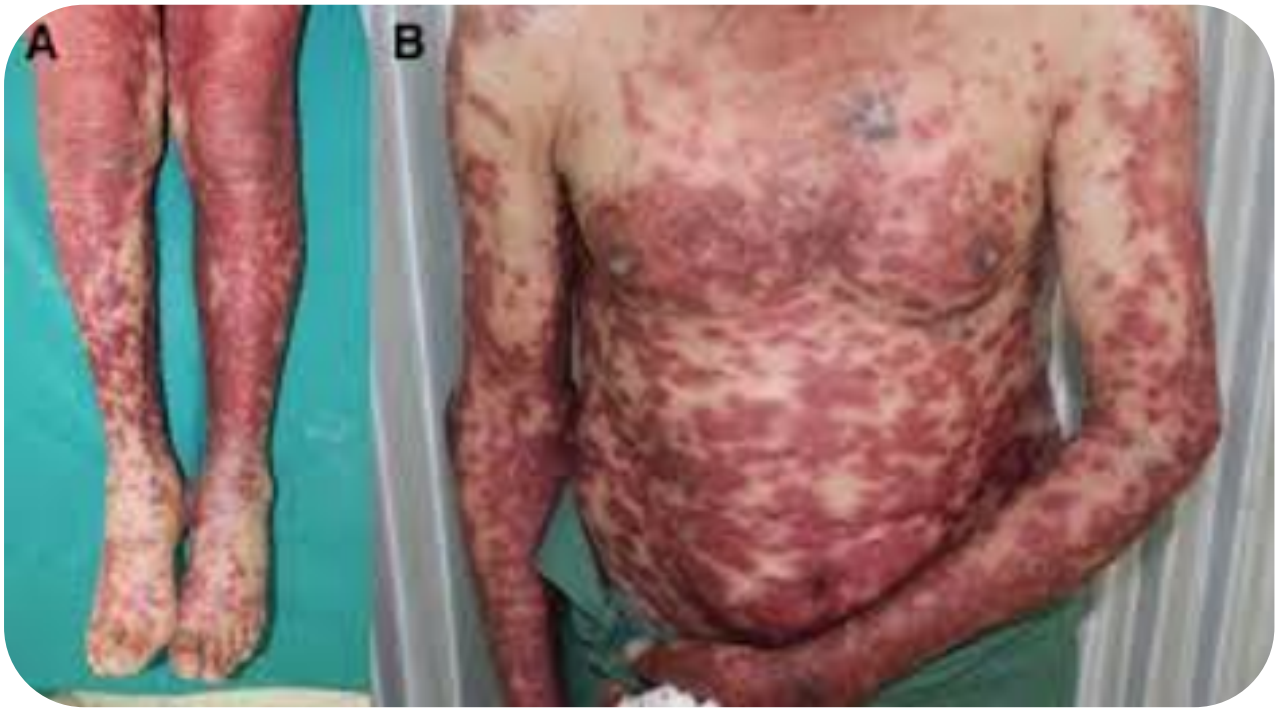


Figura 4. Síndrome de Dress

Descrição

A síndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) é uma reação de hipersensibilidade medicamentosa grave, caracterizada por exantema disseminado, febre, eosinofilia, linfadenomegalia e comprometimento de órgãos internos, especialmente fígado, rins e pulmões. Exige diagnóstico precoce e tratamento imediato.

9.5. Síndrome de Stevens-Johnson / Necrólise Epidérmica Tóxica



Figura 5. Síndrome de Stevens-Johnson

Descrição

Representa a forma mais grave das reações cutâneas medicamentosas, caracterizada por necrose epidérmica extensa, erosões de mucosas e importante comprometimento sistêmico. A suspensão imediata do medicamento suspeito e o tratamento em ambiente hospitalar especializado são fundamentais.

Pérola Clínica

Nem todo exantema representa alergia medicamentosa. A pitiríase rósea é um importante diagnóstico diferencial, enquanto DRESS e a síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise Epidérmica Tóxica são reações imunológicas graves que exigem reconhecimento e tratamento imediatos.

Capítulo 10 – Imunodeficiências: Aspectos Gerais

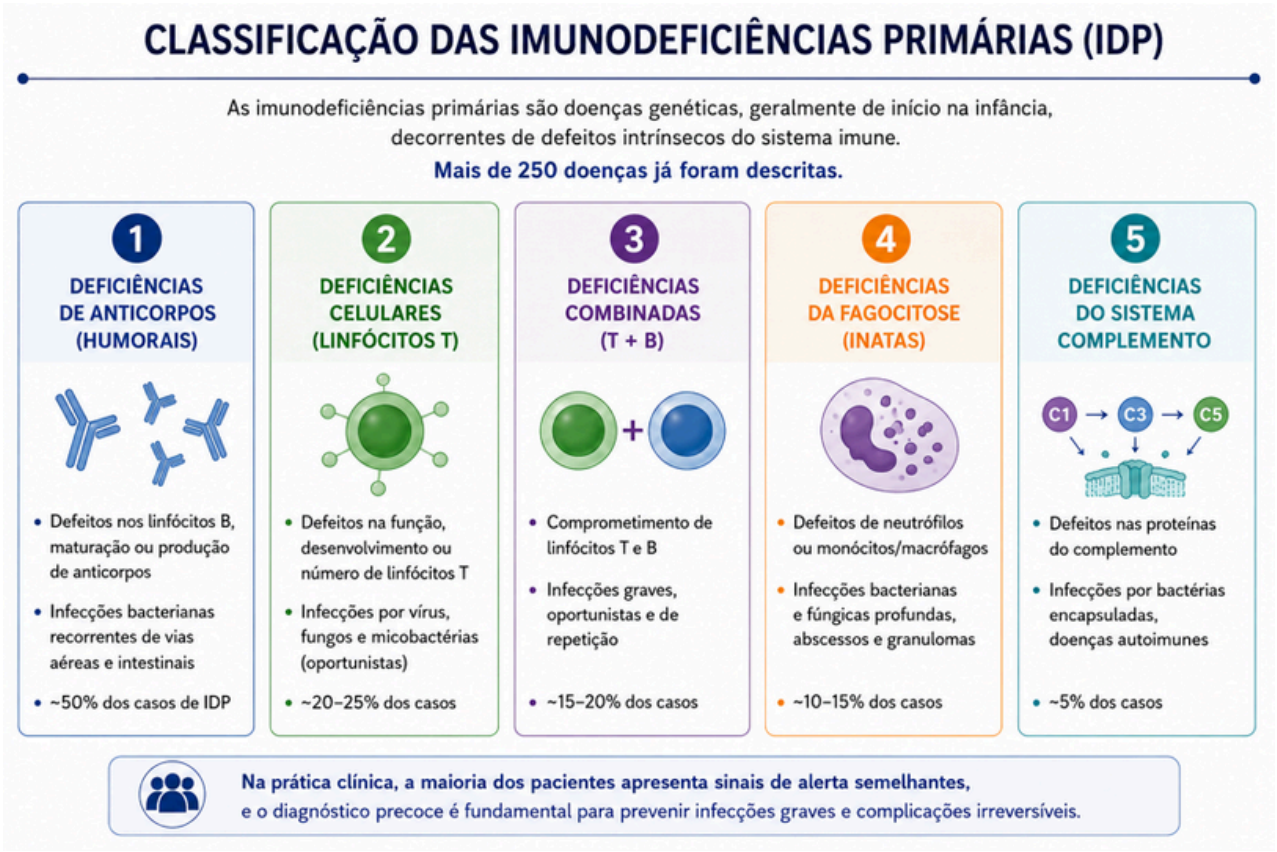


Figura 1. Classificação das imunodeficiências primárias.

Introdução

As imunodeficiências primárias compreendem mais de 250 doenças genéticas. As deficiências humorais representam aproximadamente metade dos casos, constituindo o grupo mais frequente, e decorrem de alterações na maturação dos linfócitos B ou na produção de imunoglobulinas. O diagnóstico precoce permite tratamento adequado e prevenção de sequelas irreversíveis.

Pérola Clínica

As deficiências de anticorpos são as imunodeficiências primárias mais frequentes.

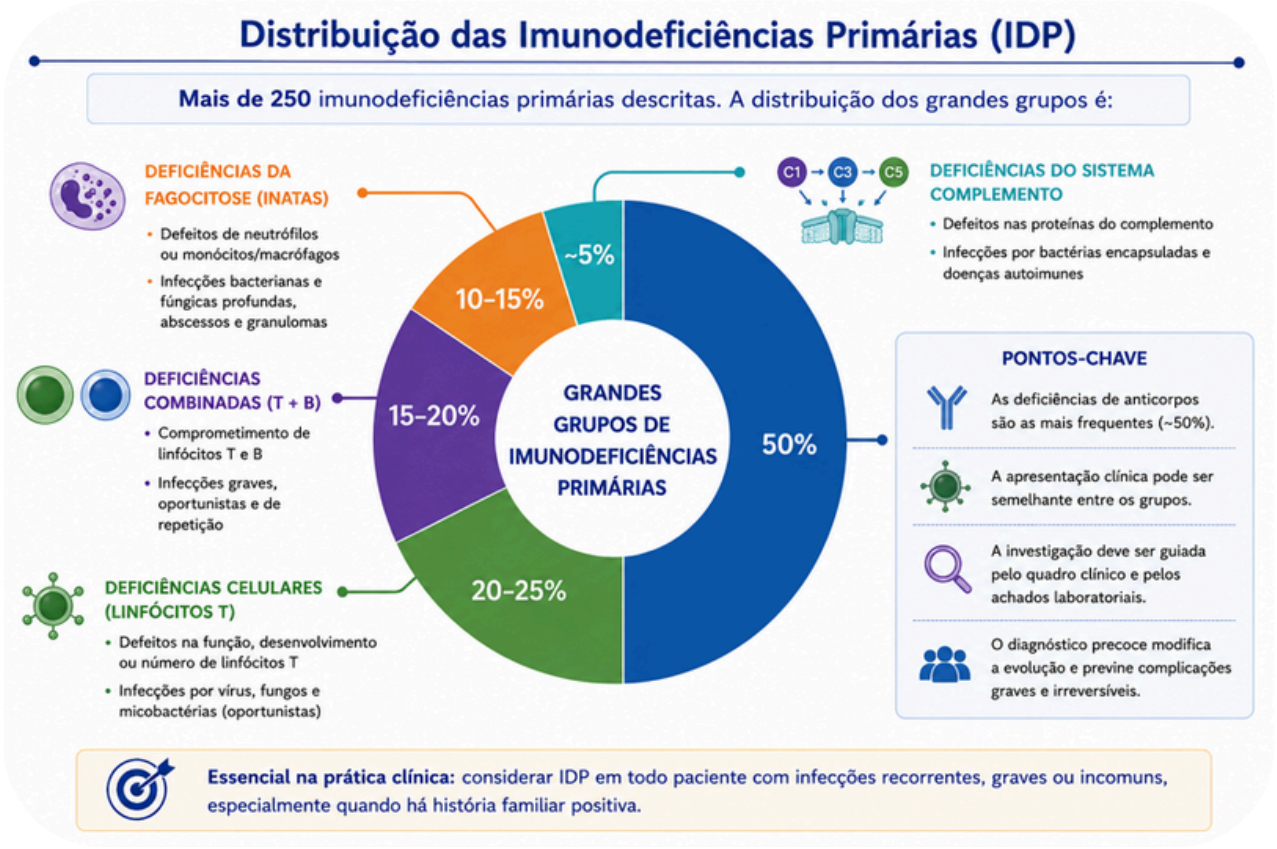


Figura 2. Distribuição das imunodeficiências primárias.

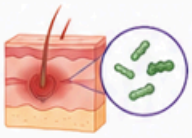
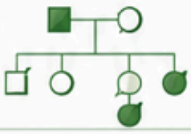
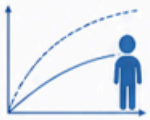
Descrição

As imunodeficiências humorais correspondem ao maior grupo das imunodeficiências primárias, seguidas pelas deficiências celulares, combinadas, da fagocitose e do complemento.

Pérola Clínica

A frequência das deficiências humorais justifica sua investigação diante de infecções respiratórias recorrentes.

A presença de um ou mais destes sinais deve levantar **suspeita de imunodeficiência primária** e motivar investigação laboratorial adequada.

1		**Quatro ou mais otites no último ano**	Infecções de ouvido de repetição e de difícil tratamento.
2		**Duas ou mais sinusites graves no último ano**	Sinusites bacterianas recorrentes e prolongadas, com necessidade frequente de antibióticos.
3		**Duas ou mais pneumonias no último ano**	Pneumonias de repetição ou de evolução arrastada.
4		**Infecções profundas de pele ou órgãos**	Abscessos profundos, celulites, osteomielites, meningites, septicemias.
5		**Candidíase oral ou cutânea persistente em >1 ano**	Infecções fúngicas persistentes ou recorrentes.
6		**Necessidade de antibiótico por via endovenosa para tratar infecções**	Necessidade frequente de antibióticos intravenosos para controle de infecções.
7		**Duas ou mais infecções incomuns ou por agentes oportunistas**	Infecções por micobactérias, pneumocystis, fungos, vírus, protozoários ou outros agentes incomuns.
8		**História familiar de imunodeficiência primária**	IDP conhecida em parentes de primeiro grau.
9		**Infecções recorrentes após os 12 meses de idade**	Infecções de repetição que persistem após o primeiro ano de vida.
10		**Falha de crescimento ou ganho ponderal inadequado**	Atraso do crescimento, desnutrição ou dificuldade para ganhar peso.

Quanto maior o número de sinais presentes, maior a probabilidade de imunodeficiência primária.

O diagnóstico precoce permite tratamento adequado e previne complicações graves e irreversíveis.

Figura 3. Os 10 sinais de alerta para Imunodeficiências.

Descrição

Os sinais de alerta auxiliam na suspeita clínica e indicam quando o paciente deve ser submetido à investigação imunológica.

Pérola Clínica

A associação de vários sinais de alerta aumenta significativamente a probabilidade diagnóstica.

Capítulo 11 – Imunodeficiências Humorais

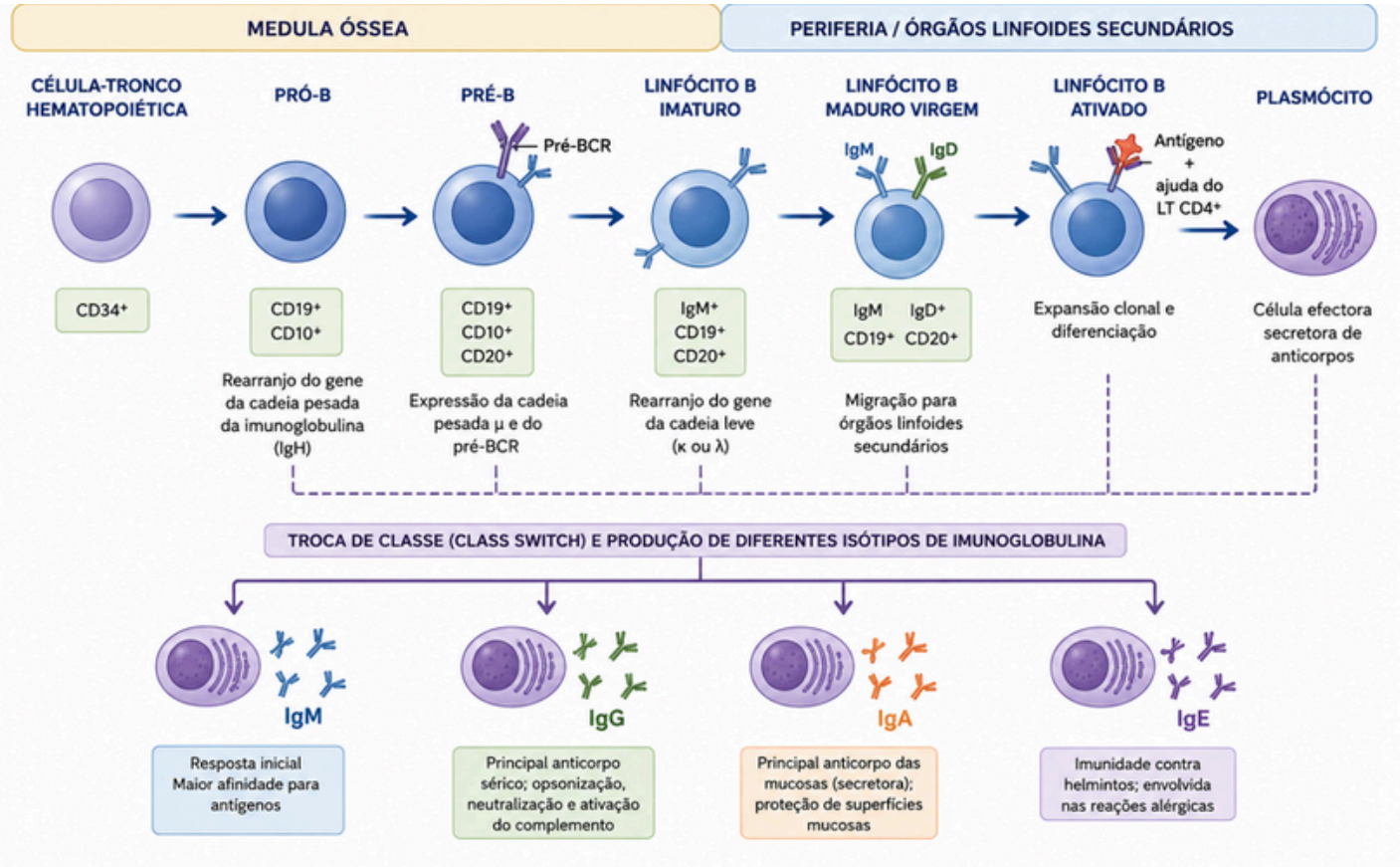


Figura 1. Maturação do linfócito B e produção de anticorpos.

Descrição

A resposta humoral inicia-se na medula óssea com a maturação dos linfócitos B e culmina na produção de imunoglobulinas pelos plasmócitos. Defeitos nesse processo originam as imunodeficiências humorais. O conhecimento da maturação dos linfócitos B facilita a compreensão dessas doenças.

11.1 Agamaglobulinemia Ligada ao X (Doença de Bruton)

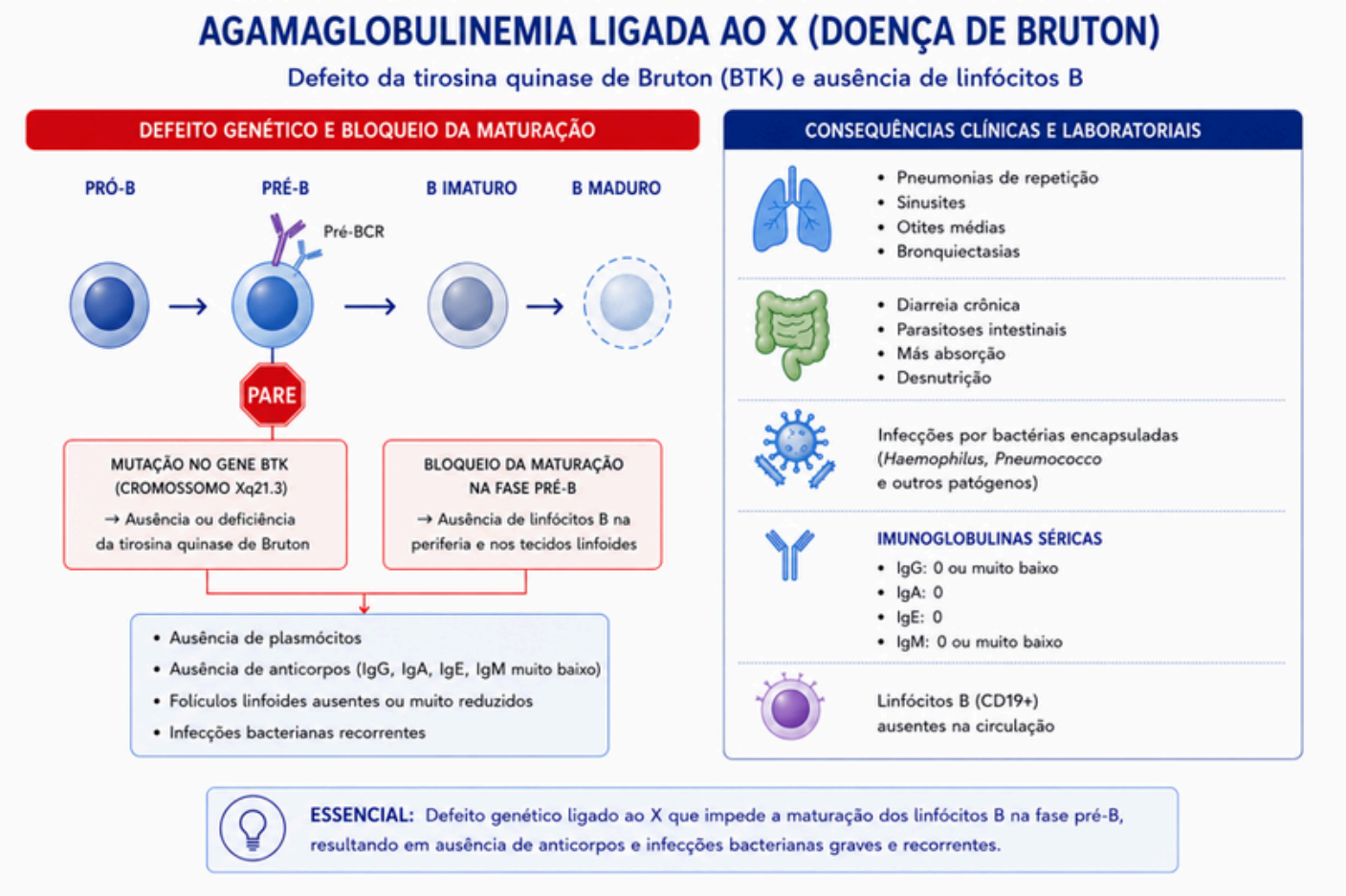


Figura 2. Defeito da BTK impedindo a maturação dos linfócitos B.

Descrição

A agamaglobulinemia ligada ao X (meninos) é causada por mutações no gene BTK, impedindo a maturação dos linfócitos B e resultando em níveis muito baixos de IgG, IgA e IgM. O diagnóstico baseia-se nas imunoglobulinas, citometria de fluxo e confirmação molecular. O tratamento consiste na reposição periódica de imunoglobulina humana.

Pérola Clínica

A ausência de amígdalas em menino com infecções bacterianas recorrentes é um importante sinal de suspeição.



Figura 3. Aspecto clínico do paciente (desnutrição).

Caso clínico 1

Menino acompanhado pelo Serviço de Alergia e Imunologia do HCPA com pneumonias recorrentes, diarreia crônica e ausência de amígdalas. Após reposição de imunoglobulina houve importante melhora clínica.

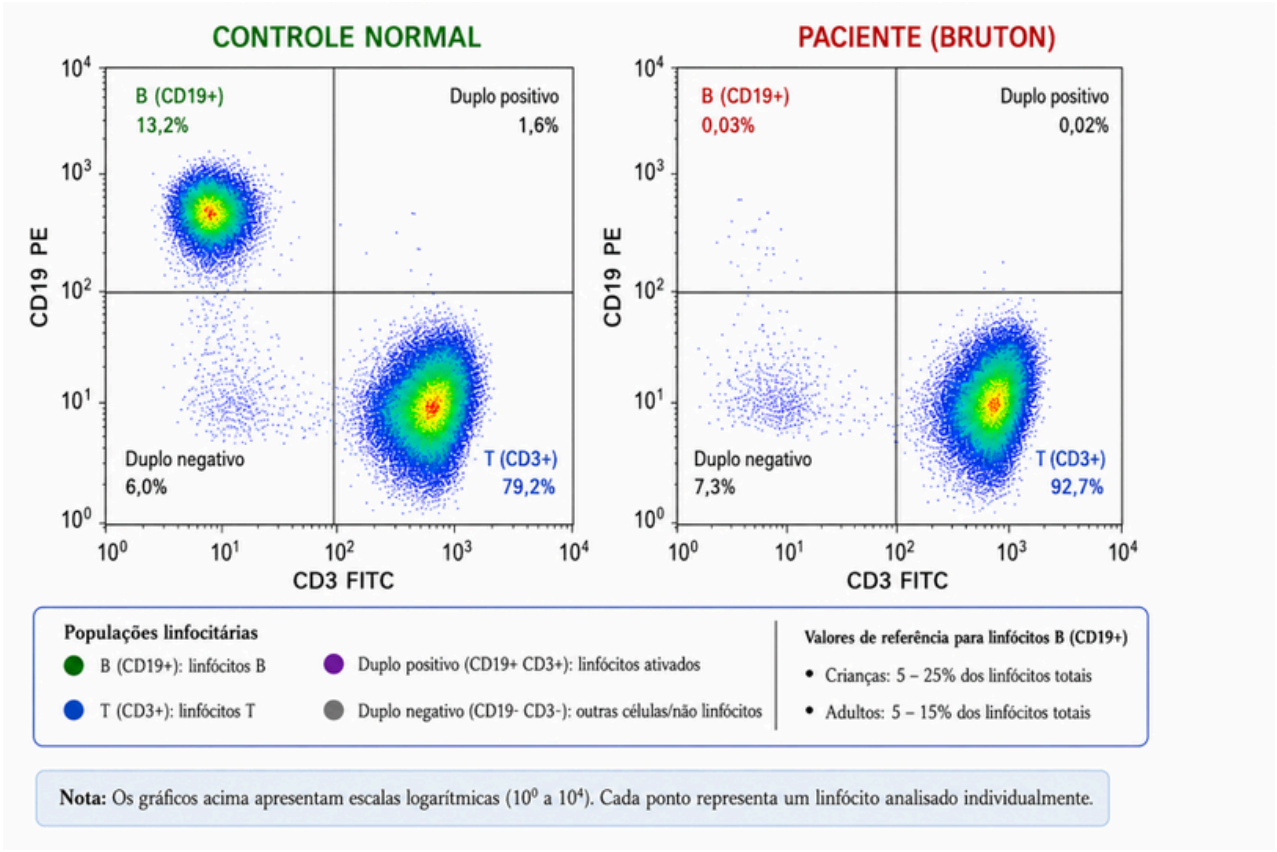


Figura 4. Citometria de fluxo demonstrando ausência de linfócitos B (CD19+). A citometria evidencia ausência de linfócitos B com preservação dos linfócitos T.

Caso clínico 2

Paciente masculino, 27 anos, com XLA desde a infância, desenvolveu COVID-19 grave durante a pandemia, necessitando ventilação mecânica, ECMO, hemodiálise e plasma convalescente. Após 70 dias recebeu alta com recuperação progressiva.

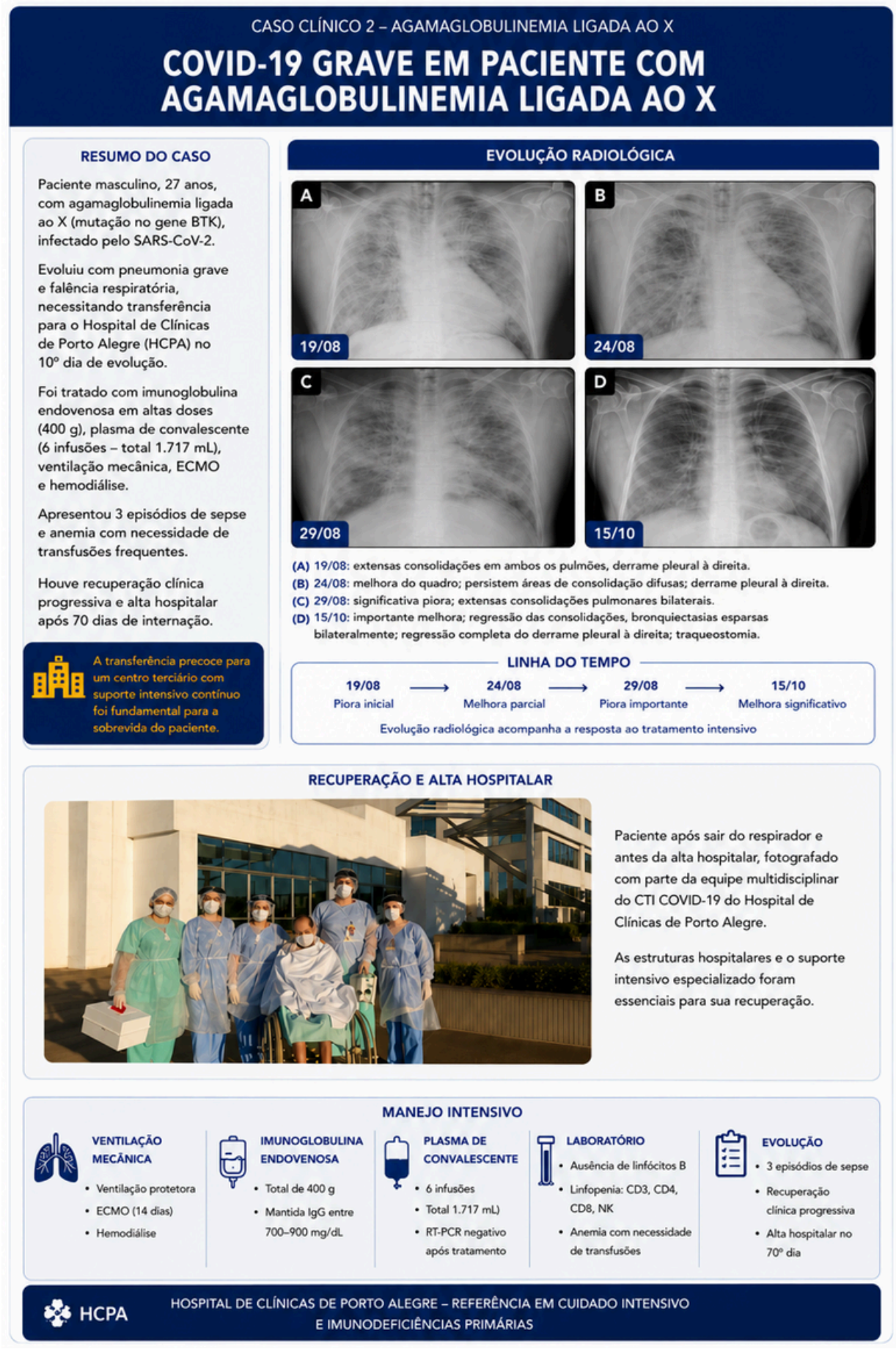


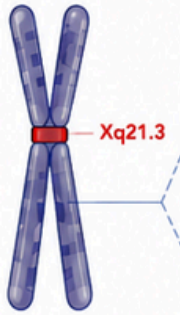
Figura 5. Evolução radiológica da pneumonia por COVID-19 .

AGAMAGLOBULINEMIA LIGADA AO X (DOENÇA DE BRUTON)

ASPECTOS GENÉTICOS

CAUSA GENÉTICA

Mutação no gene BTK (Bruton tyrosine kinase), localizado no braço longo do cromossomo X (Xq21.3).



Gene BTK (Xq21.3)



Função da BTK: essencial para a sinalização do receptor de célula B (BCR) e para a maturação e sobrevivência dos linfócitos B.

MUTAÇÃO

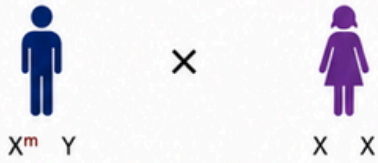
A maioria das mutações são do tipo *"frameshift"*, nonsense ou splice site, causando perda de função da proteína BTK.

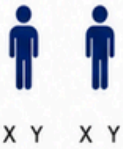
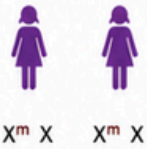
Resultado: bloqueio da maturação dos linlfócitos B na fase pré-B, com ausência de linfócitos B maduros e de anticorpos circulantes.

PADRÃO DE HERANÇA

Herança recessiva ligada ao X

Pai afetado × Mãe não portadora



Filhos homens	Filhas (todas portadoras)	Netos homens (filhos das portadoras)
		
X Y X Y	X^m X X^m X	X Y X^m Y X Y X^m Y
Todos recebem o X normal da mãe → **Todos saudáveis.**	Todas recebem o X afetado do pai e um X normal da mãe → **Todas portadoras.**	Cada filho homem de uma portadora tem 50% de chance de herdar o X afetado do pai. **50%** de risco de agamaglobulinemia ligada ao X

ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O paciente será pai de gêmeos.

A ecografia obstétrica mostra gestação gemelar.



SE FOREM MENINOS

- Não terão a doença.
- Receberão o Y do pai e um X normal da mãe.

SE FOREM MENINAS

- Serão portadoras do X com gene BTK mutado.
- 50% dos futuros filhos (ou seja, netos do casal) poderão desenvolver a agamaglobulinemia ligada ao X.

A orientação genética é fundamental para o planejamento familiar e o diagnóstico precoce dos familiares em risco.

Figura 6. Durante o acompanhamento ambulatorial, o paciente informou que sua esposa se encontrava grávida de gêmeos. O caso permitiu realizar aconselhamento genético quanto ao padrão de herança ligada ao X da variante patogênica no gene BTK.

11.2 Imunodeficiência Comum Variável (CVID)



Figura 7. Paciente emagrecido por diarréia crônica com CVID.

Descrição

A CVID é a imunodeficiência primária sintomática mais frequente do adulto. Caracteriza-se por hipogamaglobulinemia, resposta vacinal deficiente e infecções respiratórias recorrentes, podendo associar-se a autoimunidade, doença gastrointestinal e linfoproliferação.

Pérola Clínica

Bronquiectasias associadas a hipogamaglobulinemia sugerem fortemente CVID.

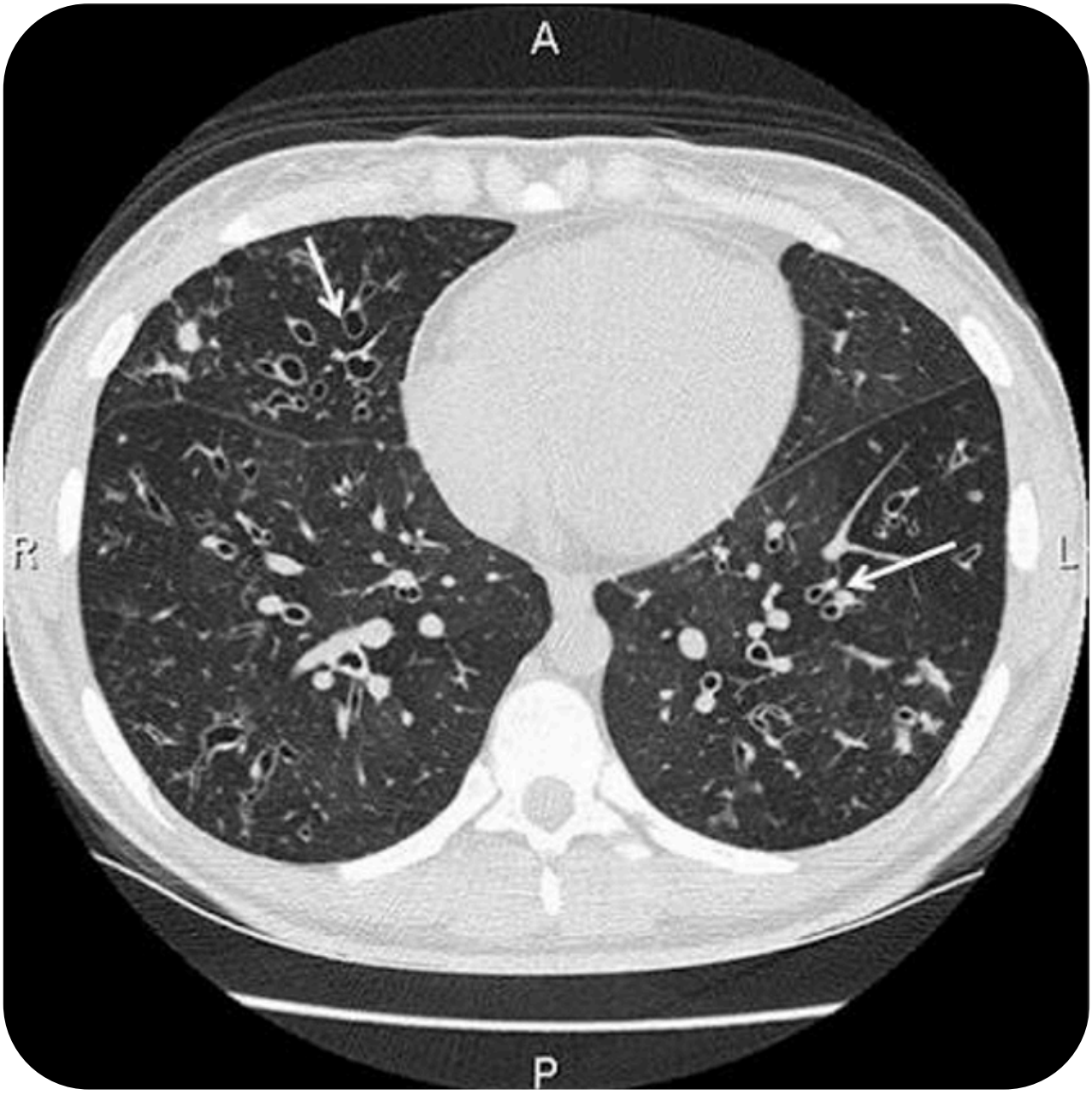


Figura 8. Tomografia computadorizada mostrando bronquiectasias.

Caso clínico

Paciente adulto com pneumonias recorrentes, bronquiectasias, diarreia crônica com má absorção, hiperplasia linfoide gastrointestinal, giardíase e anemia hemolítica. O diagnóstico de CVID foi estabelecido e a reposição de imunoglobulina reduziu significativamente as infecções.

11.3 Deficiência Seletiva de IgA

Descrição

A deficiência seletiva de IgA é a imunodeficiência primária mais frequente. Muitos pacientes são assintomáticos, mas alguns apresentam infecções respiratórias e gastrointestinais recorrentes, alergias e doenças autoimunes.

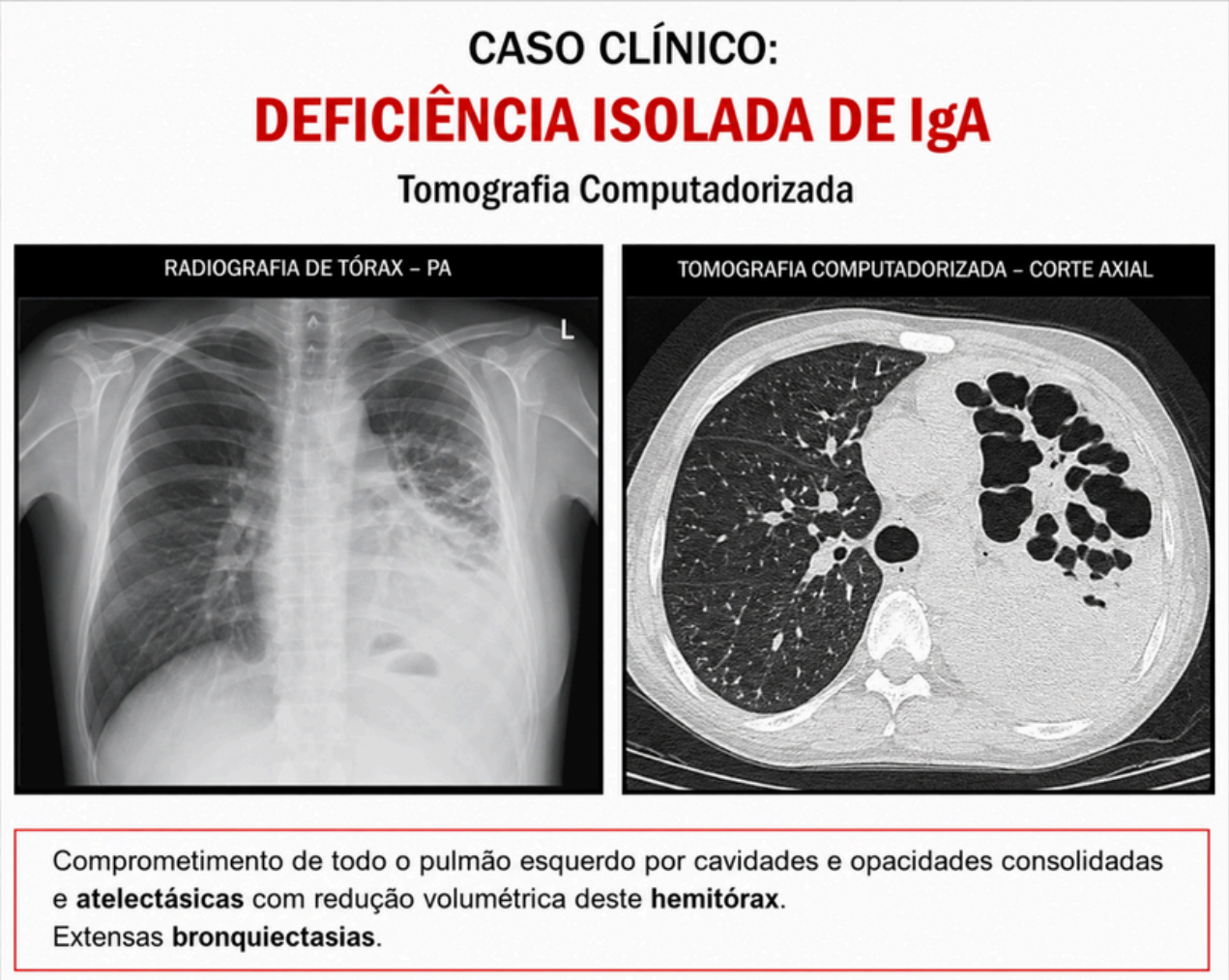


Figura 9. Radiografia de tórax e tomografia demonstrando bronquiectasias extensas no pulmão esquerdo.

Caso clínico

Menina de 10 anos com pneumonia grave, otites recorrentes e tosse produtiva desde os dois anos de idade. A investigação revelou IgA <4 mg/dL, IgG e IgM normais, confirmando deficiência seletiva de IgA.

Pérola Clínica

Suspeitar quando IgA estiver muito baixa com IgG e IgM normais. Na imunodeficiência isolada de IgA não se faz imunoglobulina endovenosa, pois pode acontecer anafilaxia pela injeção de IgA, considerada proteína estranha ao organismo.

11.4 Síndrome Hiper-IgM

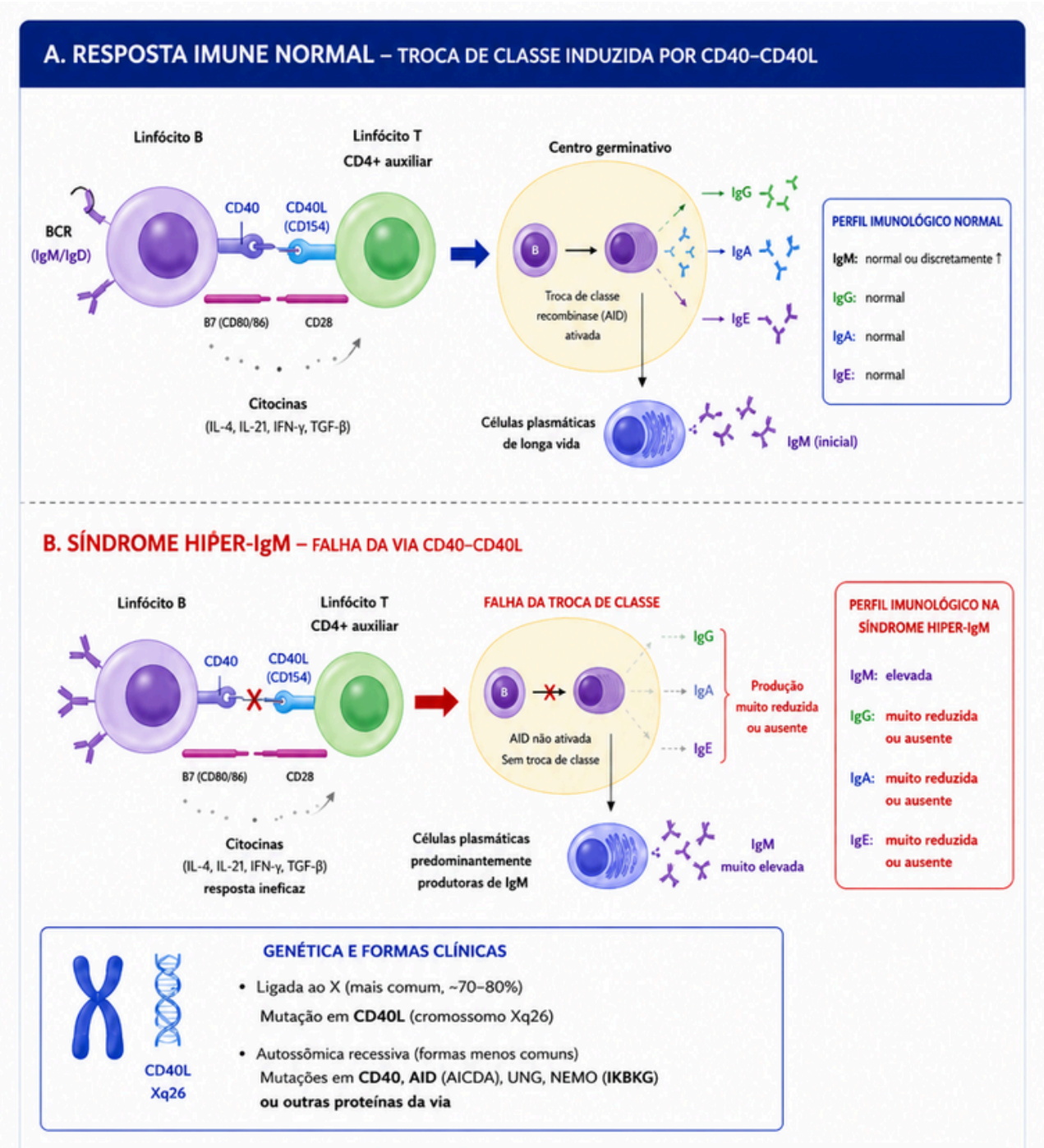




Figura 10. Esquema da falha na troca de classe das imunoglobulinas.

Descrição

A síndrome Hiper-IgM caracteriza-se por defeito na troca de classe das imunoglobulinas. Na forma ligada ao X, mutações no gene CD40LG impedem a interação entre linfócitos T auxiliar e B, resultando em IgM normal/elevada e IgG, IgA e IgE reduzidas. O tratamento inclui reposição de imunoglobulina e profilaxia de infecções.

Pérola Clínica

Concentração elevada de IgM associada à redução de IgG e IgA em criança com infecções recorrentes deve sempre levantar a suspeita de síndrome Hiper-IgM.

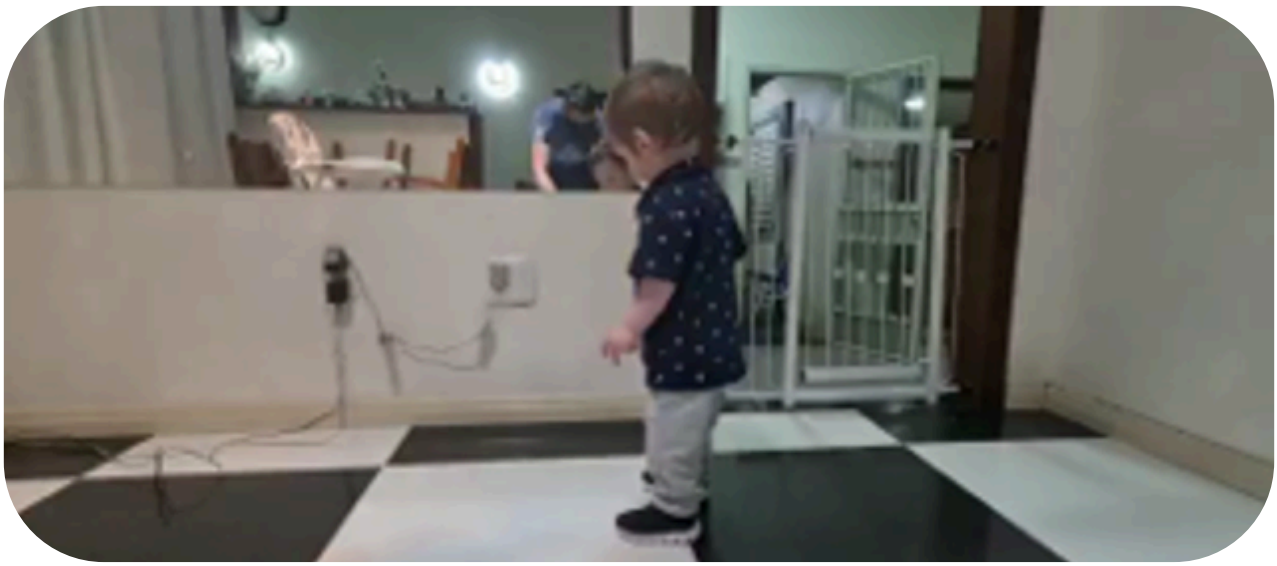


Figura 11. Paciente com síndrome Hiper-IgM.

Caso clínico

Menino com infecções respiratórias de repetição desde os primeiros meses de vida, diarreia persistente e neutropenia recorrente. A investigação revelou IgM elevada, IgG e IgA muito reduzidas e ausência da expressão de CD40L em linfócitos T ativados, confirmando a forma ligada ao X da síndrome Hiper-IgM. Realizou sequenciamento do DNA (resultado abaixo). Após reposição periódica de imunoglobulina humana e profilaxia para Pneumocystis jirovecii, apresentou importante redução das infecções, permanecendo em acompanhamento para avaliação de transplante de células-tronco hematopoéticas.

RESULT: POSITIVE

One Pathogenic variant identified in *CD40LG*. *CD40LG* is associated with X-linked hyper-IgM syndrome.

Additional Variant(s) of Uncertain Significance identified.

GENE	VARIANT	ZYGOSITY	VARIANT CLASSIFICATION
CD40LG	**c.346+1G>A** (Splice donor) *(NM_000074.3)*	hemizygous	PATHOGENIC
DOCK8	**c.2048C>T** (p.Ser683Phe) *(NM_203447.4)*	heterozygous	Uncertain Significance

About this test

This diagnostic test evaluates 207 gene(s) for variants (genetic changes) that are associated with genetic disorders. Diagnostic genetic testing, when combined with family history and other medical results, may provide information to clarify individual risk, support a clinical diagnosis, and assist with the development of a personalized treatment and management strategy.

Figura 12. Sequenciamento do DNA. Mutação no CD40L.

11.5 Hipogamaglobulinemia Transitória da Infância

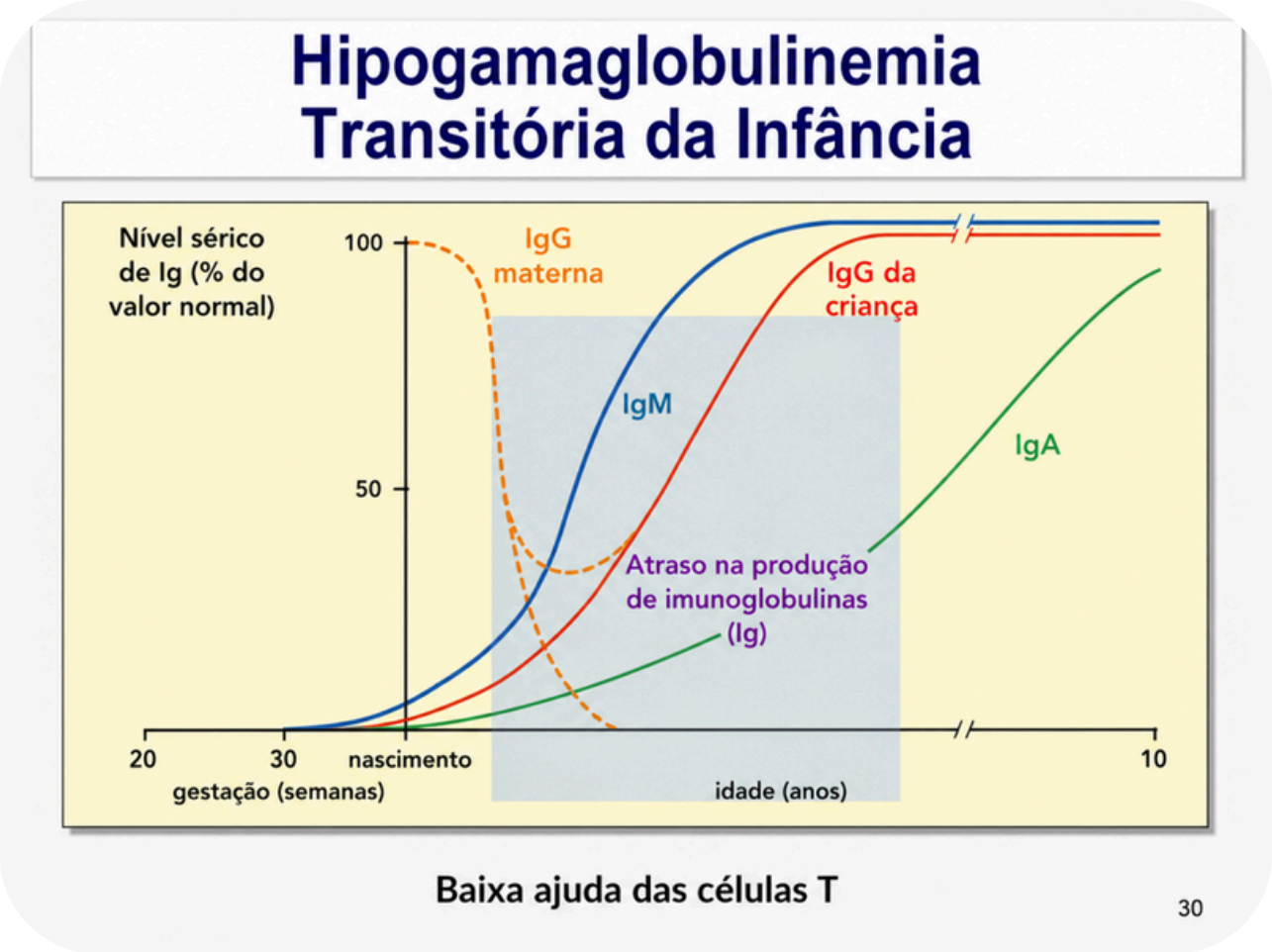


Figura 13. Curva da concentração sérica de IgG durante os primeiros anos de vida.

Descrição

A hipogamaglobulinemia transitória da infância (HTI) resulta de um atraso na maturação da produção de imunoglobulinas, principalmente da IgG. A transferência transplacentária de IgG materna ocorre predominantemente nos dois últimos meses da gestação, motivo pelo qual os prematuros apresentam maior risco de desenvolver essa condição. Após o nascimento, os anticorpos maternos diminuem progressivamente e, nas crianças com HTI, a produção endógena de IgG permanece retardada, mantendo concentrações séricas inferiores a dois desvios-padrão para a idade. A maioria dos pacientes apresenta infecções respiratórias recorrentes de intensidade leve a moderada e evolui com normalização espontânea dos níveis de IgG nos primeiros anos de vida. O diagnóstico diferencial com outras imunodeficiências primárias, especialmente a agamaglobulinemia ligada ao X e a imunodeficiência comum variável, é fundamental antes de estabelecer o diagnóstico definitivo. Nos casos com infecções frequentes pode ser necessária antibioticoprofilaxia e, excepcionalmente, reposição temporária de imunoglobulina humana até a normalização da produção de anticorpos.

Pérola Clínica

Em lactentes, especialmente prematuros, com níveis reduzidos de IgG e infecções recorrentes, deve-se considerar HTI, sempre após excluir outras imunodeficiências primárias.

Caso clínico

Lactente prematuro encaminhado por episódios recorrentes de otites e infecções respiratórias nos primeiros meses de vida. A investigação revelou concentração sérica de IgG inferior a dois desvios-padrão para a idade, com níveis preservados de IgA e IgM e ausência de outras alterações imunológicas. Devido à recorrência das infecções, recebeu tratamento das intercorrências e antibioticoprofilaxia, sendo considerada reposição temporária de imunoglobulina humana durante o acompanhamento. Evoluiu com normalização espontânea dos níveis de IgG ao longo dos primeiros 5 anos de vida, confirmando o diagnóstico de hipogamaglobulinemia transitória da infância.

11.6 Deficiência das Subclasses de IgG

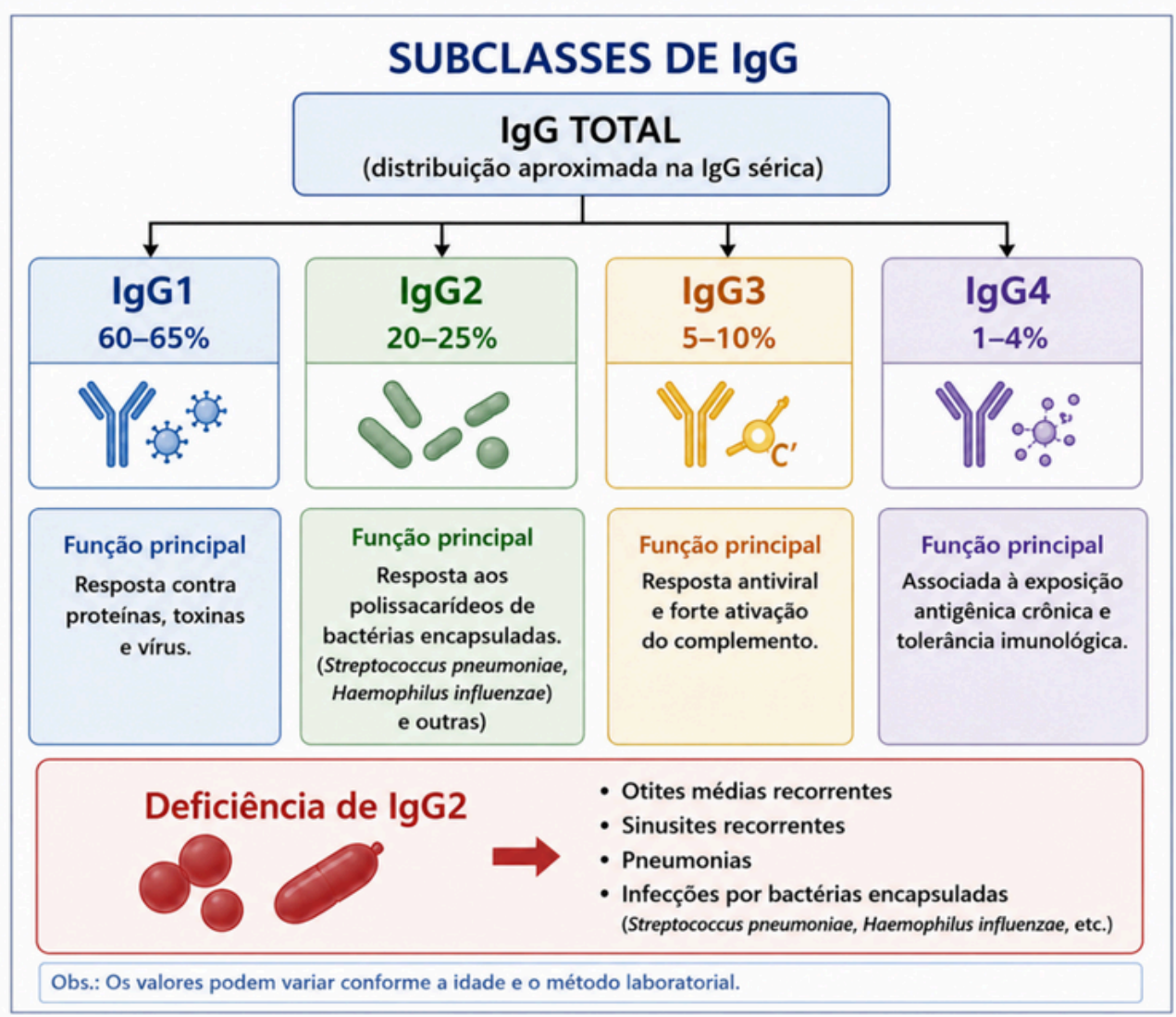


Figura 14. Subclasses de IgG: proporções séricas e principais funções.

Descrição

A deficiência das subclasses de IgG caracteriza-se pela redução de uma ou mais subclasses (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4), apesar de a concentração sérica total de IgG frequentemente permanecer normal. A relevância clínica depende da associação entre a alteração laboratorial, infecções recorrentes e resposta inadequada aos antígenos vacinais. A deficiência de IgG2 é a mais frequente e associa-se principalmente a infecções por bactérias encapsuladas, enquanto

a deficiência de IgG3 relaciona-se mais frequentemente a infecções respiratórias virais e bacterianas. O diagnóstico deve ser interpretado com cautela, pois níveis reduzidos podem ocorrer em indivíduos assintomáticos. O tratamento inclui vacinação adequada, tratamento precoce das infecções, antibioticoprofilaxia em casos selecionados e, excepcionalmente, reposição de imunoglobulina humana.

Pérola Clínica

A redução isolada de uma subclasse de IgG não confirma imunodeficiência clinicamente significativa. A interpretação deve sempre considerar a história clínica e a resposta aos antígenos vacinais. A deficiência das subclasses de IgG caracteriza-se pela redução de uma ou mais subclasses (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4), apesar de a concentração sérica total de IgG frequentemente permanecer normal. Muitos pacientes sofrem também da deficiência de IgA junto com a da IgG2.

Caso Clínico

Escolar com história de otites médias, sinusites e pneumonias recorrentes desde os primeiros anos de vida. As concentrações séricas de IgG, IgA e IgM eram normais, porém a investigação das subclasses revelou deficiência acentuada de IgG2, associada à resposta inadequada aos polissacarídeos do pneumococo. Após vacinação específica, antibioticoprofilaxia e acompanhamento clínico, houve importante redução da frequência das infecções respiratórias, sem necessidade de reposição de imunoglobulina.

11.7 Deficiência Específica de Anticorpos (SAD)

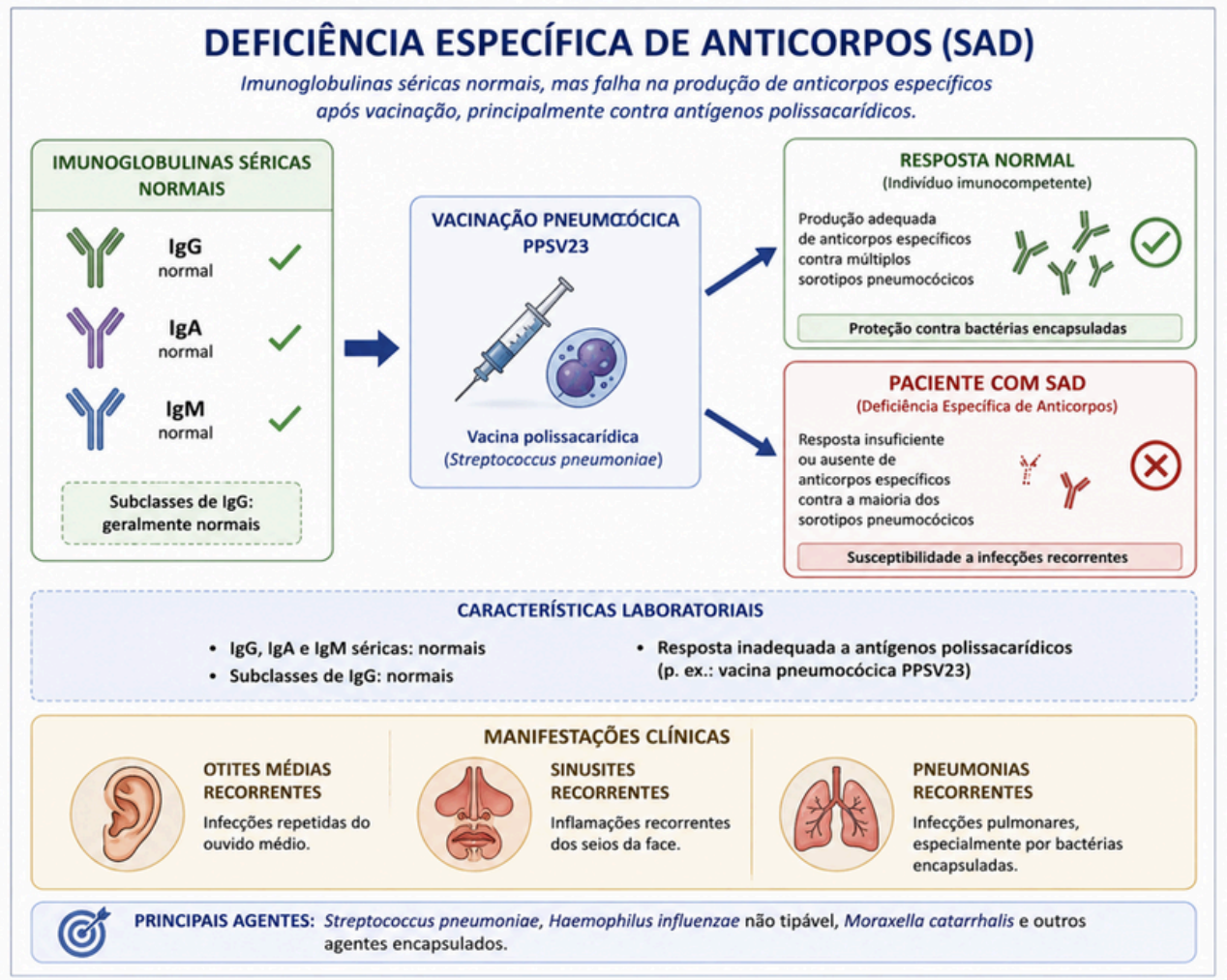


Figura 15. Deficiência específica de anticorpos: imunoglobulinas séricas normais com resposta inadequada aos antígenos vacinais.

Descrição

A deficiência específica de anticorpos (Specific Antibody Deficiency – SAD) caracteriza-se pela incapacidade de produzir anticorpos protetores contra determinados antígenos, apesar de níveis séricos normais de IgG, IgA, IgM e, na maioria dos pacientes, das subclasses de IgG. O defeito manifesta-se principalmente pela resposta inadequada a infecções com pneumococos. Os pacientes apresentam otites, sinusites e pneumonias recorrentes causadas, em geral, por bactérias encapsuladas. O diagnóstico baseia-se na avaliação da resposta de anticorpos antes e após a vacinação pneumocócica, sempre correlacionando os resultados laboratoriais da pesquisa de anticorpos contra pneumococos com a história clínica. O tratamento inclui vacinação adequada, antibioticoprofilaxia em casos selecionados e reposição de imunoglobulina humana quando houver infecções graves e recorrentes.

Pérola Clínica

Imunoglobulinas séricas normais não excluem uma imunodeficiência humoral. A avaliação da resposta aos antígenos vacinais é indispensável diante de infecções respiratórias recorrentes.

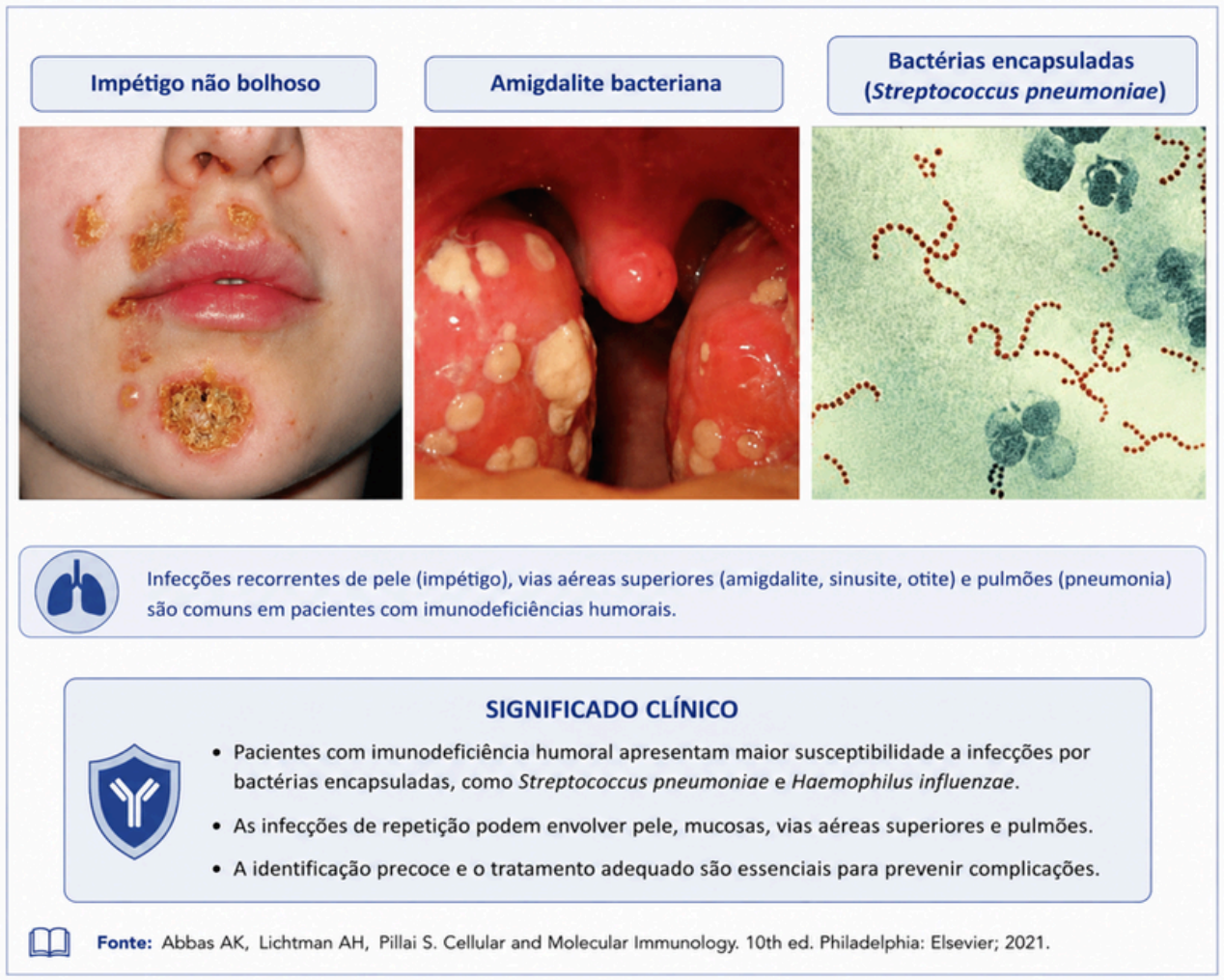


Figura 16. Exemplos de infecções recorrentes associadas às imunodeficiências humorais.

Caso Clínico

Criança com história de otites médias, sinusites e pneumonias recorrentes desde a primeira infância. As concentrações séricas de IgG, IgA, IgM e das subclasses de IgG encontravam-se dentro dos valores de referência. Entretanto, a avaliação da resposta à vacina pneumocócica demonstrou produção insuficiente de anticorpos específicos para a maioria dos sorotipos testados, confirmando o diagnóstico de deficiência específica de anticorpos. Após vacinação complementar com vacina Pneumo 20, antibioticoprofilaxia e acompanhamento clínico, observou-se redução significativa da frequência das infecções respiratórias.

Capítulo 12 – Imunodeficiências Combinadas

As deficiências combinadas resultam de alterações quantitativas ou funcionais dos linfócitos T e B , comprometendo a resposta imune contra vírus, fungos, protozoários e outros microrganismos intracelulares. O diagnóstico precoce é fundamental, pois muitas dessas doenças podem ser tratadas por transplante de células-tronco hematopoéticas.

12.1 Imunodeficiência Combinada Grave (SCID)

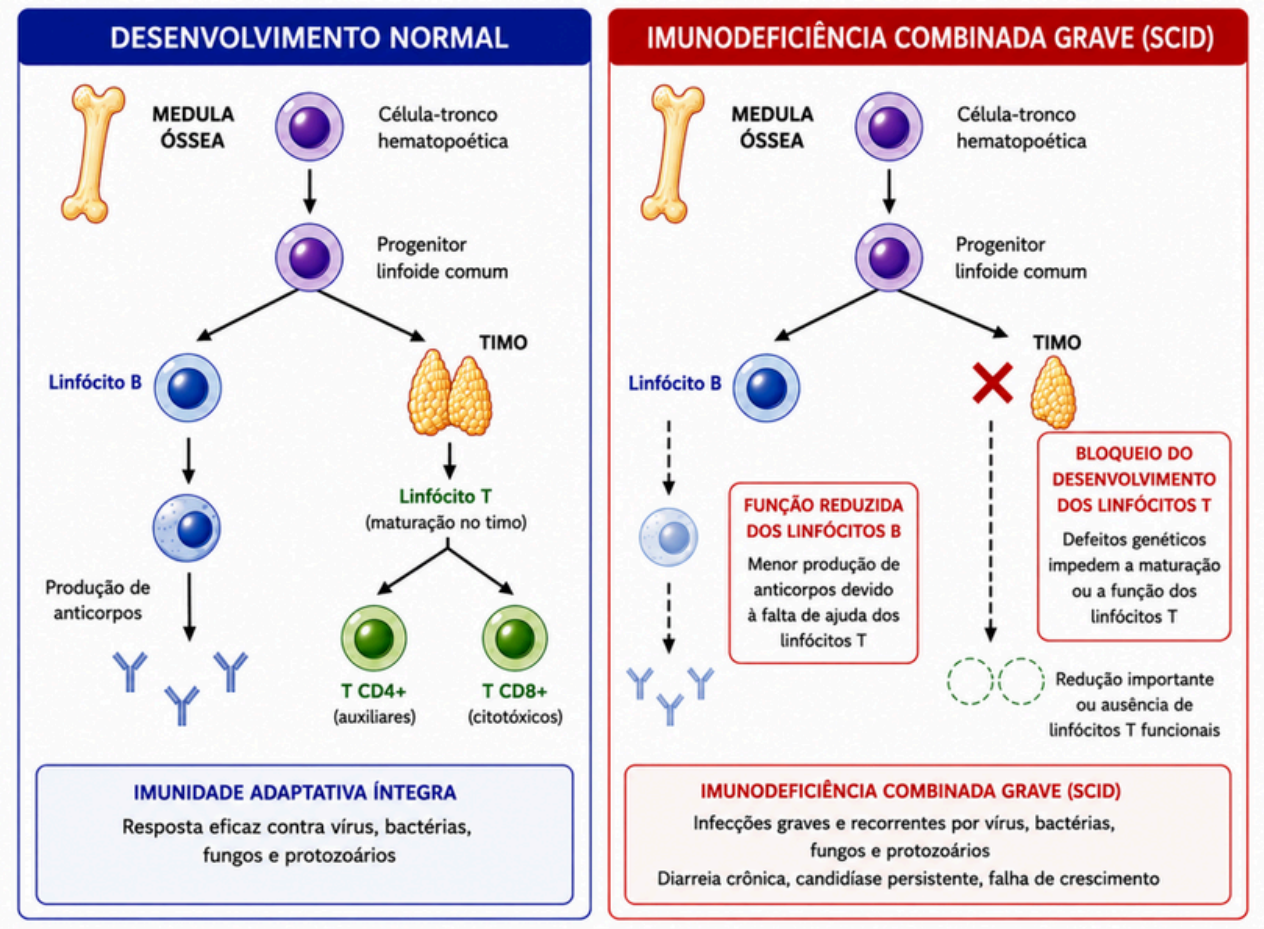


Figura 1. Desenvolvimento normal dos linfócitos e principais defeitos na SCID.



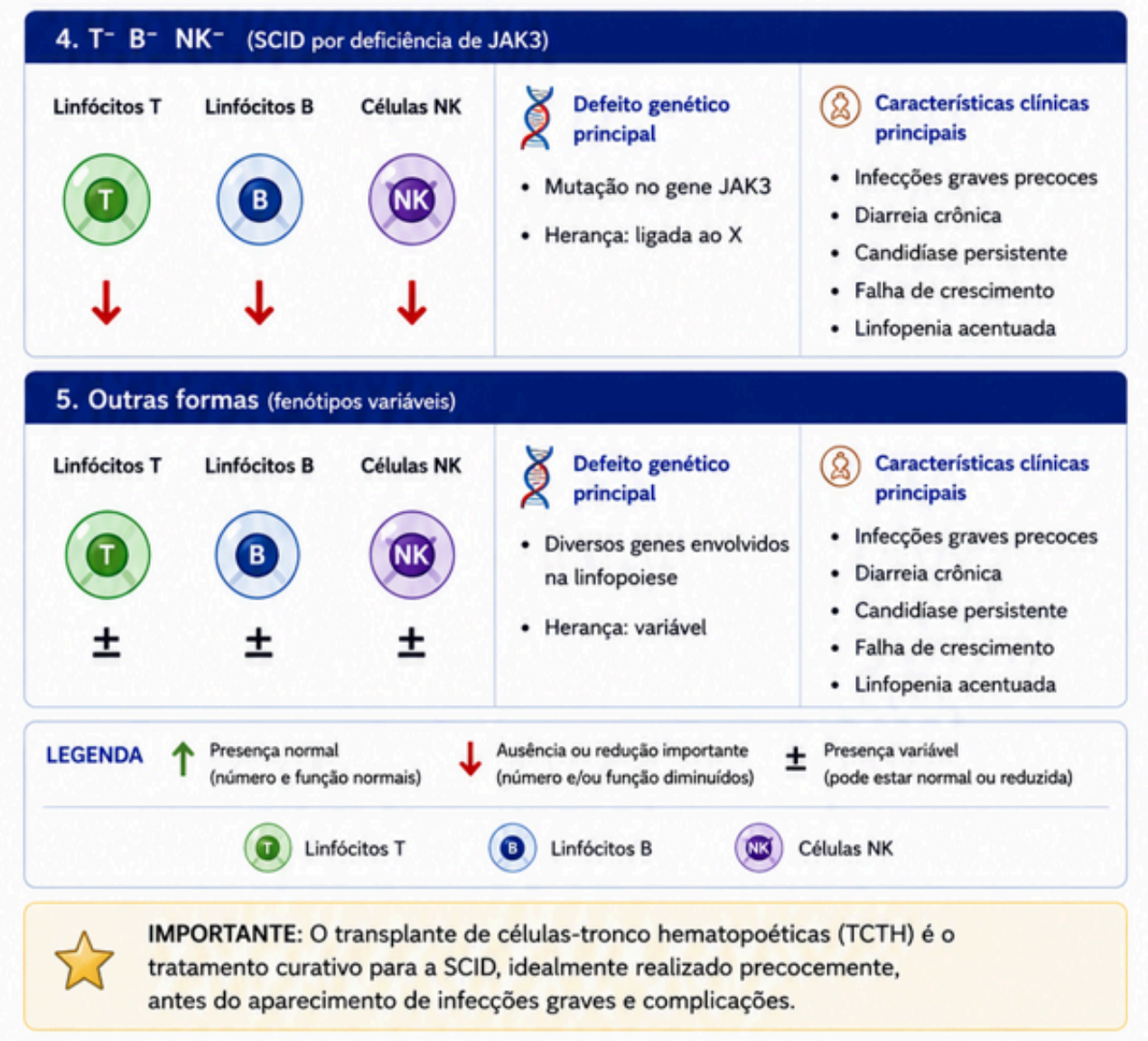


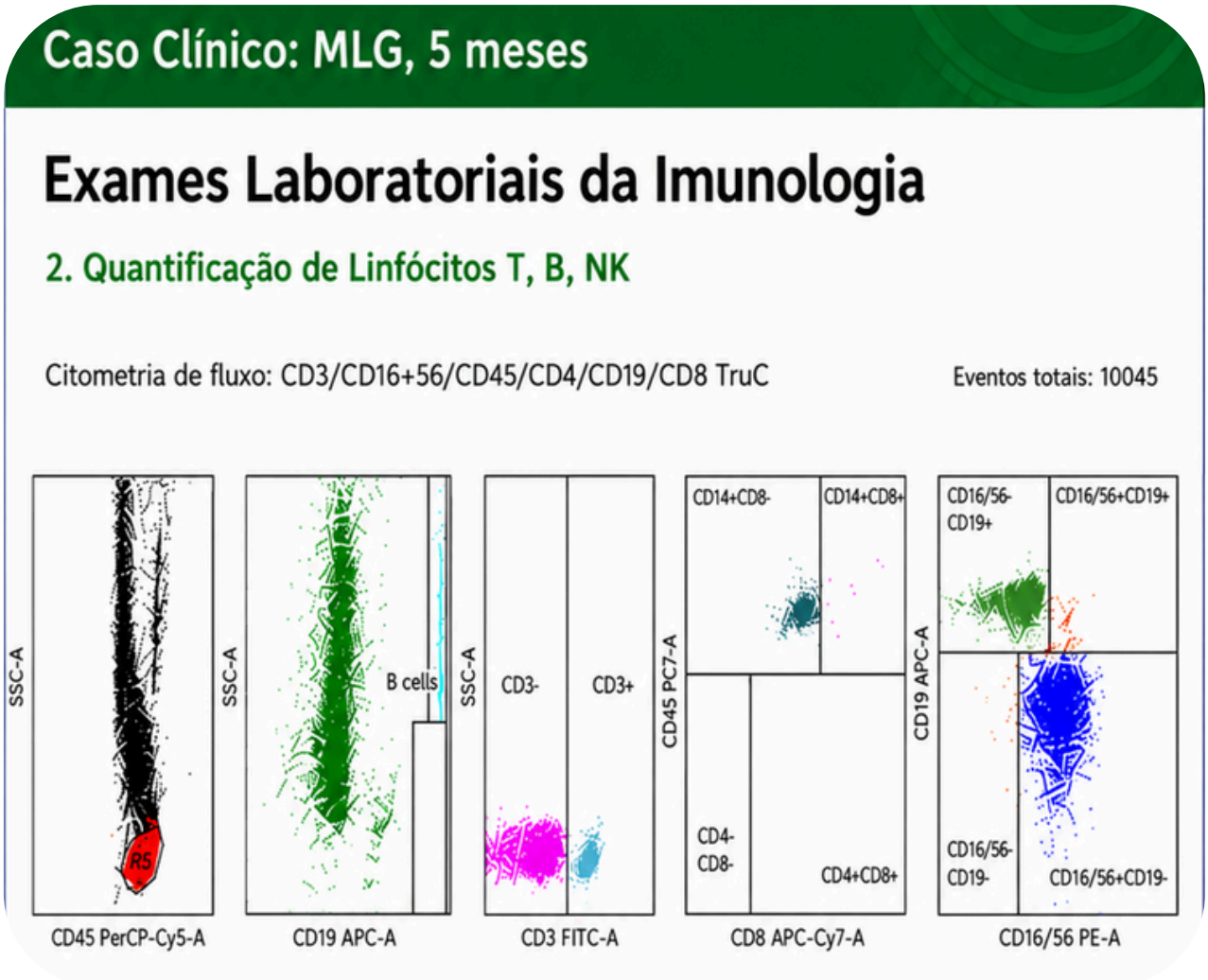
Figura 2. Classificação das principais formas de SCID segundo o fenótipo dos linfócitos T, B e NK.

Descrição

A imunodeficiência combinada grave (SCID) representa o grupo mais grave das imunodeficiências primárias. Caracteriza-se por defeitos profundos no desenvolvimento ou na função dos linfócitos T, frequentemente acompanhados por comprometimento dos linfócitos B e, em algumas formas, das células NK. Como consequência, os pacientes apresentam infecções graves e recorrentes por vírus, bactérias, fungos e protozoários, além de candidíase persistente, diarreia crônica e falha de crescimento. Sem tratamento, a doença é geralmente fatal nos primeiros anos de vida. O transplante de células-tronco hematopoéticas constitui o tratamento de escolha e oferece maiores taxas de cura quando realizado precocemente.



Figura 3. Imagem histórica do 'menino da bolha', ilustrando a gravidade da SCID antes da disponibilidade do transplante de células-tronco hematopoéticas.



População	%	/ul
CD45+ forte	99,1	2.820,0
CD3+	7,3	205,9
CD3+/CD4+	4,6	129,7
CD3+/CD8+	2,2	62,0
CD19+	34,0	958,8
CD3-/CD16+56+	57,8	1.629,9

Figura 4. Citometria de fluxo com redução acentuada de linfócitos T CD3, CD4 e CD8

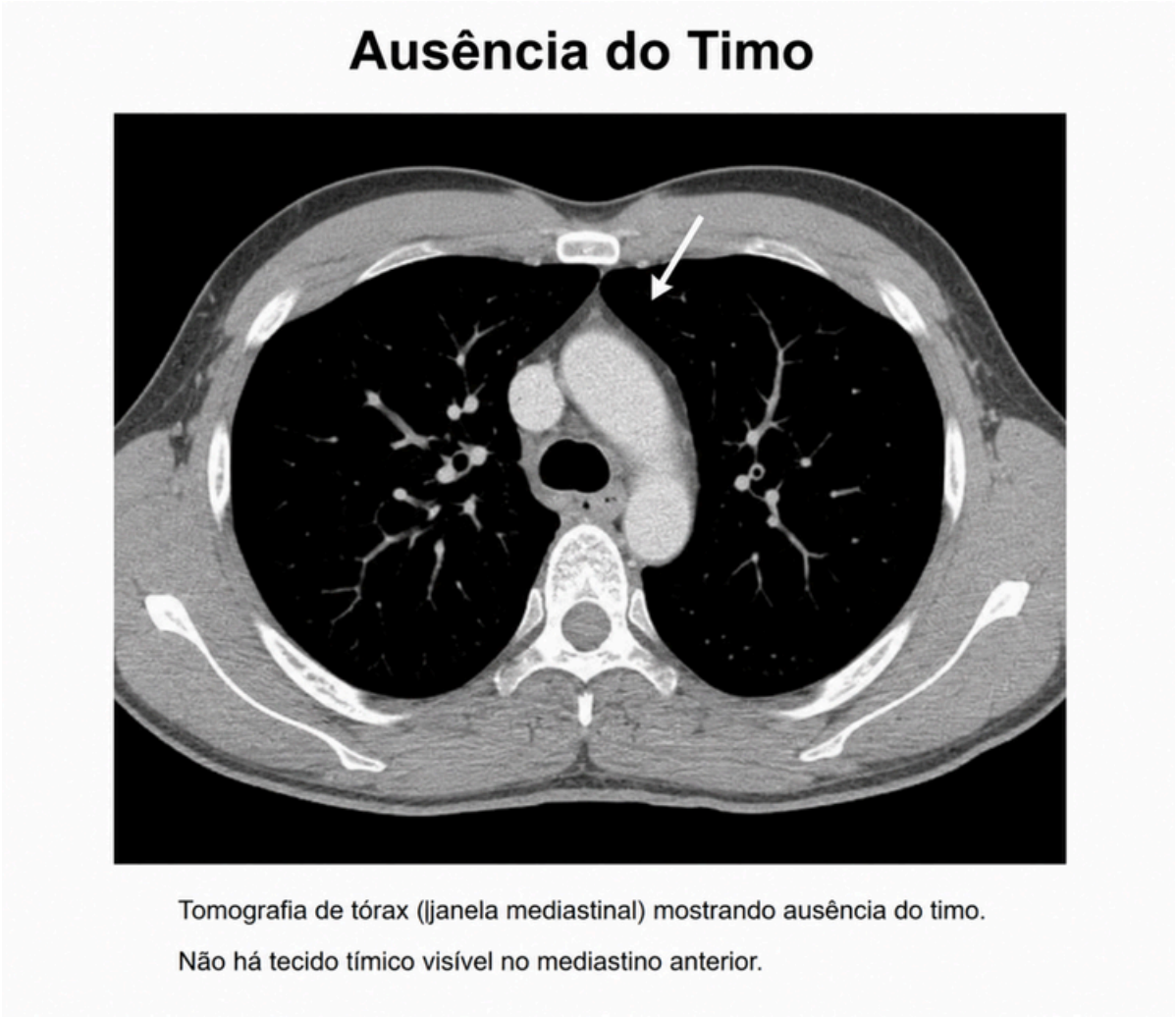


Figura 5. Tomografia do tórax

Caso Clínico

Paciente de 5 meses transferido da emergência pediátrica de outro Hospital para a UTI pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Quadro respiratório sugestivo de infecção viral, evoluindo para insuficiência respiratória e necessitando de ventilação mecânica. Doença grave e crescimento de pseudomonas. Imunoglobulinas séricas: **IgG baixa (46 mg/dl). Linfopenia!**
Realizado TC de tórax: Pneumotórax direito, com leve desvio do mediastino para a esquerda, TIMO RUDIMENTAR. Observa-se distorção da árvore brônquica por múltiplas bronquiectasias císticas e cilíndricas em ambos os pulmões. Associam-se extensas consolidações predominantemente medulares
A investigação revelou linfopenia T grave e imunofenótipo compatível com SCID. O transplante de células-tronco hematopoéticas é tratamento curativo quando realizado precocemente.

Triagem neonatal para SCID: pesquisa de TREC no teste do pezinho

A imunodeficiência combinada grave (SCID) é uma emergência pediátrica caracterizada por defeitos profundos da imunidade celular, levando a infecções graves e recorrentes nos primeiros meses de vida. Atualmente, é possível identificar precocemente muitos casos por meio da triagem neonatal realizada com a mesma amostra de sangue coletada no teste do pezinho.
O exame baseia-se na quantificação dos TREC (T-cell receptor excision circles), pequenos fragmentos circulares de DNA produzidos durante a maturação dos linfócitos T no timo. Durante a maturação dos linfócitos T no timo, ocorre o rearranjo dos genes do receptor de células T (TCR), processo essencial para que cada linfócito adquira a capacidade de reconhecer antígenos específicos. Esse rearranjo gera pequenos fragmentos circulares de DNA extracromossômico, denominados TREC (T-cell receptor excision circles).
Como os TREC não fazem parte do genoma celular, eles não são duplicados durante as divisões celulares. Assim, sua concentração no sangue reflete diretamente a produção recente de linfócitos T pelo timo: quanto maior a produção tímica, maior o número de TREC circulantes; por outro lado, níveis muito baixos ou ausentes sugerem comprometimento grave da maturação dos linfócitos T, como ocorre na imunodeficiência combinada grave (SCID).
A dosagem dos TREC é realizada por PCR em tempo real em gotas de sangue seco obtidas no período neonatal. Valores reduzidos ou ausentes sugerem comprometimento grave da produção de linfócitos T e levantam a suspeita de SCID e de outras linfopenias congênitas.

A identificação precoce desses pacientes permite:

- Evitar a administração de vacinas vivas, como a BCG;

- Instituir medidas de proteção contra infecções;
- Realizar investigação imunológica complementar;
- Encaminhar precocemente para transplante de células-tronco hematopoéticas.

Após um resultado alterado no teste do pezinho, a investigação diagnóstica deve incluir citometria de fluxo para quantificação dos linfócitos T, B e NK, além de testes genéticos específicos.

Pérola Clínica

A inclusão da pesquisa de TREC no teste do pezinho revolucionou o diagnóstico da SCID, permitindo identificar recém-nascidos aparentemente saudáveis antes do desenvolvimento de infecções potencialmente fatais.

12.2 Síndrome de DiGeorge (deleção 22q11.2)

Descrição

A síndrome de DiGeorge é causada, na maioria dos casos, por uma microdeleção na região 22q11.2, que compromete o desenvolvimento da terceira e da quarta bolsas faríngeas durante a embriogênese. Como consequência, ocorre hipoplasia ou aplasia do timo, resultando em deficiência variável da imunidade celular, além de hipoplasia das paratireoides com hipocalcemia. As manifestações incluem infecções respiratórias recorrentes, cardiopatias congênitas, hipocalcemia neonatal, alterações do palato, atraso do desenvolvimento e características faciais típicas. O diagnóstico é confirmado por testes moleculares.

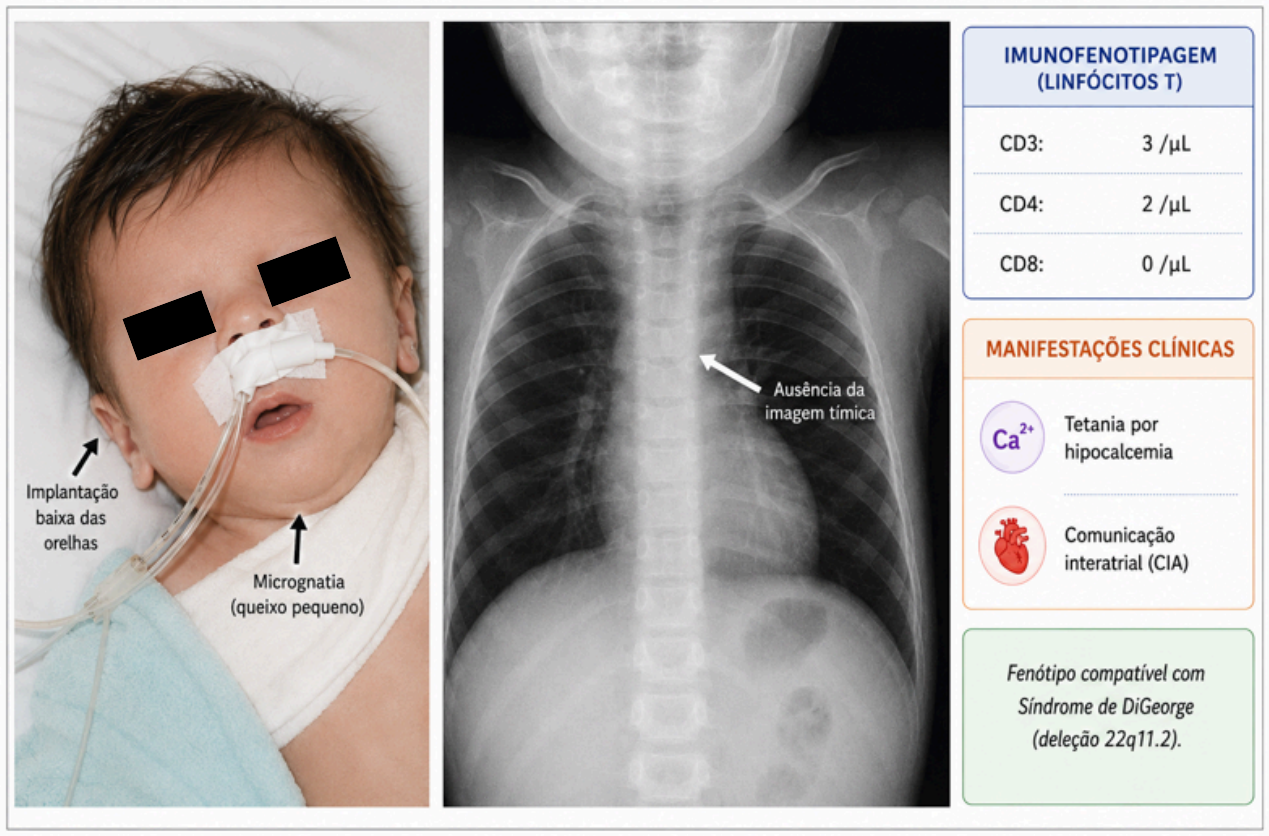


Figura 6. Caso clínico ilustrando os aspectos faciais, ausência da imagem tímica na radiografia de tórax e imunofenotipagem compatíveis com síndrome de DiGeorge.

Caso Clínico

Paciente do sexo feminino, nascida em 2006, internada aos quatro meses de idade após episódio de tetania secundária à hipocalcemia. Ao exame físico apresentava micrognatia e implantação baixa das orelhas. A imunofenotipagem revelou CD3: 3/µL, CD4: 2/µL e CD8: 0/µL. A radiografia de tórax demonstrou ausência da imagem tímica e a avaliação cardiológica identificou comunicação interatrial. O conjunto dos achados foi compatível com síndrome de DiGeorge, posteriormente confirmada pela investigação genética da deleção 22q11.2.

Pérola Clínica

A associação de cardiopatia congênita, hipocalcemia neonatal e linfopenia T deve sempre levantar a suspeita de síndrome de DiGeorge.

12.3 Ataxia-Telangiectasia (Síndrome de Louis-Bar)

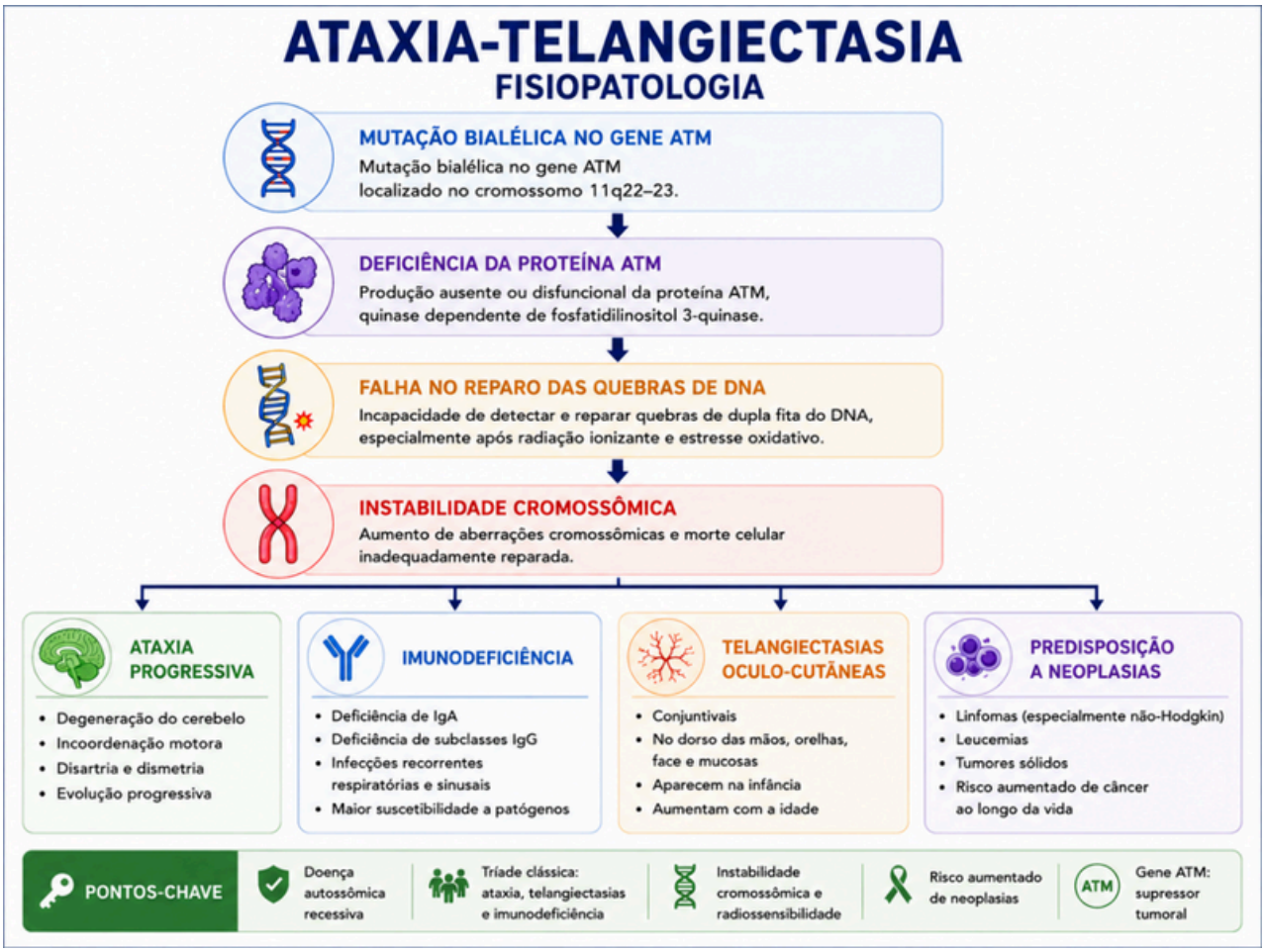


Figura 7. Fisiopatologia da Ataxia-Telangiectasia



Figura 8. Manifestações clínicas de paciente do caso clínico

Descrição

A ataxia-telangiectasia é uma imunodeficiência primária autossômica recessiva causada por mutações bialélicas no gene ATM. A deficiência da proteína ATM provoca instabilidade cromossômica, degeneração cerebelar progressiva, imunodeficiência variável e aumento do risco de neoplasias. Os pacientes frequentemente apresentam deficiência de IgA, deficiência de subclasses de IgG e elevação da alfafetoproteína sérica (AFP). Todos os paciente que tivemos acabaram por precisar de cadeira do rodas devido a degeneração cerebelar.

Caso Clínico

Paciente do sexo feminino, atualmente com 16 anos, iniciou com sintomas aos 2 anos: ataxia progressiva da marcha, telangiectasias oculares e cutâneas, associadas a infecções sinopulmonares recorrentes. Exames laboratoriais com deficiência de IgA e elevação da alfa-fetoproteína. Evolui com incapacidade de deambular, disartria, dificuldade para deglutição e episódios de aspiração. Em acompanhamento multidisciplinar, fisioterapia motora e fonoaudiologia.

Pérola Clínica

A associação de ataxia progressiva, telangiectasias conjuntivais e AFP elevada é altamente sugestiva de ataxia-telangiectasia.

Transição para as Imunodeficiências Combinadas

As doenças apresentadas até este ponto caracterizam-se pelo comprometimento predominante da imunidade celular, decorrente de defeitos quantitativos ou funcionais dos linfócitos T. Entretanto, diversas imunodeficiências primárias afetam simultaneamente a imunidade celular e a imunidade humoral, sendo atualmente classificadas como **imunodeficiências combinadas.**

Nessas doenças, o comprometimento da função dos linfócitos T repercute diretamente sobre a ativação e a diferenciação dos linfócitos B, resultando em deficiência na produção de anticorpos e maior susceptibilidade a infecções bacterianas, virais, fúngicas e oportunistas. Além das infecções recorrentes, são frequentes manifestações autoimunes, inflamatórias, alérgicas e maior predisposição ao desenvolvimento de neoplasias.

As próximas seções abordam as principais imunodeficiências combinadas, destacando seus mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas, alterações laboratoriais e aspectos diagnósticos mais relevantes.

12.4 Síndrome de Wiskott-Aldrich

Descrição

A síndrome de Wiskott-Aldrich é uma imunodeficiência primária ligada ao cromossomo X, causada por variantes patogênicas no gene WAS, responsável pela produção da proteína WASP. Essa proteína participa da organização do citoesqueleto de actina das células hematopoéticas, sendo essencial para a função das plaquetas, linfócitos T e linfócitos B. Sua deficiência resulta em imunodeficiência combinada, trombocitopenia com microplaquetas e eczema de início precoce.

A apresentação clínica clássica caracteriza-se pela tríade formada por eczema, infecções recorrentes e microtrombocitopenia. Além das infecções bacterianas, virais e fúngicas, podem ocorrer manifestações autoimunes e maior predisposição ao desenvolvimento de neoplasias hematológicas.

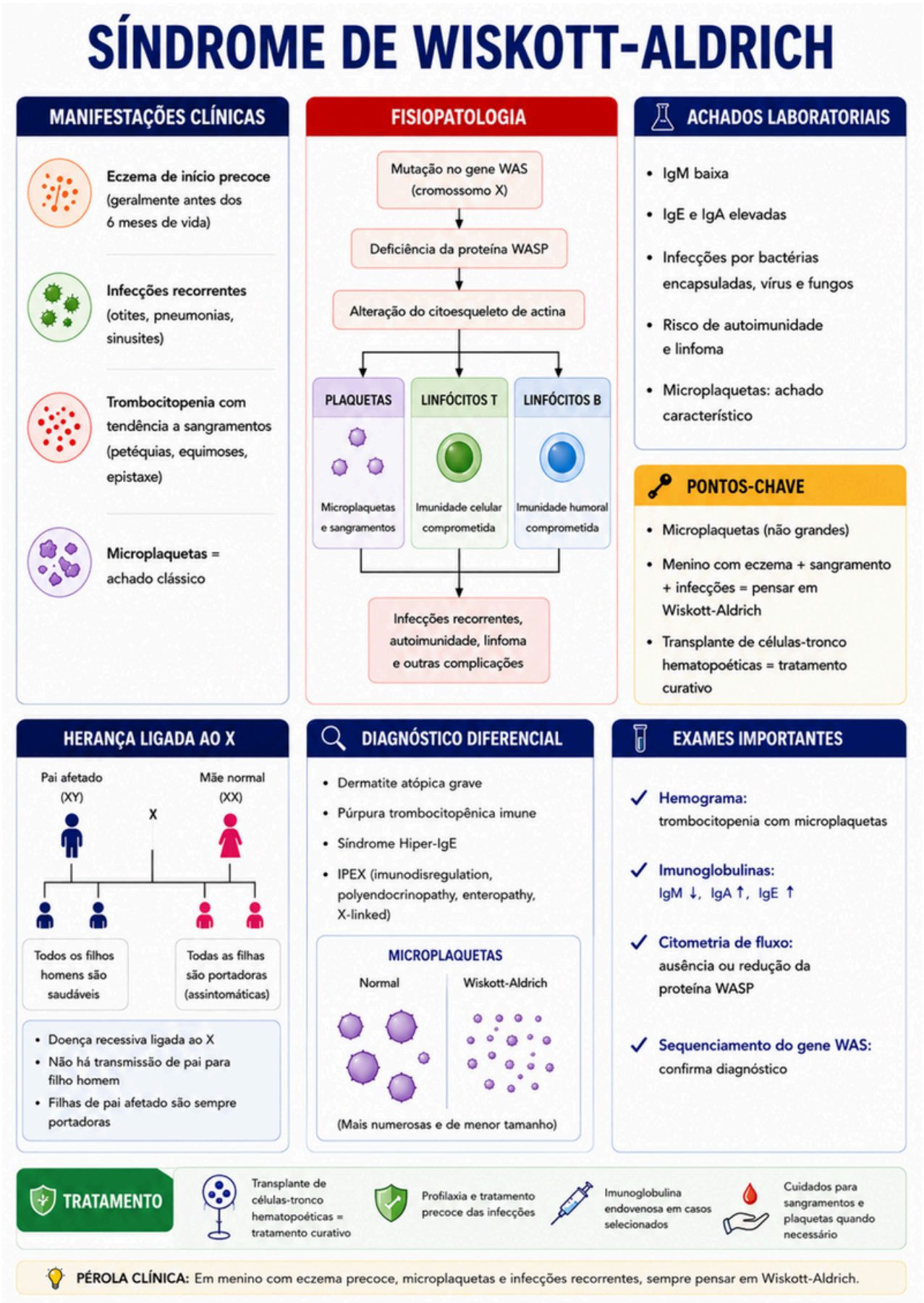


Figura 9. Manifestações da síndrome de Wiskott-Aldrich

Caso Clínico

Menino de seis meses apresentou eczema intenso desde o segundo mês de vida, petéquias recorrentes e episódios repetidos de otite média e pneumonia. O hemograma revelou trombocitopenia persistente com microplaquetas. A citometria de fluxo demonstrou ausência da proteína WASP e o sequenciamento do gene WAS confirmou o diagnóstico. O paciente foi submetido precocemente a transplante de células-tronco hematopoéticas, com excelente evolução clínica.

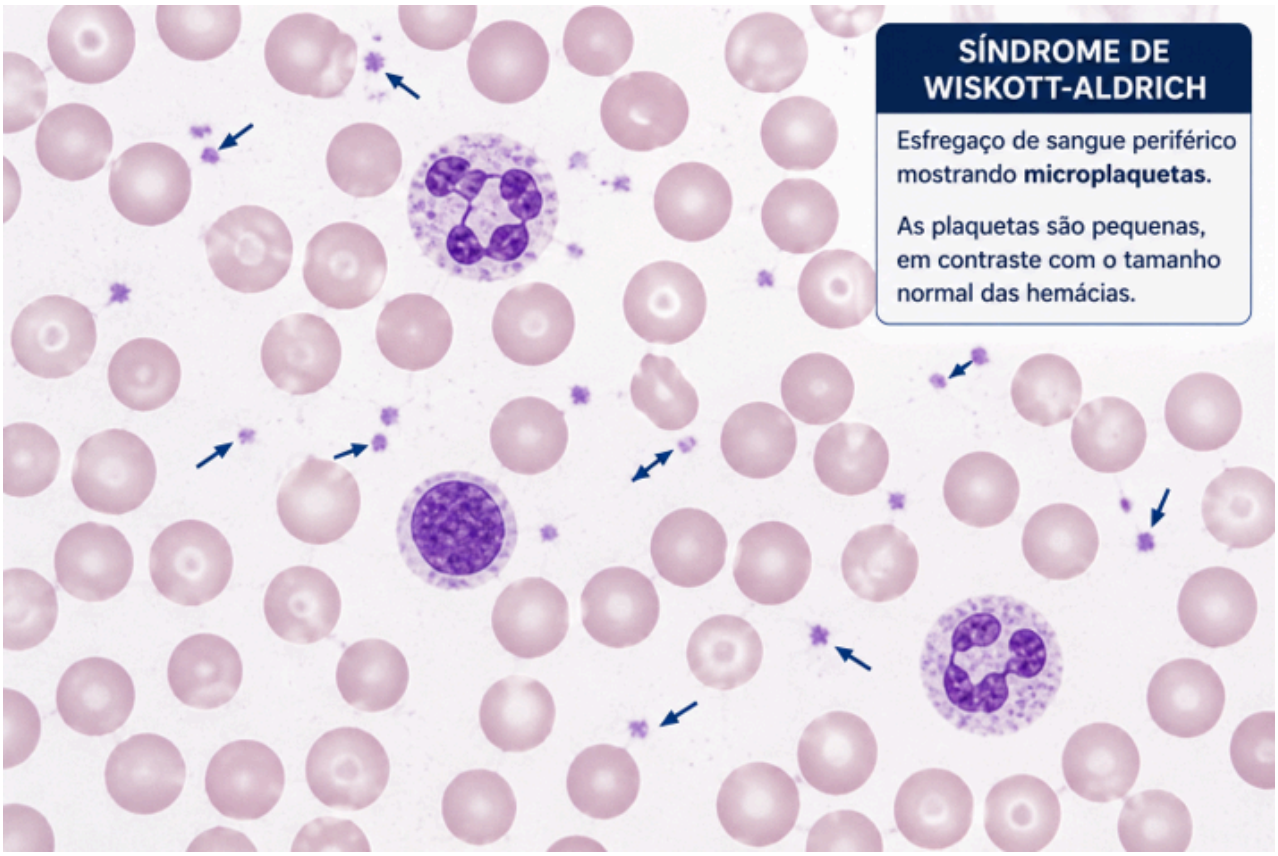


Figura 10. Esfregaço de sangue periférico com microplaquetas

Tratamento

O tratamento de suporte inclui reposição periódica de imunoglobulina humana, antibioticoterapia profilática, controle adequado do eczema e transfusão de plaquetas quando necessária. O transplante de células-tronco hematopoéticas representa o tratamento potencialmente curativo e deve ser realizado o mais precocemente possível. A terapia gênica apresenta resultados promissores em centros especializados.

Tratamento

O tratamento de suporte inclui reposição periódica de imunoglobulina humana, antibioticoterapia profilática, controle adequado do eczema e transfusão de plaquetas quando necessária. O transplante de células-tronco hematopoéticas representa o tratamento potencialmente curativo e deve ser realizado o mais precocemente possível. A terapia gênica apresenta resultados promissores em centros especializados.

Pérola Clínica

Todo menino com eczema de início precoce associado à trombocitopenia com microplaquetas deve ser investigado para síndrome de Wiskott-Aldrich.

12.5 Síndrome Hiper-IgE (Síndrome de Job)

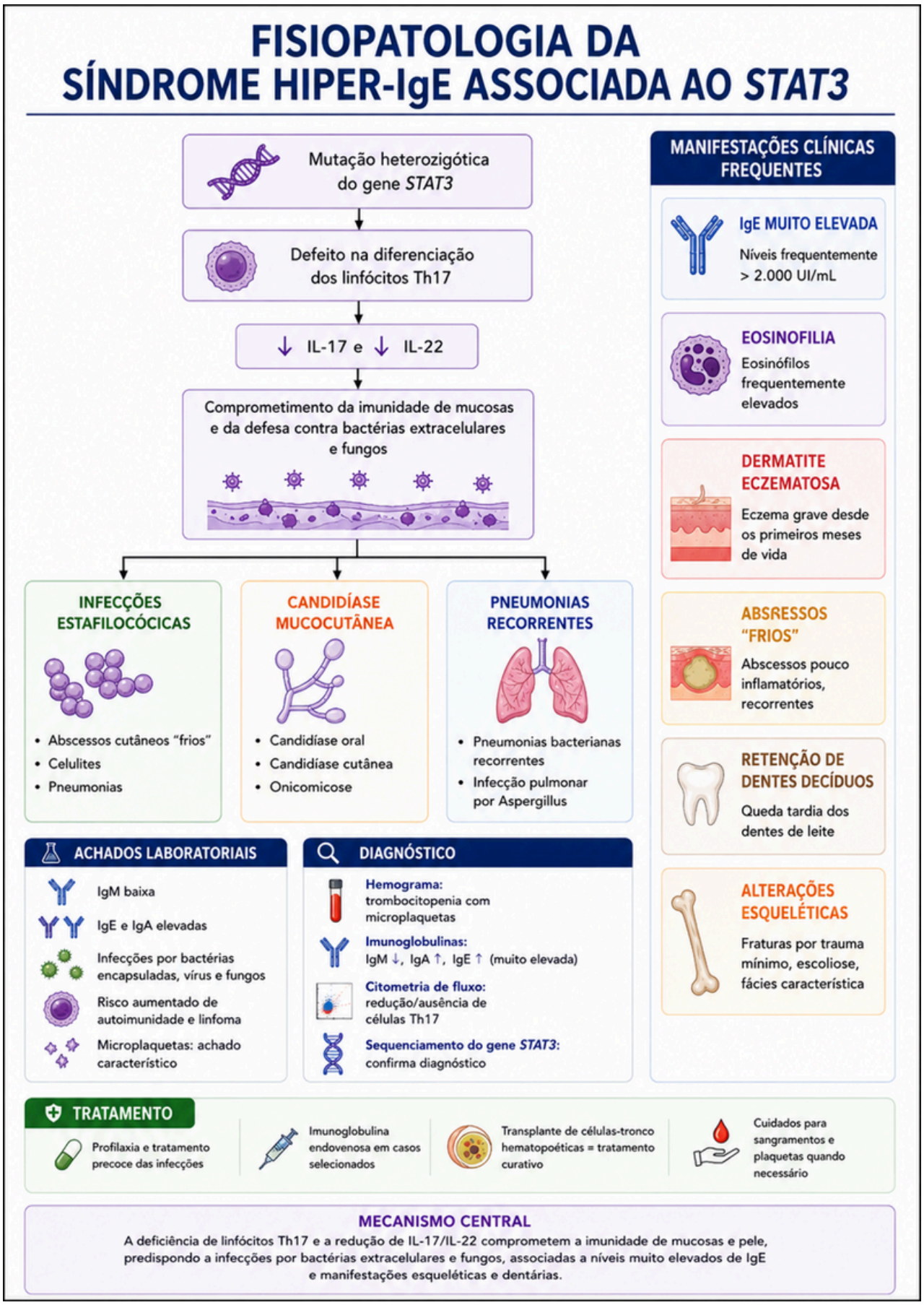


Figura 11. Síndrome Hiper-IgE: fisiopatologia e manifestações clínicas

Descrição

A síndrome Hiper-IgE autossômica dominante é uma imunodeficiência combinada causada por variantes patogênicas no gene STAT3. O defeito na diferenciação dos linfócitos Th17 reduz as interleucinas IL-17 e IL-22, comprometendo a imunidade de mucosas e favorecendo infecções bacterianas e fúngicas. Clinicamente destacam-se eczema precoce, abscessos frios, candidíase mucocutânea, pneumonias recorrentes, IgE muito elevada, eosinofilia, pneumatoceles, retenção de dentes decíduos e alterações esqueléticas.

Caso Clínico

Paciente masculino de 8 anos com dermatite eczematosa desde a primeira infância, candidíase recorrente, pneumonias de repetição, aspergilose pulmonar, eosinofilia, IgE em torno de 4.000 UI/mL e retenção de dentes decíduos. O estudo molecular identificou variante heterozigótica em STAT3.

ACHADOS CLÍNICOS E MOLECULARES NA SÍNDROME HIPER-IgE ASSOCIADA AO *STAT3*

(Síndrome de Job)

A **Dermatite eczematosa grave**

Eczema difuso e intenso desde os primeiros meses de vida.



B **Candidíase oral recorrente**

Candidíase oral recorrente, manifestação comum na doença.



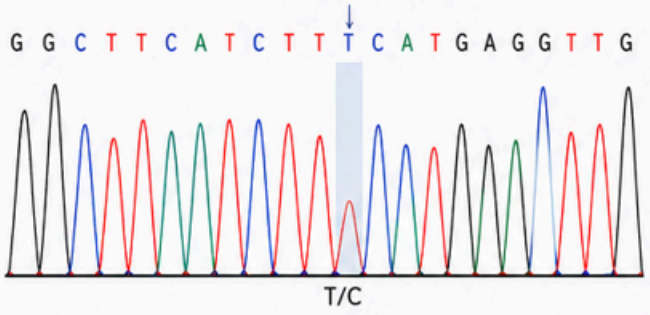
C **Atraso na dentição decídua**

Atraso na dentição decídua, achado frequente.



D **Sequenciamento do gene *STAT3***

c.1861T>C (p.Phe621Leu)



Variante heterozigótica c.1861T>C no gene *STAT3*, resultando na alteração p.Phe621Leu (p.F621L) no domínio SH2 da proteína STAT3.

Classificação (ACMG/AMP): variante de significado incerto.

E **Achados laboratoriais**

- IgE muito elevada (> 2.000 UI/mL)
- Eosinofilia frequentemente elevada
- Infecções por bactérias encapsuladas, vírus e fungos
- Pneumatoceles
- IgM baixa
- IgE e IgA elevadas

A. Dermatite eczematosa grave. **B.** Candidíase oral recorrente. **C.** Atraso na dentição decídua. **D.** Sequenciamento do gene *STAT3* mostrando a variante heterozigótica c.1861T>C (p.Phe621Leu). **E.** Achados laboratoriais na Síndrome de Hiper-IgE associada ao *STAT3* (Síndrome de Job).

Figura 12. Achados clínicos e moleculares da síndrome Hiper-IgE/STAT3

Pérola Clínica

Eczema grave desde a infância, abscessos pouco inflamatórios, IgE extremamente elevada e retenção de dentes decíduos devem levantar a suspeita de síndrome Hiper-IgE.

12.6 Candidíase Mucocutânea Crônica



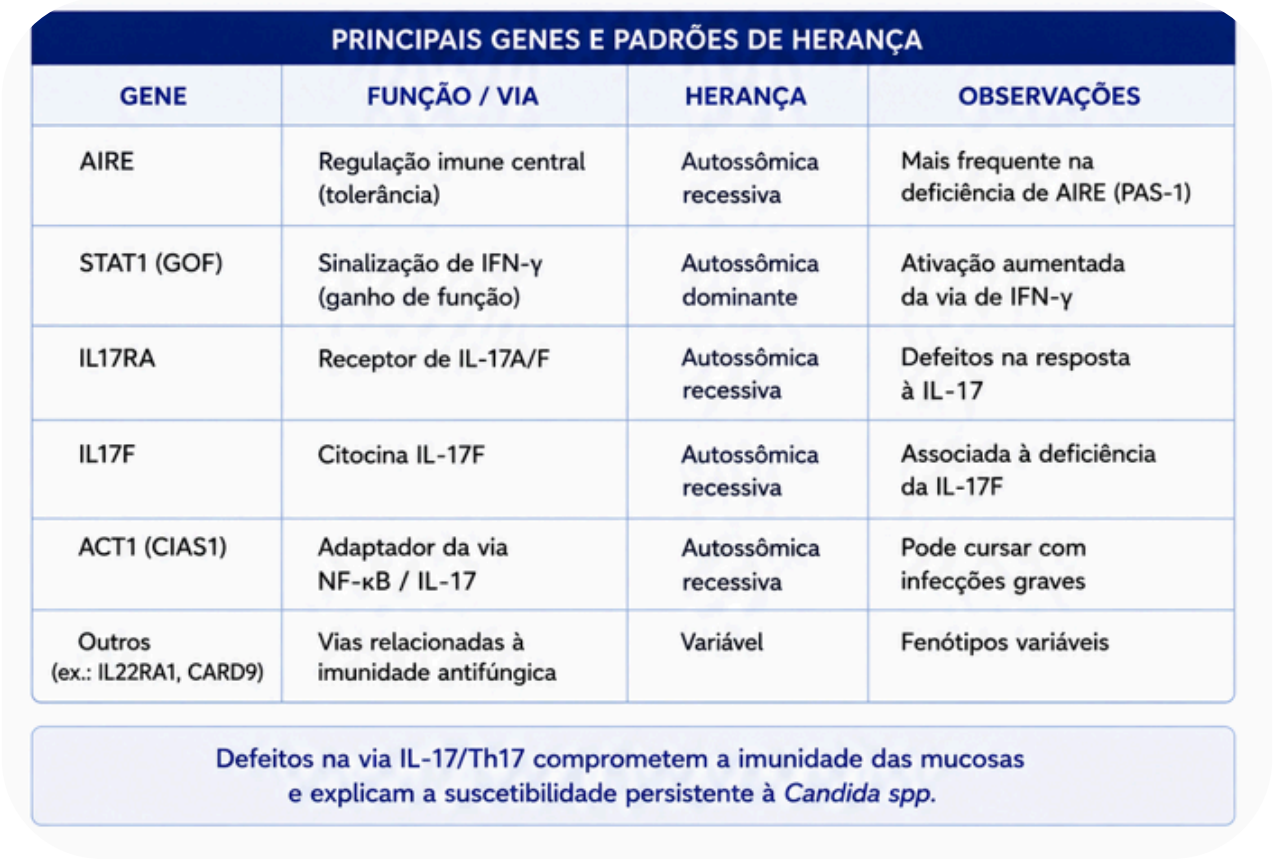


Figura 13. Fisiopatologia da candidíase mucocutânea crônica

Descrição

A candidíase mucocutânea crônica corresponde a um grupo heterogêneo de imunodeficiências primárias caracterizadas por infecções persistentes ou recorrentes por Candida spp., envolvendo pele, unhas e mucosas. Na maioria dos pacientes, o defeito imunológico decorre de alterações na via IL-17/Th17, essencial para a imunidade das superfícies mucosas contra fungos.
Diversos defeitos genéticos podem determinar esse fenótipo, incluindo variantes em AIRE, STAT1, IL17RA, IL17F, ACT1 (TRAF3IP2) e outros genes relacionados à resposta imune antifúngica.



Figura 14. Caso clínico da paciente de 7 anos com candidíase mucocutânea crônica

Caso Clínico

Paciente AN, 7 anos, apresentando candidíase mucocutânea recorrente por Candida albicans, acometimento de todas as unhas, infecção disseminada por Microsporum gypseum, abscesso amigdaliano, pneumonia bacteriana, meningite por Cryptococcus neoformans e otite crônica por Demodex folliculorum. A investigação demonstrou IgG, IgA e IgM normais, discreta redução de CD3 e CD4, IL-17 extremamente baixa e variante STAT1 p.Gly384Val confirmada por sequenciamento de Sanger.

Mutação de ganho de função (GOF)

Uma mutação de ganho de função (Gain of Function – GOF) não reduz a atividade da proteína produzida pelo gene. Ao contrário, faz com que essa proteína permaneça hiperativada ou apresente atividade aumentada. Na candidíase mucocutânea crônica associada ao STAT1, essa hiperativação interfere na diferenciação dos linfócitos Th17, reduzindo a produção das citocinas IL-17 e IL-22, fundamentais para a defesa das mucosas contra fungos.

No caso apresentado neste Atlas foi identificada a variante rara STAT1 p.Gly384Val, ainda não descrita em bancos públicos. Entretanto, a elevada pontuação CADD = 32, a existência de variantes GOF previamente descritas no mesmo resíduo (p.Gly384Asp e p.Gly384Cys), a confirmação por sequenciamento de Sanger e a concentração extremamente baixa de IL-17 reforçam fortemente a hipótese de um mecanismo de ganho de função.

Tratamento

O tratamento baseia-se em antifúngicos sistêmicos, controle das infecções bacterianas associadas, acompanhamento imunológico prolongado e, em casos selecionados de mutações GOF em STAT1, consideração de terapias direcionadas, como inibidores de JAK, em centros especializados.

Pérola Clínica

A associação entre candidíase mucocutânea recorrente desde a infância, infecções fúngicas incomuns e concentração muito baixa de IL-17 deve motivar investigação da via Th17, especialmente para variantes de ganho de função no gene STAT1.

Capítulo 13 – Defeitos da Fagocitose

Os defeitos da fagocitose constituem um grupo de imunodeficiências primárias decorrentes de alterações quantitativas ou funcionais dos fagócitos, principalmente neutrófilos e macrófagos, células fundamentais da imunidade inata. Esses leucócitos são responsáveis pelo reconhecimento, fagocitose e destruição de microrganismos, constituindo uma das primeiras linhas de defesa contra bactérias e fungos.

O processo de fagocitose envolve várias etapas sucessivas: quimiotaxia, adesão ao endotélio vascular, migração para o foco infeccioso, reconhecimento e ingestão do microrganismo, formação do fagossomo, fusão com os lisossomos e destruição intracelular por mecanismos dependentes e independentes de oxigênio. Defeitos em qualquer uma dessas etapas pode resultar em infecções recorrentes ou graves.

Os pacientes com defeitos da fagocitose apresentam maior susceptibilidade a infecções bacterianas e fúngicas, especialmente por microrganismos catalase-positivos, além de abscessos profundos, linfadenites, osteomielites, pneumonias recorrentes e formação de granulomas. Algumas doenças também cursam com atraso na cicatrização, dificuldade de migração dos leucócitos para os tecidos ou alterações dos grânulos intracelulares.

As principais imunodeficiências deste grupo incluem a Doença Granulomatosa Crônica (DGC), a Deficiência de Adesão Leucocitária (LAD), a Síndrome de Chediak–Higashi e a Deficiência de Mieloperoxidase, entre outras formas mais raras. Embora compartilhem predisposição às infecções, cada uma apresenta mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas e métodos diagnósticos próprios.

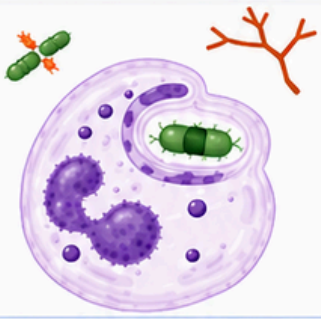
Neste capítulo serão abordados os principais defeitos da fagocitose, enfatizando seus mecanismos fisiopatológicos, características clínicas, exames laboratoriais e opções terapêuticas, ilustrados por casos clínicos acompanhados na Clínica Jobim e no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A Doença Granulomatosa Crônica representa o protótipo dos defeitos da fagocitose e constitui a imunodeficiência dos fagócitos mais frequentemente reconhecida na prática clínica. Por essa razão, será apresentada inicialmente neste capítulo.

FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA GRANULOMATOSA CRÔNICA (CGD)

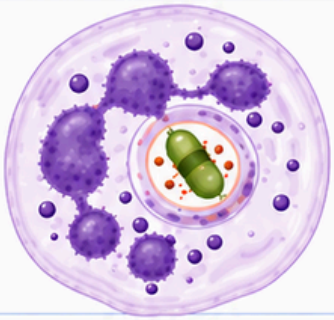
Defeito da explosão respiratória por alteração da NADPH oxidase

1 Reconhecimento e fagocitose



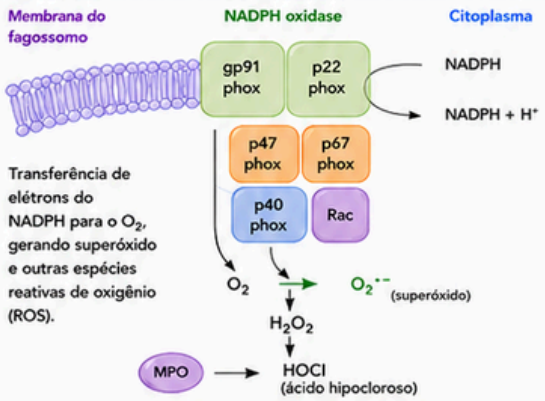
Fagócito (neutrófilo ou macrófago) reconhece e internaliza o microrganismo, formando o fagossomo.

2 Fusão com grânulos e formação do fagolisossomo



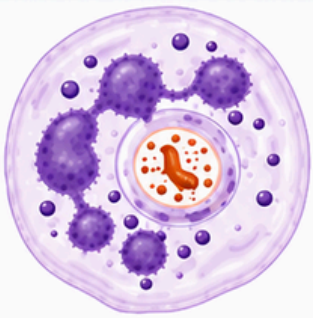
O fagossomo se funde com grânulos azurófilos e lisossomos, formando o fagolisossomo.

3 Explosão respiratória (NADPH oxidase funcional)



A produção de ROS ($O_2^{\bullet-}$, H_2O_2, HOCl) juntamente com enzimas lisossômicas promovem a destruição do microrganismo fagocitado.

4 Morte do microrganismo



As ROS ($O_2^{\bullet-}$, H_2O_2, HOCl) juntamente com enzimas lisossômicas promovem a destruição do microrganismo.

DEFICIÊNCIA DA NADPH OXIDASE (CGD)



CONSEQUÊNCIAS DA DEFICIÊNCIA DE ROS



Fagócitos não conseguem eliminar microrganismos catalase-positivos e alguns fungos.



- Sobrevivência e replicação intracelular de bactérias e fungos.



Formação de granulomas inflamatórios crônicos (pele, pulmões, linfonodos, fígado, ossos).



- Infecções recorrentes, abscessos profundos e inflamação granulomatosa.

PONTO-CHAVE: A deficiência da NADPH oxidase impede a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), comprometendo a destruição de microrganismos e levando a infecções recorrentes e inflamação granulomatosa crônica.

Figura 1. Fisiopatologia da Doença Granulomatosa Crônica. *Esquema ilustrando a fisiopatologia da Doença Granulomatosa Crônica (DGC), destacando o papel do complexo NADPH oxidase na geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) durante a explosão respiratória (oxidative burst) dos fagócitos.*

Descrição

A Doença Granulomatosa Crônica (DGC) é uma imunodeficiência primária dos fagócitos causada por mutações nos genes que codificam as subunidades do complexo NADPH oxidase. Essa enzima é responsável pela produção de espécies reativas de oxigênio durante a explosão respiratória, mecanismo essencial para a destruição intracelular de bactérias e fungos.
Na ausência da atividade da NADPH oxidase, os fagócitos conseguem ingerir os microrganismos, porém são incapazes de eliminá-los eficientemente, favorecendo infecções recorrentes e formação de granulomas.
O diagnóstico funcional baseia-se principalmente no teste da dihidrorodamina (DHR), complementado pelo teste do Nitroblue Tetrazolium (NBT).

Pérola Clínica

Toda criança com abscessos profundos recorrentes, pneumonias de repetição, osteomielites ou infecções por bactérias e fungos catalase-positivos deve ser investigada para Doença Granulomatosa Crônica.

CASO CLÍNICO



Cicatrizes na região malar



Sequelas de osteomielite em membros inferiores

R. S., 6 anos e 10 meses, masculino.

História de infecções bacterianas de repetição desde o primeiro ano de vida, especialmente abscessos cutâneos e osteomielite.

Evoluiu com cicatrizes na região malar e em membros inferiores.

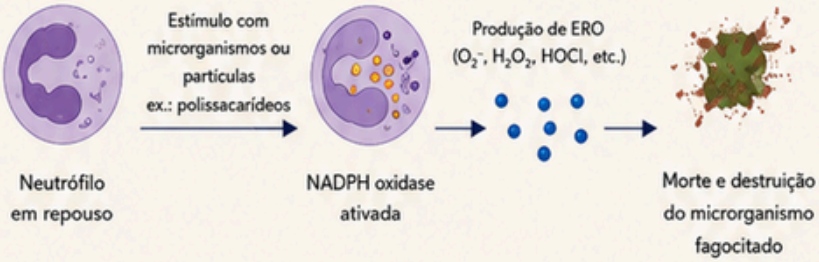
SINAIS CLÍNICOS

- Infecções profundas recorrentes (pulmonares, hepáticas, osteomielite)
- Cicatrizes residuais de lesões cutâneas
- Osteomielite com sequelas em membros inferiores

DOENÇA GRANULOMATOSA CRÔNICA (DGC)

Imunodeficiência primária causada por defeito da NADPH oxidase dos fagócitos.

Há incapacidade de produzir espécies reativas de oxigênio (ERO) após estímulo, levando à falha na destruição de bactérias e fungos catalase positivos.



NA DGC

→ A NADPH oxidase está ausente ou defeituosa
→ não há produção adequada de ERO
→ falha na destruição dos microrganismos
→ infecções graves e recorrentes

IMPORTANTE

O teste do NBT (histórico) demonstra de forma simples o defeito funcional dos fagócitos na DGC. Atualmente, o teste da dihidrorodamina por citometria de fluxo é o método mais sensível para o diagnóstico.

Figura 2. Doença granulomatosa crônica

Caso clínico

Paciente masculino com início das manifestações no primeiro ano de vida, apresentando pneumonias recorrentes, linfadenites, abscessos profundos, osteomielite do osso malar e dos membros inferiores, evoluindo com linfedema crônico, múltiplas cicatrizes e alteração da marcha. Os testes DHR e NBT confirmaram deficiência funcional da NADPH oxidase.

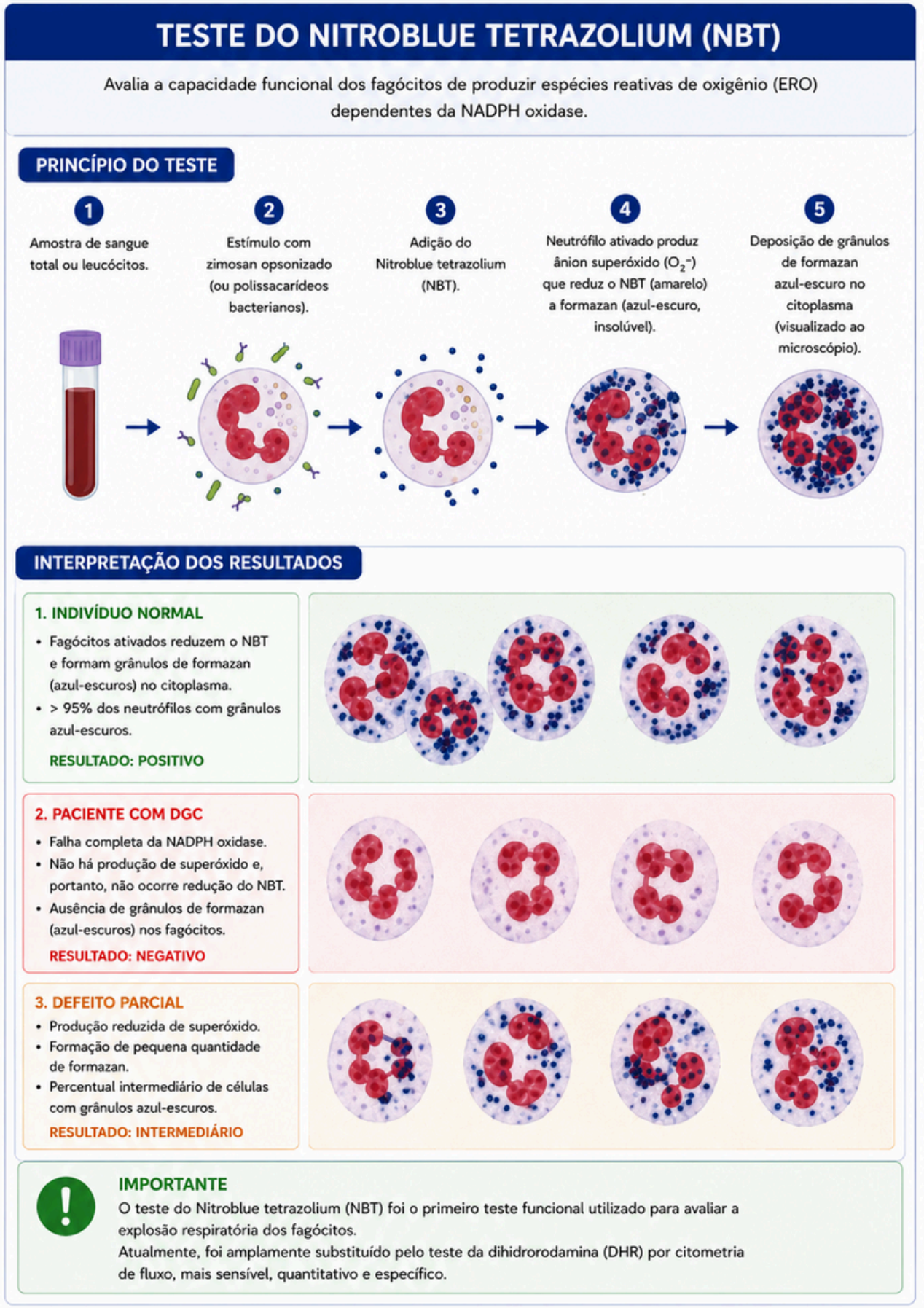


Figura 3. Teste do NBT

TESTE DA DIHIDRORODAMINA (DHR)
POR CITOMETRIA DE FLUXO
Diagnóstico da Doença Granulomatosa Crônica (DGC)

A DGC é causada por defeitos no complexo NADPH oxidase dos fagócitos, impedindo a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) durante o burst oxidativo. **O teste da dihidrorodamina avalia a produção de oxidantes intracelulares após estimulação.**

1. PRINCÍPIO DO TESTE – PASSO A PASSO

1. Coleta de sangue com EDTA



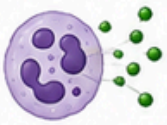
Sangue periférico do paciente.

2. Incubação com DHR 123



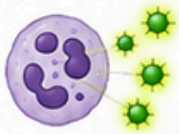
Células incubadas com dihidrorodamina 123 (DHR 123), não fluorescente.

3. Estimulação dos fagócitos



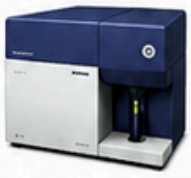
Estímulos que ativam o complexo NADPH oxidase:
- PMA (fMLP opcional)
- partículas opsonizadas (ex.: zymosan)

4. Produção de oxidantes e oxidação da DHR



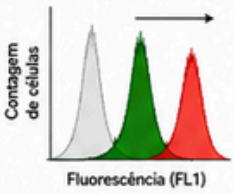
Nos fagócitos normais, os oxidantes produzidos oxidam a DHR 123 em rodamina 123, altamente fluorescente.

5. Análise por citometria de fluxo



As células são adquiridas no citômetro e a fluorescência da rodamina 123 é medida no canal FL1 (530/30 nm).

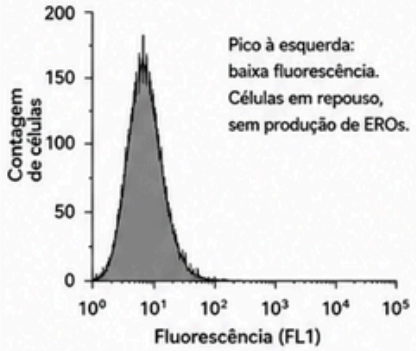
6. Interpretação



O aumento da fluorescência reflete a capacidade de produção de EROs pelos fagócitos.

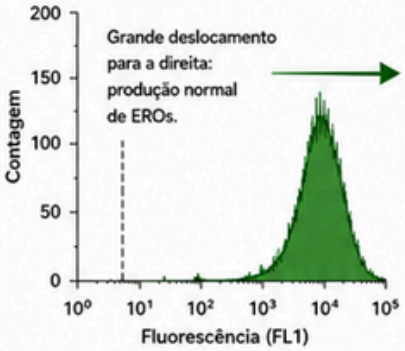
2. INTERPRETAÇÃO DOS HISTOGRAMAS – NEUTRÓFILOS (CD16+)

A. NÃO ESTIMULADO (controle basal)



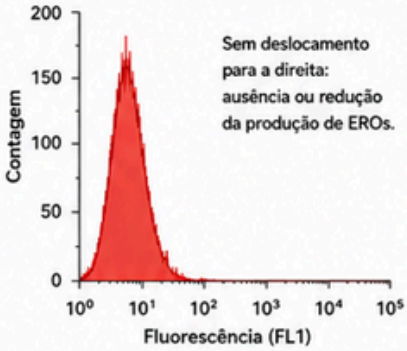
DHR 123 não oxidada
→ rodamina não formada
→ fluorescência baixa.

B. ESTIMULADO COM PMA (controle normal)



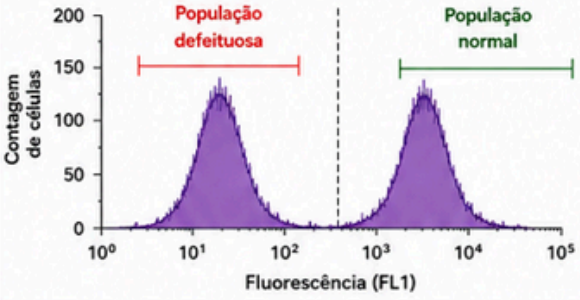
DHR 123 oxidada
→ rodamina formada
→ fluorescência elevada.

C. ESTIMULADO COM PMA (paciente com DGC)



DHR 123 não oxidada
(devido ao defeito da NADPH oxidase)
→ fluorescência permanece baixa.

D. PORTADORA DE DGC LIGADA AO X (EXEMPLO)



Devido à inativação aleatória do cromossomo X, a portadora apresenta duas populações de neutrófilos: uma com burst oxidativo normal e outra defeituosa.

Resultado típico na portadora: duas populações com fluorescências distintas (bimodal).



População com DGC: pouca ou nenhuma produção de EROs (baixa fluorescência).



População normal: produção normal de EROs (alta fluorescência).

CONCEITO ESSENCIAL

O teste da dihidrorodamina (DHR) por citometria de fluxo avalia a capacidade dos fagócitos de produzir oxidantes após estímulo. Neutrófilos normais apresentam grande aumento de fluorescência da rodamina. Na DGC, esse aumento está ausente ou reduzido.

TESTE DE ESCOLHA PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA GRANULOMATOSA CRÔNICA.

Figura 4. O teste da dihidrorodamina (DHR) avalia a capacidade dos neutrófilos de produzir espécies reativas de oxigênio durante o burst oxidativo. Após estimulação, neutrófilos normais oxidam a DHR em rodamina fluorescente, produzindo intenso aumento da fluorescência detectada por citometria de fluxo. Na Doença Granulomatosa Crônica (DGC), defeitos do complexo NADPH oxidase determinam ausência ou redução desse aumento de fluorescência.

Tratamento

O tratamento inclui profilaxia antimicrobiana, tratamento precoce das infecções, interferon-gama em casos selecionados e transplante de células-tronco hematopoéticas como terapia potencialmente curativa.

13.2 Deficiência de Adesão Leucocitária (LAD-1)

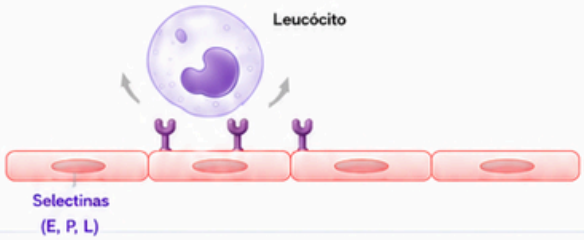
Descrição

A LAD-1 é uma imunodeficiência primária autossômica recessiva causada por variantes no gene ITGB2 que codifica CD18 (subunidade β2 das integrinas leucocitárias). A deficiência de CD18 compromete os complexos LFA-1, Mac-1 e CD11c/CD18, impedindo a extravasão dos leucócitos.
Os pacientes apresentam infecções bacterianas recorrentes, leucocitose, atraso da queda do coto umbilical e cicatrização deficiente. O diagnóstico é realizado por citometria de fluxo demonstrando redução ou ausência da expressão de CD18 e CD11.

FISIOPATOLOGIA DA DEFICIÊNCIA DE ADESÃO LEUCOCITÁRIA TIPO 1 (LAD-1)

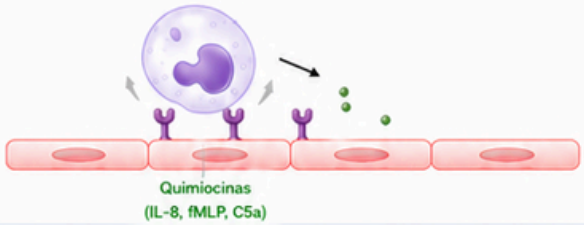
A LAD-1 é causada por mutações no gene *ITGB2*, que codifica a subunidade β2 (CD18) das integrinas.
A ausência ou expressão muito reduzida de CD11/CD18 na superfície dos leucócitos impede a adesão firme ao endotélio e a migração para os tecidos.

1 ROLAMENTO
(selectinas)



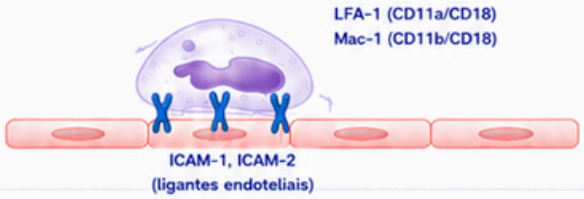
As selectinas endoteliais (E, P, L) interagem com seus ligantes nos leucócitos, promovendo o rolamento inicial do leucócito sobre o endotélio.

2 ATIVAÇÃO
(quimiocinas)



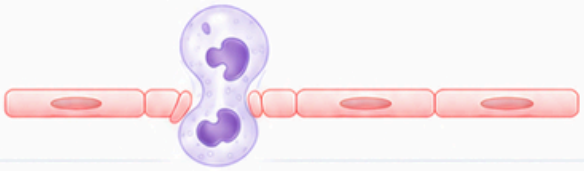
Quimiocinas apresentadas no endotélio se ligam a receptores nos leucócitos, ativando as integrinas (aumento da afinidade) e preparando o leucócito para adesão firme.

3 ADESÃO FIRME
(integrinas)



As integrinas β2 (LFA-1 e Mac-1) no leucócito ligam-se firmemente aos seus ligantes (ICAM-1 e ICAM-2) no endotélio, estabilizando a adesão.

4 DIAPEDESE
(migração transendotelial)



O leucócito atravessa entre as células endoteliais, mediado por interações entre integrinas e moléculas de adesão na junção intercelular.

5 MIGRAÇÃO
(quimiotaxia)



No tecido, o leucócito migra em direção ao gradiente de quimiocinas e sinais inflamatórios no foco da infecção.

6 FAGOCITOSE E MORTE MICROBIANA
(explosão respiratória)



O leucócito fagocita os microrganismos e os destrói por mecanismos intracelulares, incluindo a explosão respiratória.
NA LAD-1: esta etapa ocorre normalmente.

NA LAD-1 (DEFICIÊNCIA DE CD18)



Consequência final: acúmulo de leucócitos no sangue (leucocitose) e incapacidade de chegar ao foco infeccioso, levando a infecções bacterianas graves e recorrentes, especialmente sem pus.

PONTOS-CHAVE

- As integrinas β2 (CD11/CD18) são essenciais para a adesão firme e migração dos leucócitos.
- Na LAD-1, a ausência ou expressão muito reduzida de CD18 impede a adesão firme ao endotélio e a migração para os tecidos.
- O leucócito rola e é ativado, mas não consegue aderir firmemente e atravessar o endotélio.
- Isso resulta em falha na migração para os tecidos e infecções graves e recorrentes.

Obs.: A LAD tipo 2 (deficiência de fucosilação do ligante das selectinas) cursa com defeito no rolamento inicial e apresenta quadro clínico geralmente mais brando que a LAD-1.

Figura 5. Fisiopatologia da Deficiência de Adesão Leucocitária (LAD-1). Esquema ilustrando a fisiopatologia da LAD-1, destacando o papel das integrinas β2 (CD11/CD18) na adesão firme dos leucócitos ao endotélio, diapedese e migração para os tecidos. Mutações no gene ITGB2 reduzem a expressão de CD18 e impedem a migração leucocitária.

LAD-1 (DEFICIÊNCIA DE ADESÃO LEUCOCITÁRIA TIPO 1)

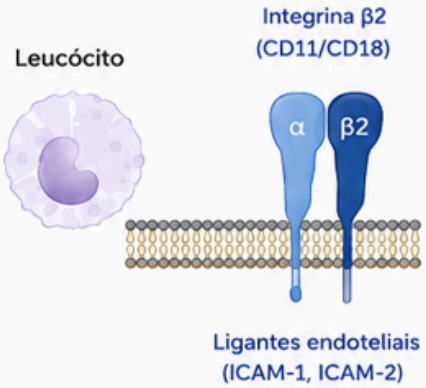
GENÉTICA, PAPEL DAS INTEGRINAS, CONSEQUÊNCIAS E DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

1. GENÉTICA E EPIDEMIOLOGIA



- Gene: *ITGB2* (CD18)
- Localização: 21q22.3
- Herança: autossômica recessiva
- Incidência: ~1/1.000.000 nascimentos
- Expressão reduzida ou ausente de CD11/CD18 (integrinas β2) em leucócitos (neutrófilos, monócitos, linfócitos e eosinófilos).

2. PAPEL DAS INTEGRINAS β2



A integrina β2 (CD11/CD18) é essencial para a adesão firme dos leucócitos e sua migração para os focos inflamatórios.

3. CONSEQUÊNCIAS DA DEFICIÊNCIA

Ausência/expressão muito reduzida de CD11/CD18

↓

Falha de adesão firme ao endotélio

↓

Falha de diapedese e quimiotaxia

↓

Acúmulo de leucócitos no sangue (leucocitose)

↓

Infecções recorrentes e graves

4. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

1. Hemograma	2. Citometria de fluxo	3. Testes funcionais	4. Teste genético
• Leucocitose importante (predomínio de neutrófilos) • Ausência de outras causas de leucocitose	Expressão ausente ou muito reduzida de CD11/CD18 (CD11a, CD11b, CD11c, CD11d, CD18) em todos os leucócitos (marcador essencial para o diagnóstico)	• Teste de quimiotaxia: ausente ou acentuadamente reduzida • Teste de migração através de filtros (Boyden): alterado	Identificação de mutações patogênicas no gene *ITGB2* (confirmação diagnóstica)

Na LAD-1, o defeito primário está na incapacidade dos leucócitos de aderir firmemente ao endotélio e migrar para os tecidos.

Isso leva à leucocitose intensa e infecções graves e recorrentes, que podem ser revertidas com o transplante de células-tronco hematopoéticas.

Figura 6. Genética da Deficiência de Adesão Leucocitária (LAD-1).

Caso clínico

Paciente com leucocitose de 43.000/µL, infecções graves recorrentes e expressão reduzida de CD11c. Submetido a transplante de sangue de cordão umbilical em 17/12/2007, com recuperação da expressão de CD11c e melhora clínica (curado).

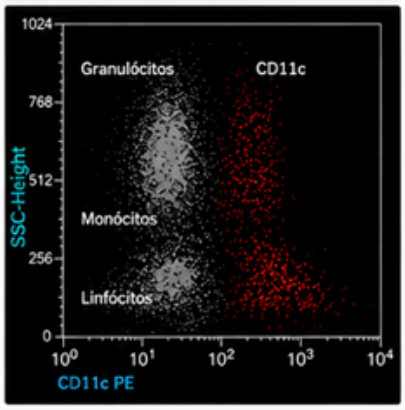
CASO CLÍNICO DE DEFICIÊNCIA DE ADESÃO LEUCOCITÁRIA (LAD-1)

A PACIENTE ANTES DO TRANSPLANTE (LACTENTE)



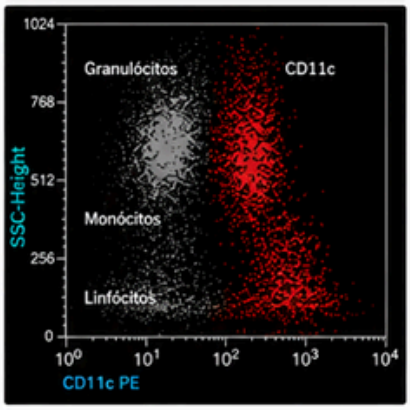
Infecções graves recorrentes desde os primeiros meses de vida e leucocitose importante.

B CITOMETRIA DE FLUXO – CD11c ANTES DO TRANSPLANTE



CD11c nos granulócitos: 2,7%
Expressão muito reduzida de CD11c (integrina α_X) compatível com LAD-1.

C CITOMETRIA DE FLUXO – CD11c APÓS O TRANSPLANTE



CD11c nos granulócitos: 16,76%
Recuperação da expressão de CD11c após transplante.

D DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Leucócitos	43.000 /µL (predominio de neutrófilos)
CD34	0,80%
CD11c (granulócitos)	2,7% (pré-transplante)
Diagnóstico	**Deficiência de Adesão Leucocitária tipo 1 (LAD-1)**

Quadro clínico

- Infecções bacterianas graves e recorrentes desde o período neonatal
- Onfalite tardia e queda tardia do coto umbilical
- Pneumonias, abscessos profundos (pele, fígado, rins)
- Linfadenites, gengivites, periodontites
- Leucocitose persistente (20.000 – 100.000/µL)
- Retardo de crescimento

Padrão compatível com LAD-1: deficiência quantitativa/grave de integrinas β2 (CD11a/CD18, CD11b/CD18, CD11c/CD18) levando à falha de adesão e migração dos leucócitos aos tecidos.

E TRANSPLANTE DE SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL

Data do transplante	17/12/2007
Fonte	Sangue de cordão umbilical
Dose infundida	3,45 x 10^6 células CD34+ / kg
Tipagem HLA do doador (cordão)	HLA-A2, 11; B35,57; C4,7; DR1103; DQ7
Tipagem HLA do receptor (Eduardo)	HLA-A2, 32; B35,57; C4,7; DR1101, 1103; DQ7

- **Pega autóloga:** (recuperação inicial com células do próprio paciente) — D+16 ↓
- **Manutenção de ciclosporina até** com retirada progressiva — 06/02/2008 ↓
- **Pega heteróloga confirmada por STR** (reconstituição definitiva com células do doador) — 08/05/2008 ↓

Evolução: resolução das infecções graves e normalização progressiva da contagem de leucócitos após pega heteróloga.

Figura 7. Caso clínico de Deficiência de Adesão Leucocitária (LAD-1).



Figura 8. Evolução pós-transplante e quimerismo misto demonstrado por análise de DNA (STRs).

Pérola Clínica

Leucocitose persistente associada a infecções graves e atraso da queda do coto umbilical deve levantar a suspeita de LAD-1.

Capítulo 14 - Defeitos da Imunidade Inata e da Resposta ao Interferon

Introdução

A imunidade inata representa a primeira linha de defesa do organismo contra microrganismos, atuando de forma rápida e inespecífica por meio de barreiras físicas, fagócitos, células dendríticas, células natural killer (NK), proteínas do complemento e receptores de reconhecimento de padrões moleculares (PRRs). Esses receptores identificam estruturas conservadas de bactérias, fungos, vírus e parasitas, desencadeando a produção de citocinas inflamatórias e interferons, fundamentais para a contenção inicial das infecções.

Os defeitos da imunidade inata compreendem um grupo heterogêneo de imunodeficiências primárias causadas por alterações em moléculas envolvidas no reconhecimento de patógenos, na sinalização intracelular e na produção ou resposta aos interferons. Diferentemente das imunodeficiências adaptativas, esses pacientes podem apresentar susceptibilidade seletiva a determinados agentes infecciosos, como micobactérias, vírus, fungos ou bactérias encapsuladas.

Nas últimas décadas, o conhecimento dos mecanismos moleculares da imunidade inata expandiu-se significativamente, permitindo a identificação de novas doenças monogênicas relacionadas às vias dos receptores Toll-like (TLRs), do eixo IL-12/IFN-γ, dos interferons tipo I e de fatores de transcrição essenciais para a hematopoiese e o desenvolvimento do sistema imunológico. Neste capítulo serão apresentados alguns dos principais defeitos da imunidade inata, enfatizando seus mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas, exames laboratoriais e opções terapêuticas, ilustrados por casos acompanhados na Clínica Jobim e no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

14.1 Deficiência de GATA2 – Síndromes MonoMAC e Emberger

DEFICIÊNCIA DE GATA2 – SÍNDROMES MonoMAC E EMBERGER

Mutações no gene ***GATA2*** (cromossomo 3q21.3) levam à deficiência de um fator de transcrição essencial para a hematopoiese, linfangiogênese e desenvolvimento imunológico, resultando nas Síndromes **MonoMAC** e **Emberger.**

1. GATA2: fator de transcrição essencial

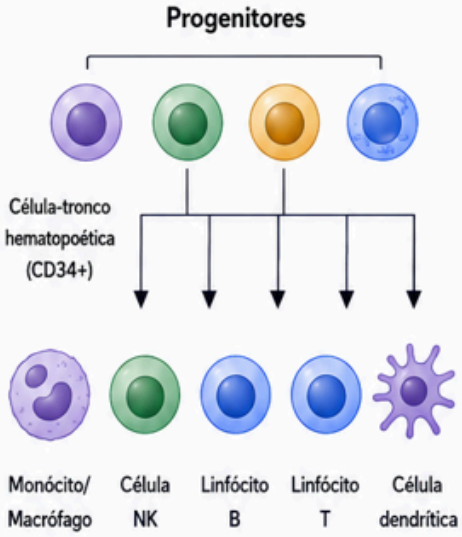


GATA2 contém dois domínios zinc finger (ZF) necessários para ligação ao DNA e regulação gênica.

Funções principais

- Manutenção de células-tronco hematopoéticas
- Desenvolvimento e manutenção de células NK, linfócitos B e DCs
- Linfangiogênese e desenvolvimento do sistema linfático
- Regulação da resposta imune inata e adaptativa

2. Hematopoiese normal dependente de GATA2



Linfangiogênese



Formação e manutenção dos vasos linfáticos

3. Deficiência de GATA2 (perda de função)

Mutações em GATA2



Redução ou ausência da atividade de GATA2

Consequências na hematopoiese

- ↓ Células-tronco hematopoéticas
- ↓ Monócitos
- ↓ Células NK
- ↓ Linfócitos B (± T)
- ↓ Alterações na função de DCs e macrófagos

Alterações na linfangiogênese

- ↓ Desenvolvimento e função dos vasos linfáticos

Figura 1. Fisiopatologia da deficiência de GATA2. Esquema ilustrando o papel do fator de transcrição GATA2 na hematopoiese, linfangiogênese e desenvolvimento do sistema imunológico.

Descrição

A deficiência de GATA2 é uma imunodeficiência primária autossômica dominante causada por variantes patogênicas no gene GATA2. Os pacientes apresentam monocitopenia, redução de células NK e linfócitos B, predisposição a infecções oportunistas e risco aumentado de mielodisplasia e leucemia mieloide aguda.
Os fenótipos mais conhecidos são as síndromes MonoMAC e Emberger. O diagnóstico é confirmado pelo sequenciamento do gene GATA2.



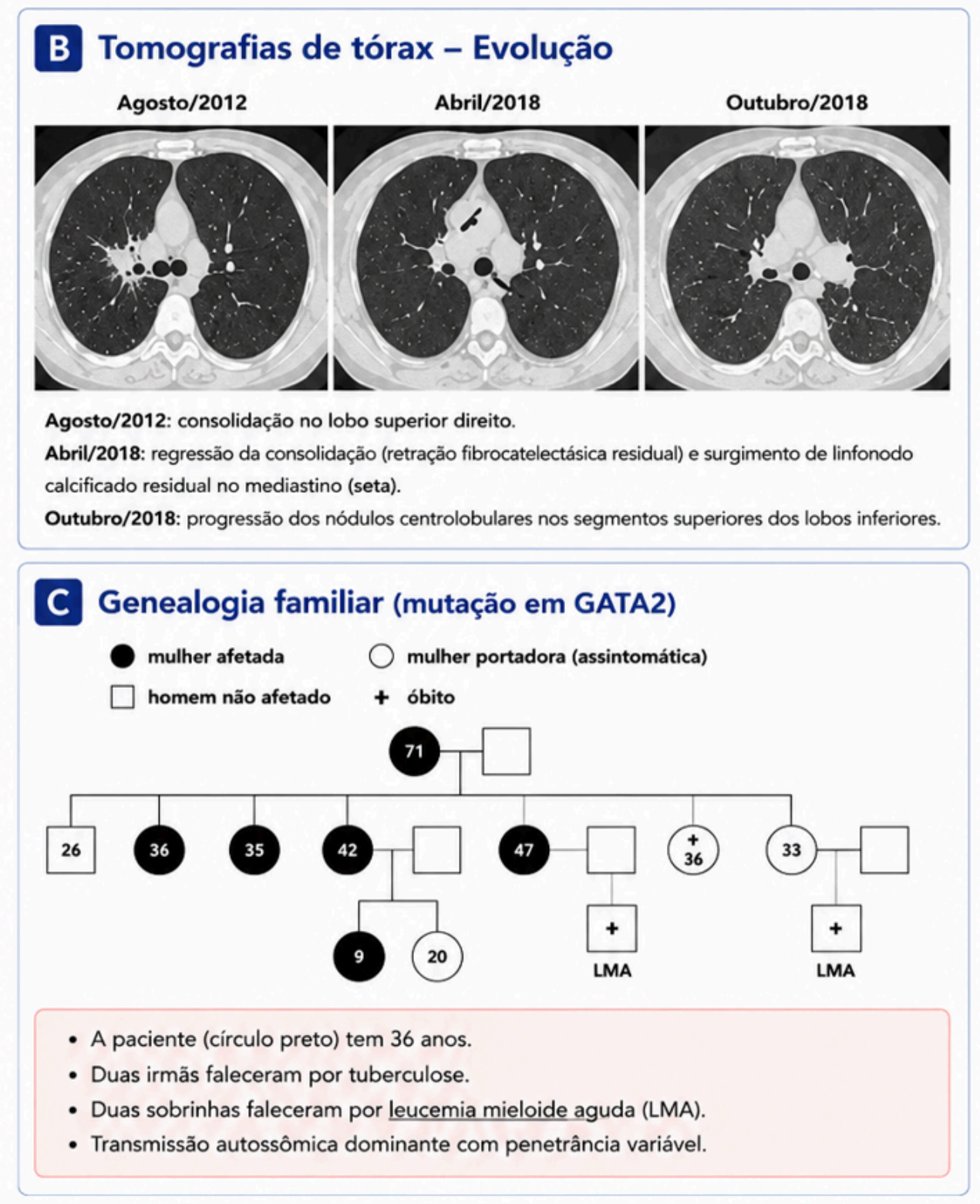


Figura 2. Caso clínico de deficiência de GATA2.

A Dados laboratoriais e imunológicos (principais achados)

Hemograma	Citopenias variáveis (anemia, neutropenia) Monocitopenia importante e persistente
Monócitos	Muito reduzidos
Linfócitos B	Reduzidos
Células NK	Reduzidas
Imunoglobulinas	Normais ou discretamente reduzidas
Provas funcionais	Função de macrófagos/DCs comprometida
Pesquisa de micobactérias	*M. avium complex* positivo
Sorologias virais	HPV, EBV, CMV positivas em diferentes momentos

B Diagnóstico molecular



Estudo genético: mutação patogênica no gene GATA2 (cromossomo 3q21.3) confirmada por sequenciamento.

Critérios que sustentaram o diagnóstico

- Monocitopenia acentuada
- Susccetibilidade a micobactérias não tuberculosas
- Infecções virais e fúngicas recorrentes
- Linfedema primário (síndrome de Emberger)
- História familiar compatível (padrão AD)
- Complicações hematológicas (citopenias)
- Confirmação genética (GATA2)

C Manifestações clínicas e complicações

Infecções

- Micobactériose disseminada (MAC)
- Infecções fúngicas (*Histoplasma, Cryptococcus, Aspergillus, Candida*)
- Infecções virais (HPV, EBV, CMV, VZV)
- Verrugas extensas e recorrentes

Complicações hematológicas

- Mielodisplasia (citopenias)
- Leucemia mieloide aguda
- Anemia aplástica (menos comum)

Outras manifestações

- Linfedema de extremidades (mãos/pés) – Síndrome de Emberger
- Displasia/hipoplasia de vasos linfáticos
- Derrames pleurais/ascite (menos comuns)
- Paniculite, nódulos cutâneos
- Proteinose alveolar
- Alterações autoimunes (ocasional)
- Surdez (descrita em alguns pacientes)



Síndromes associadas à deficiência de GATA2

Síndrome MonoMAC (Monocytopenia and Mycobacterium avium Complex Infection)

Síndrome de Emberger (Linfedema primário)

Tratamento e acompanhamento

Tratamento das infecções conforme o agente etiológico; imunoglobulina quando indicada; manejo de citopenias e complicações.

Transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico é a única terapia curativa para formas graves ou com complicações hematológicas.

Figura 3. Resultados laboratoriais e genéticos

Caso Clínico

Paciente com deficiência de GATA2 apresentando infecções oportunistas recorrentes, linfedema primário, monocitopenia persistente e confirmação molecular, compatível com as síndromes MonoMAC e Emberger.

Tratamento

O tratamento inclui prevenção e tratamento precoce das infecções, acompanhamento hematológico e transplante de células-tronco hematopoéticas nos casos indicados.

Pérola Clínica

Monocitopenia persistente associada a infecções oportunistas e linfedema deve motivar investigação para deficiência de GATA2.

14.2 Susceptibilidade Mendeliana às Micobactérias (MSMD)

Defeitos do Eixo IL-12/IFN-γ

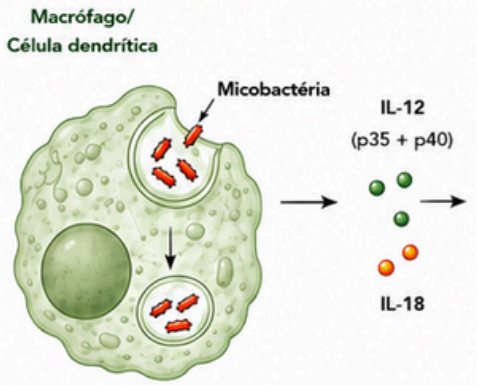
Descrição

A Susceptibilidade Mendeliana às Micobactérias (MSMD) compreende um grupo de imunodeficiências primárias monogênicas causadas por defeitos da imunidade inata que comprometem a resposta contra micobactérias e outros microrganismos intracelulares. Os pacientes apresentam susceptibilidade à BCG, micobactérias ambientais, Mycobacterium tuberculosis e Salmonella spp. O eixo IL-12/IFN-γ é fundamental para a ativação dos macrófagos.

FISIOPATOLOGIA DOS DEFEITOS DO EIXO IL-12/IFN-γ

(SUSCEPTIBILIDADE MENDELIANA ÀS MICOBACTÉRIAS – MSMD)

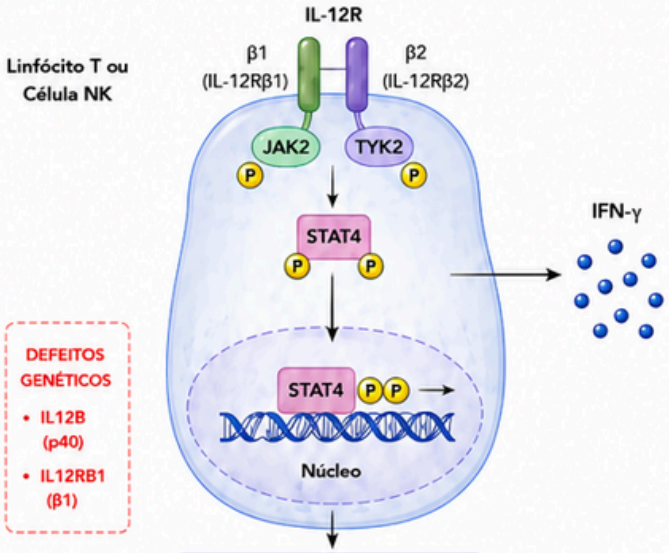
1 Fagocitose da micobactéria



Produção de citocinas e mediadores

- IL-12 (p35/p40)
- IL-18
- TNF
- Outras citocinas inflamatórias

2 IL-12 liga-se ao receptor em linfócito T e célula NK



DEFEITOS GENÉTICOS

- IL12B (p40)
- IL12RB1 (β1)

Transcrição do gene do IFN-γ e outras citocinas

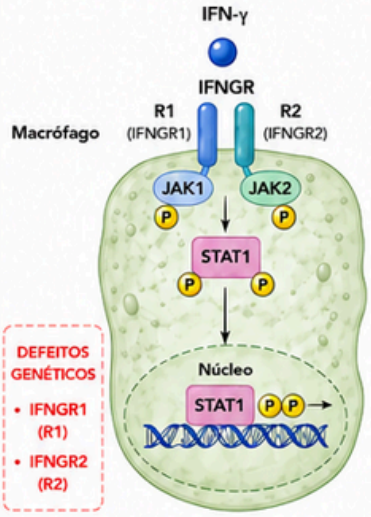
3 Produção e secreção de IFN-γ



DEFEITOS GENÉTICOS

- IFNGR1 (R1)
- IFNGR2 (R2)

4 IFN-γ liga-se ao receptor no macrófago



DEFEITOS GENÉTICOS

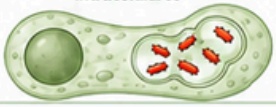
- IFNGR1 (R1)
- IFNGR2 (R2)

5 Ativação do macrófago e ação microbicida

Ações do IFN-γ no macrófago (via JAK1/JAK2–STAT1)

- Aumento da expressão de MHC classe II
- Aumento do processamento e apresentação de antígeno
- Produção de espécies reativas de oxigénio (ROS)
- Produção de óxido nítrico (NO)
- Produção de citocinas (TNF, IL-1, IL-6)
- Indução da autofagia
- Ativação de enzimas microbicidas

Destruição ou restrição do crescimento de micobactérias e outros microrganismos intracelulares





Micobactérias não tuberculosas (atípicas)



Mycobacterium tuberculosis (BCG)

Consequência dos defeitos genéticos no eixo IL-12/IFN-γ

Defeitos em *IL12B*, *IL12RB1*, *IFNGR1* ou *IFNGR2* comprometem a ativação do macrófago e a imunidade celular, levando a infecções recorrentes e graves por micobactérias ambientais, BCG e, frequentemente, por *Salmonella* spp. e outros microrganismos intracelulares.



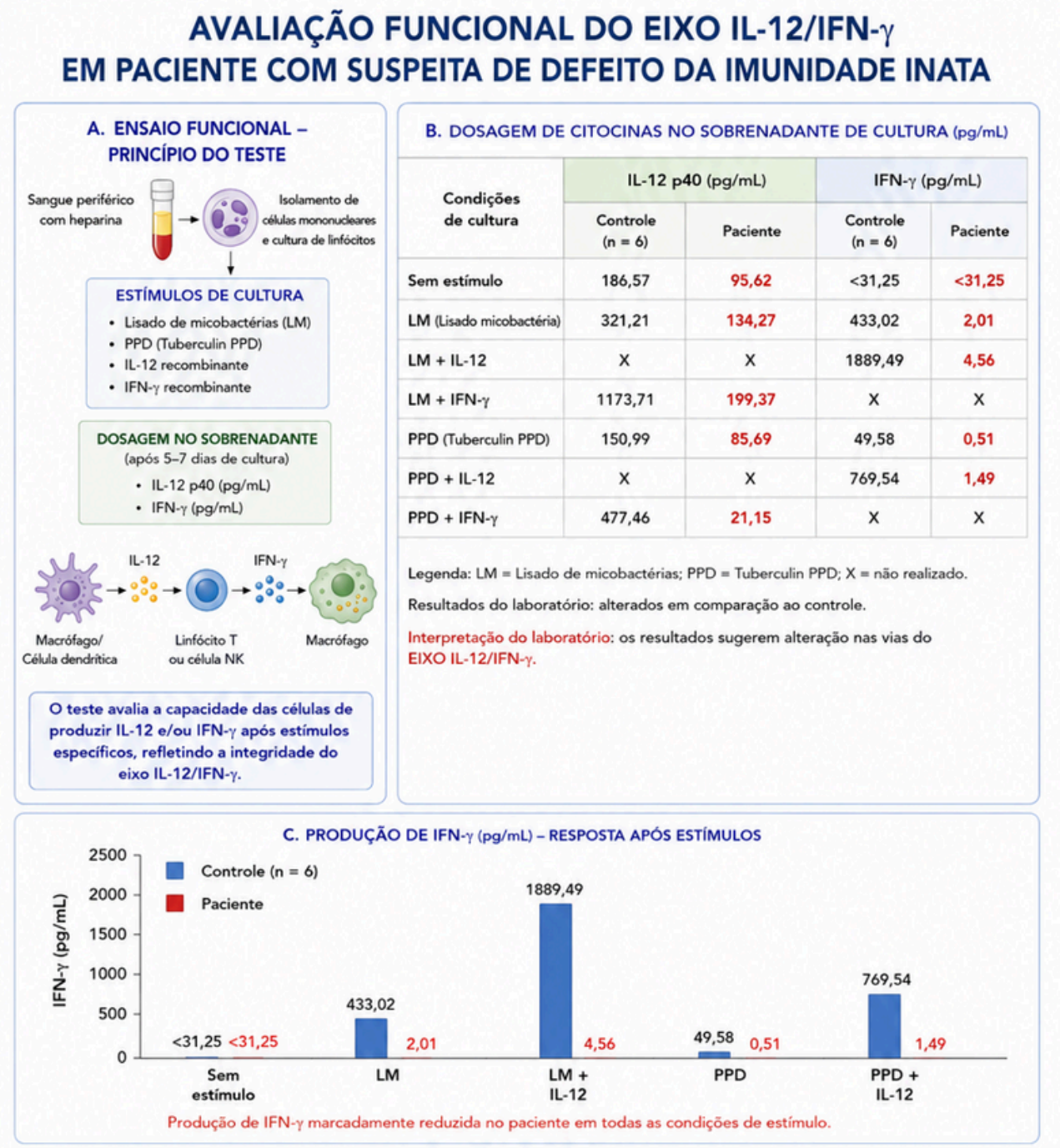
Salmonella spp. e outros patógenos intracelulares

IL12B – codifica a subunidade p40 da IL-12
IL12RB1 – codifica a subunidade β1 do receptor de IL-12
IFNGR1 – codifica a subunidade 1 do receptor de IFN-γ
IFNGR2 – codifica a subunidade 2 do receptor de IFN-γ

O IFN-γ produzido por linfócitos T e células NK é a principal citocina responsável pela ativação dos macrófagos e defesa contra microrganismos intracelulares.

Antibióticos específicos e tratamento com IFN-γ recombinante podem melhorar significativamente os pacientes.

Figura 4. Fisiopatologia dos Defeitos do Eixo IL-12/IFN-γ. A IL-12 produzida pelos macrófagos ativa linfócitos T e células NK por meio do receptor IL-12Rβ1/IL-12Rβ2, induzindo produção de IFN-γ. O IFN-γ ativa macrófagos através dos receptores IFNGR1/IFNGR2 e da via JAK/STAT1. Mutações em IL12B, IL12RB1, IFNGR1 e IFNGR2 comprometem essa resposta.



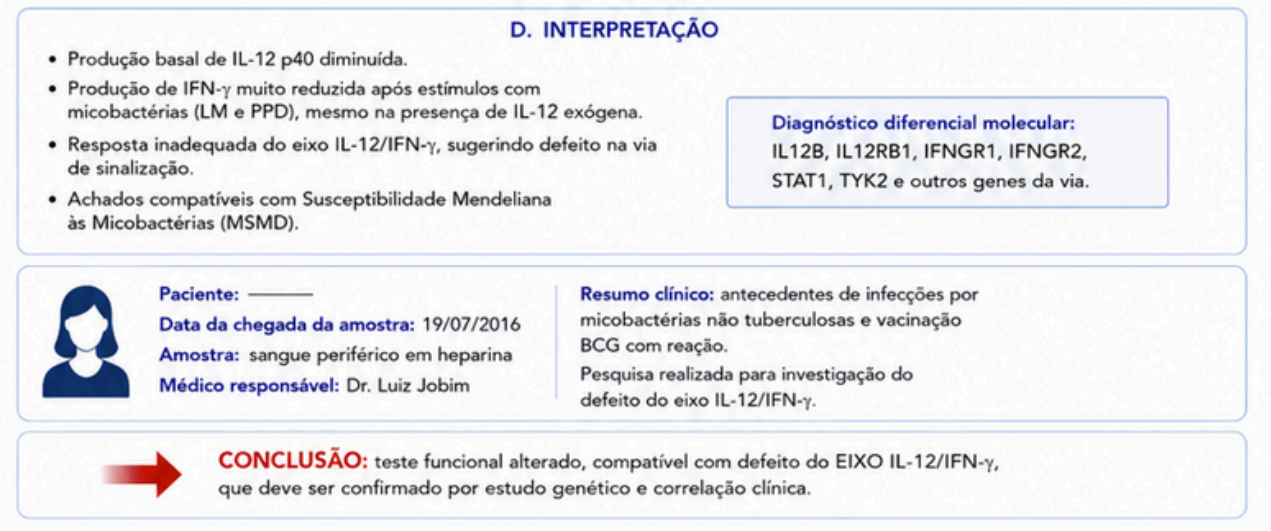


Figura 5. Avaliação Funcional do Eixo IL-12/IFN-γ. Células mononucleares são estimuladas com lisado de micobactérias, PPD, IL-12 e IFN-γ. A dosagem de IL-12 p40 e IFN-γ no sobrenadante permite avaliar funcionalmente o eixo IL-12/IFN-γ. O paciente apresentou produção reduzida de IFN-γ.

Caso Clínico

Paciente com micobacteriose e alteração funcional do eixo IL-12/IFN-γ, direcionando a investigação molecular. Antibioticoterapia dirigida, interferon-gama recombinante em casos selecionados e transplante de células-tronco hematopoéticas nas formas graves.

Pérola Clínica

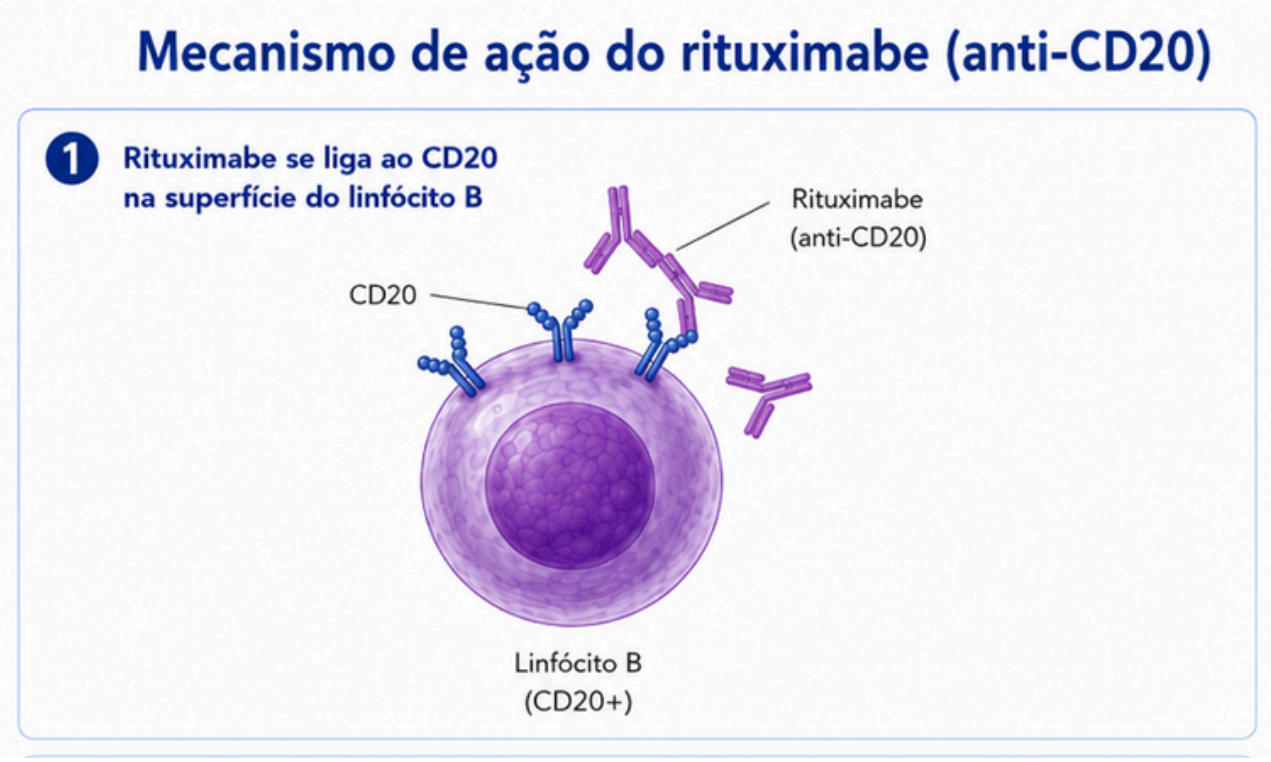
Infecção disseminada por BCG, micobactérias ambientais ou salmonelose recorrente deve motivar investigação da MSMD.

Capítulo 15 – Imunodeficiências Secundárias

15.1 Hipogamaglobulinemia secundária ao Rituximabe

Descrição

O rituximabe é um anticorpo monoclonal anti-CD20 amplamente utilizado no tratamento de doenças hematológicas e autoimunes. A depleção prolongada dos linfócitos B pode ocasionar hipogamaglobulinemia persistente e infecções recorrentes, caracterizando uma imunodeficiência secundária.
O rituximabe liga-se ao CD20 dos linfócitos B, promovendo sua eliminação por ativação do complemento, citotoxicidade celular dependente de anticorpos e apoptose.



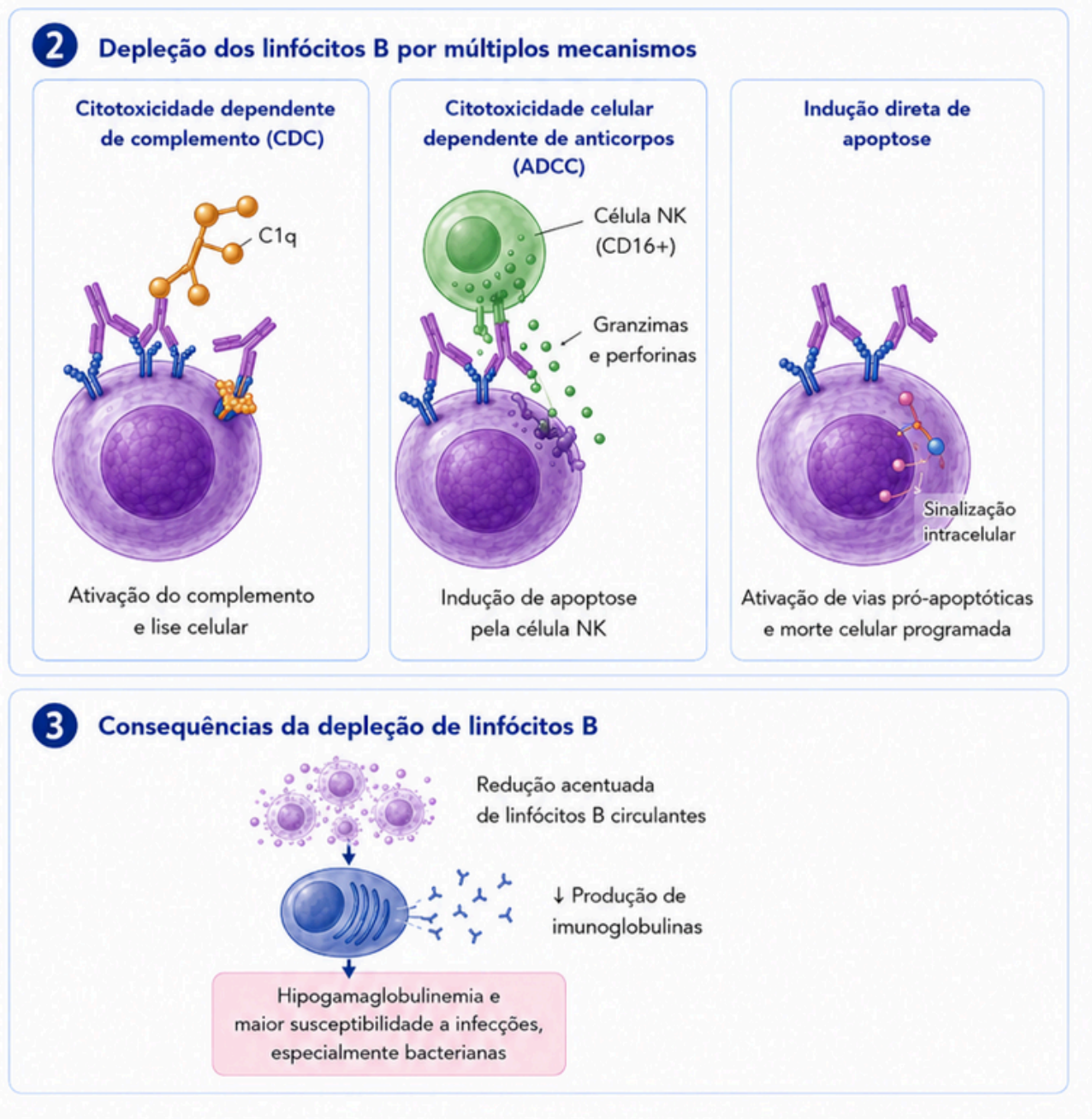


Figura 1. Mecanismo de ação do Rituximabe

Caso clínico

Paciente adulto tratado com rituximabe para doença autoimune, evoluiu com infecções respiratórias recorrentes.
A investigação evidenciou linfopenia, ausência de linfócitos B circulantes e hipogamaglobulinemia importante, sendo indicada reposição intravenosa permanente de imunoglobulina.

Achados laboratoriais

- Linfopenia persistente.
- Ausência de linfócitos B CD19+.
- Hipogamaglobulinemia.
- Preservação dos linfócitos T e células NK.

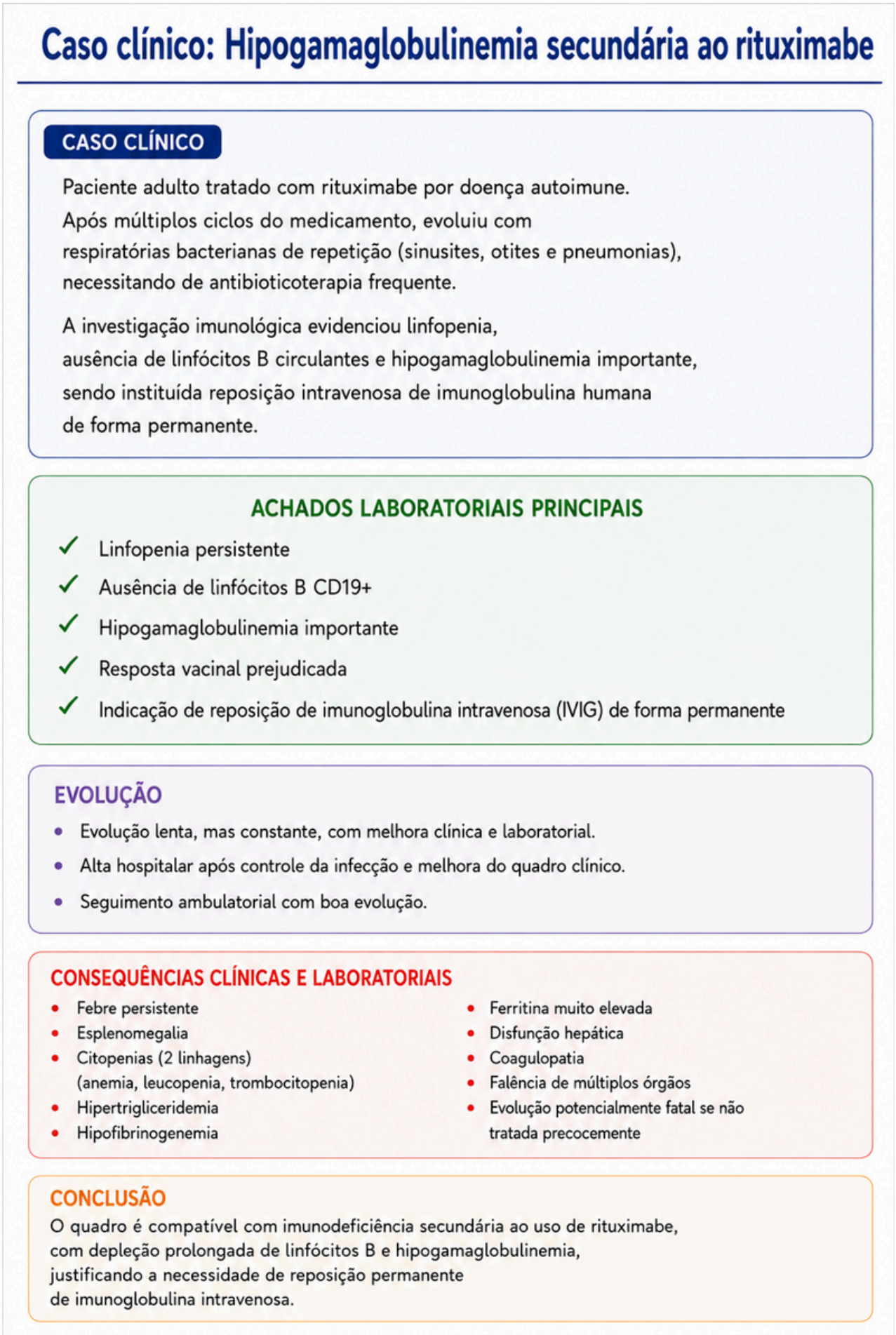


Figura 2. Caso clínico secundário ao Rituximabe.

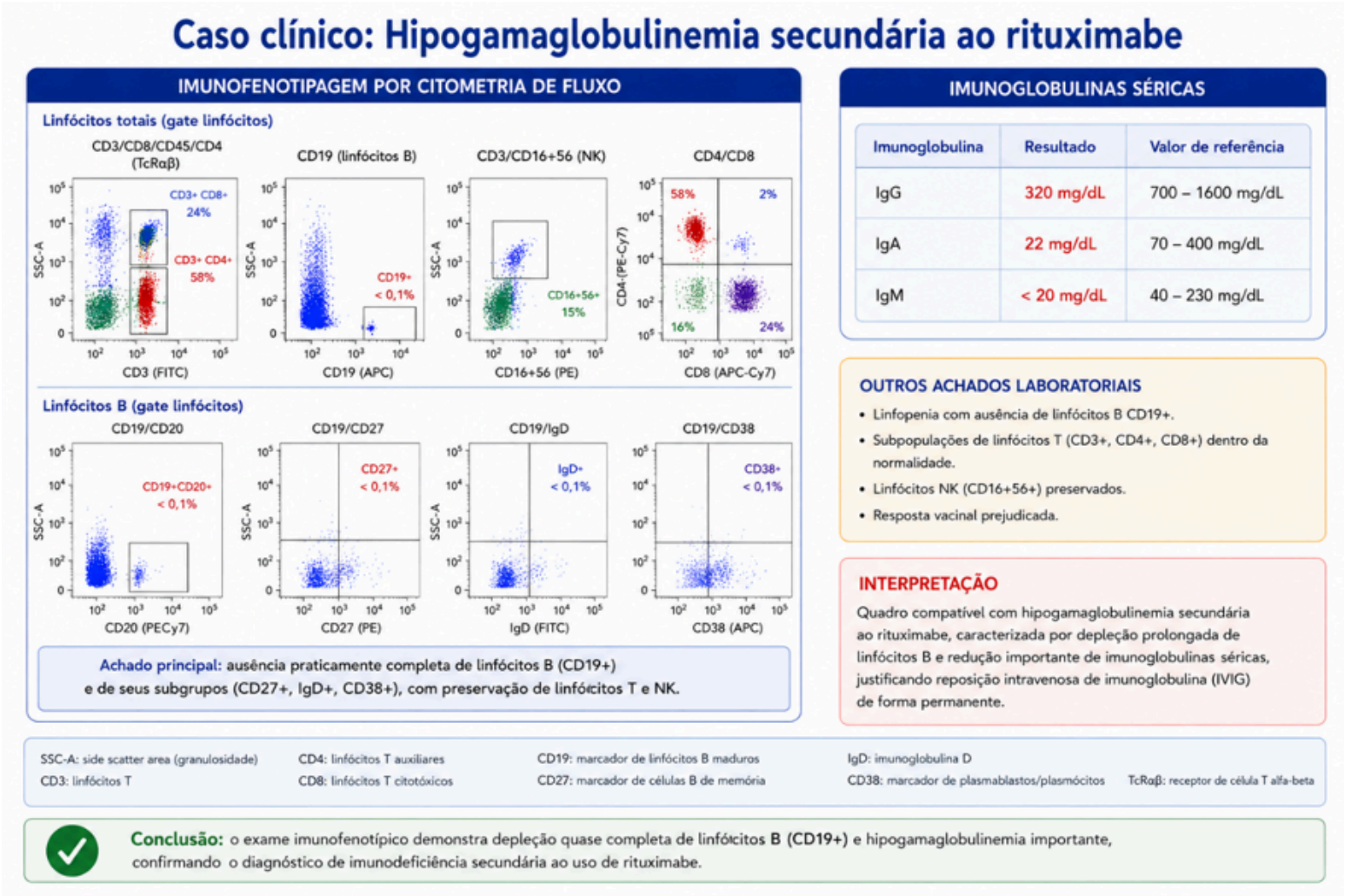


Figura 3. Imunofenotipagem com ausência de linfócitos B (CD19)

Pérola clínica

Todo paciente submetido a múltiplos ciclos de rituximabe deve ter acompanhamento periódico das imunoglobulinas séricas e da população de linfócitos B.

15.2 Síndrome Hemofagocítica (Linfo-histiocitose Hemofagocítica – HLH)

Descrição

A síndrome hemofagocítica (HLH) é uma síndrome hiperinflamatória grave caracterizada por ativação persistente de linfócitos T e macrófagos, com produção excessiva de citocinas ('tempestade de citocinas'). O acúmulo de macrófagos ativados leva à hemofagocitose de hemácias, leucócitos, plaquetas e seus precursores na medula óssea, baço, fígado e linfonodos. A doença pode ser primária (genética) ou secundária a infecções, neoplasias, doenças autoimunes e imunodeficiências.

FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA

1. GATILHOS

Infecciosos, neoplásicos, autoimunes ou outros

- **Vírus** (EBV, CMV, outros)
- **Fungos** (Aspergillus, outros)
- **Neoplasias** (linfomas, leucemias)
- **Doenças autoimunes** e outras causas

2. RESPOSTA IMUNE NORMAL

Célula dendrítica

Linfócito T CD8+ (citotóxico)

Células NK

Eliminação do agente infeccioso e controle da resposta imune

Citocinas em níveis adequados

3. ATIVAÇÃO IMUNE DESREGULADA

Defeito na função citotóxica de linfócitos T e células NK ou estímulo antigênico persistente

Ativação persistente de linfócitos T e células NK

Produção maciça de citocinas ("tempestade de citocinas")

IFN-γ, TNF-α, IL-1, IL-6, IL-18, IL-12, IL-10 e outras

Inflamação sistêmica intensa e ativação de macrófagos

4. ATIVAÇÃO E PROLIFERAÇÃO DE MACRÓFAGOS E HEMOFAGOCITOSE

Macrófagos ativados proliferam e se acumulam em medula óssea, baço, fígado e linfonodos

Fagocitose de hemácias, leucócitos, plaquetas e seus precursores (hemofagocitose)

5. CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Febre persistente
Febre alta e prolongada, refratária a antitérmicos.

Esplenomegalia
Aumento do baço, geralmente importante, e pode haver hepatomegalia.

Citopenias (≥ 2 linhagens)
Anemia, leucopenia e trombocitopenia.

Hipertrigliceridemia
Elevação dos triglicerídeos séricos.

Hipofibrinogenemia
Redução do fibrinogênio sérico, com risco de sangramentos.

Ferritina muito elevada
Frequentemente > 10.000 ng/mL.

Disfunção hepática
Elevação de transaminases, bilirrubinas e alterações da função hepática.

Coagulopatia
Prolongamento de tempos de coagulação e risco de sangramento.

Falência de múltiplos órgãos
Pode acometer pulmões, rins, fígado, sistema nervoso central, etc.

Evolução potencialmente fatal
Se não diagnosticada e tratada precocemente, pode evoluir para choque e óbito.

Na síndrome hemofagocítica, a incapacidade de eliminar o estímulo e de regular a resposta imune leva à **ativação imune persistente, tempestade de citocinas, hemofagocitose** e dano tecidual grave.

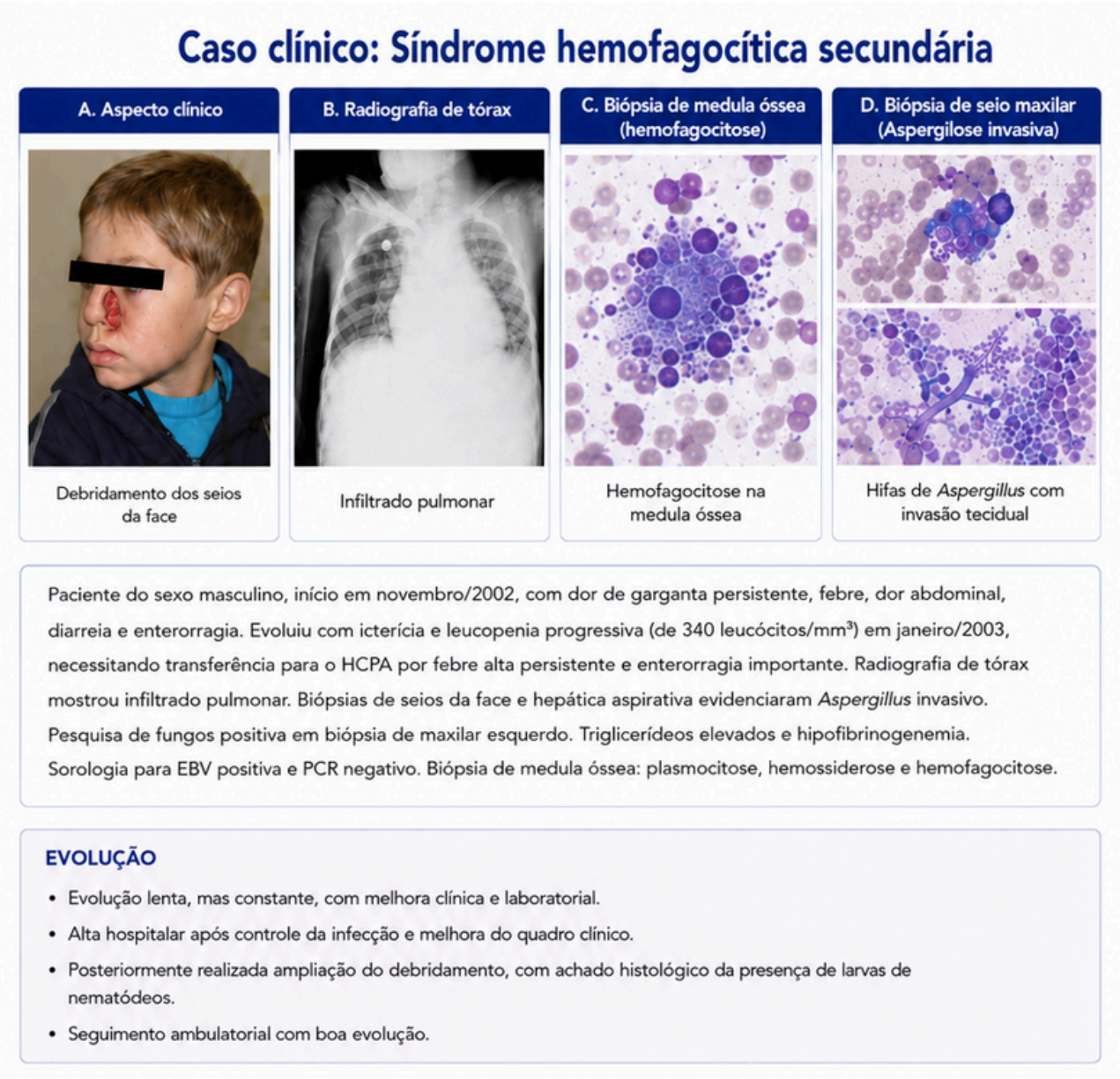
Figura 4. Hemofagocitose e suas consequências.

Caso clínico

Paciente iniciou com dor de garganta no final de novembro de 2002, utilizando ampicilina por alguns dias. Evoluiu com febre persistente, dor abdominal, diarreia, enterorragia, icterícia e leucopenia progressiva. Em janeiro de 2003 foi transferido ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, mantendo febre alta e enterorragia importante.

A investigação revelou provas de função hepática alteradas, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, sorologia positiva para EBV (PCR negativo) e aspergilose invasiva documentada por biópsias dos seios da face e do fígado, além de pesquisa positiva para fungos em biópsia do maxilar esquerdo.

A biópsia de medula óssea demonstrou plasmocitose, hemossiderose e intensa hemofagocitose, confirmando o diagnóstico de síndrome hemofagocítica secundária.



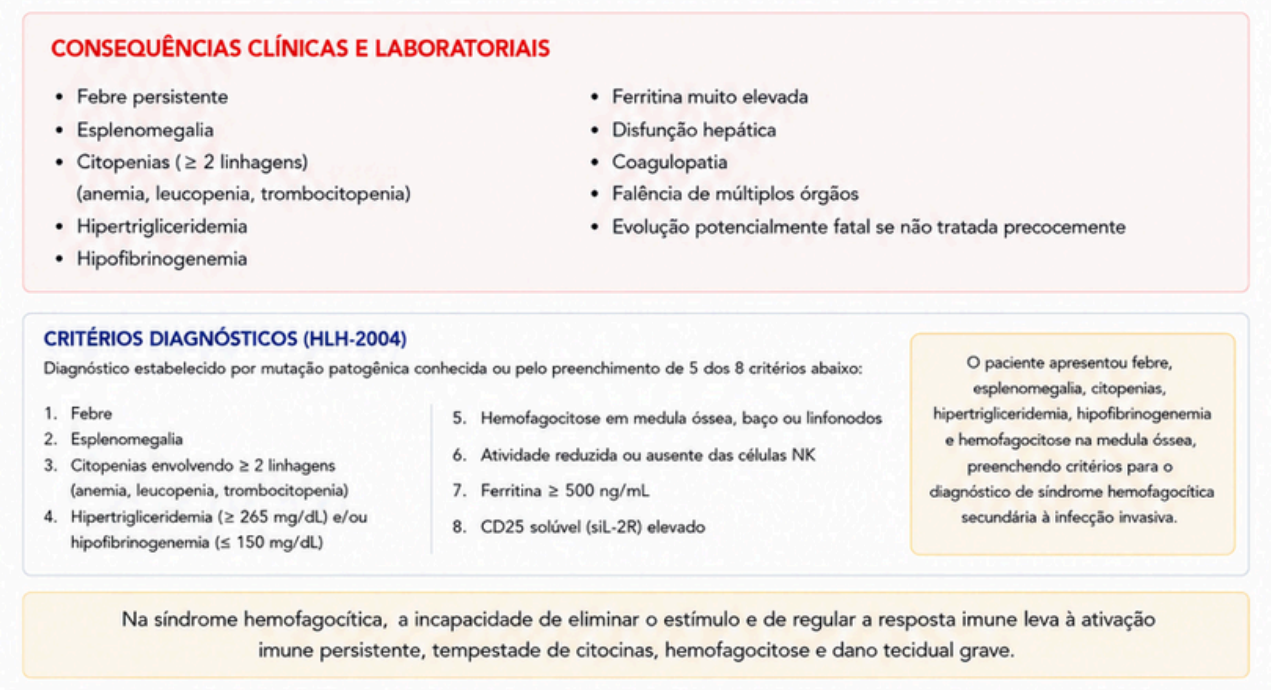


Figura 5. Caso Clinico de Síndrome de Hemofagocitose Secundária

Tratamento

Foram utilizados meropenem, vancomicina e anfotericina B, com posterior acréscimo de ciprofloxacina, sulfametoxazol-trimetoprim e ganciclovir. Realizou-se debridamento cirúrgico das áreas acometidas dos seios da face, plasmaférese com troca de duas volemias e administração de 20 g de imunoglobulina humana com finalidade imunomoduladora. Posteriormente, a anfotericina foi substituída por itraconazol. Paciente evolui bem com alta após controle do quadro clínico.

Pérola clínica

A ausência de hemofagocitose nas fases iniciais não exclui o diagnóstico. A suspeita clínica e laboratorial deve levar ao tratamento precoce, reduzindo significativamente a mortalidade,

15.3 Imunodeficiência Secundária causada pela Infecção pelo HIV

Descrição

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) constitui a principal causa de imunodeficiência secundária em todo o mundo. O HIV é um

retrovírus da família Lentiviridae que infecta preferencialmente linfócitos T CD4+, utilizando o receptor CD4 e os correceptores CCR5 ou CXCR4 para penetrar na célula. A destruição progressiva dos linfócitos T CD4+ compromete a imunidade celular e favorece o desenvolvimento de infecções oportunistas e neoplasias.

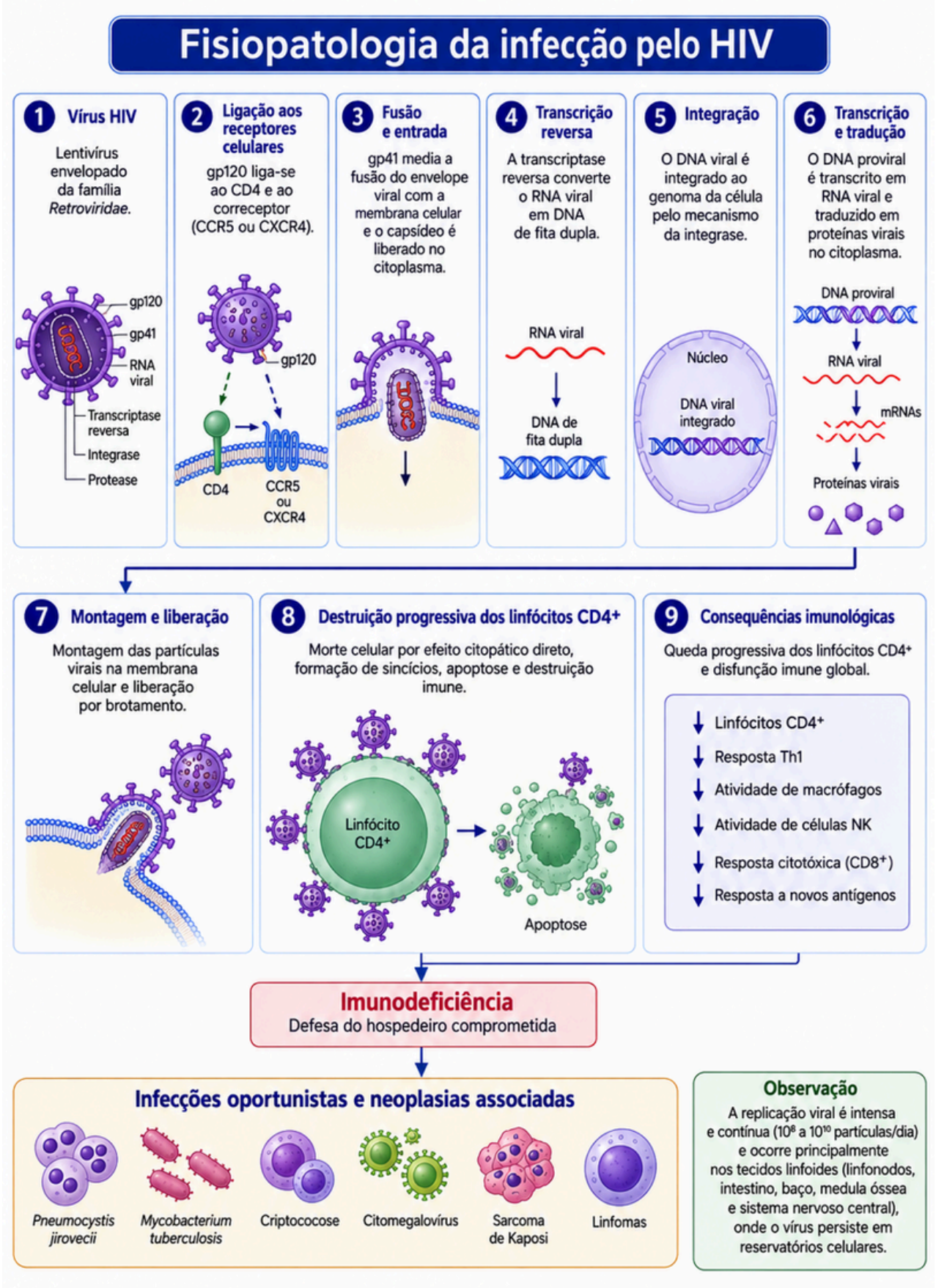


Figura 6. Fisiopatologia da infecção pelo HIV.

O HIV liga-se à glicoproteína CD4 e aos correceptores CCR5 ou CXCR4, penetra na célula e converte seu RNA em DNA por meio da transcriptase reversa. O DNA viral integra-se ao genoma celular, permitindo produção contínua de novas partículas virais. A replicação persistente resulta em perda progressiva dos linfócitos T CD4+, ativação imune crônica e imunodeficiência.

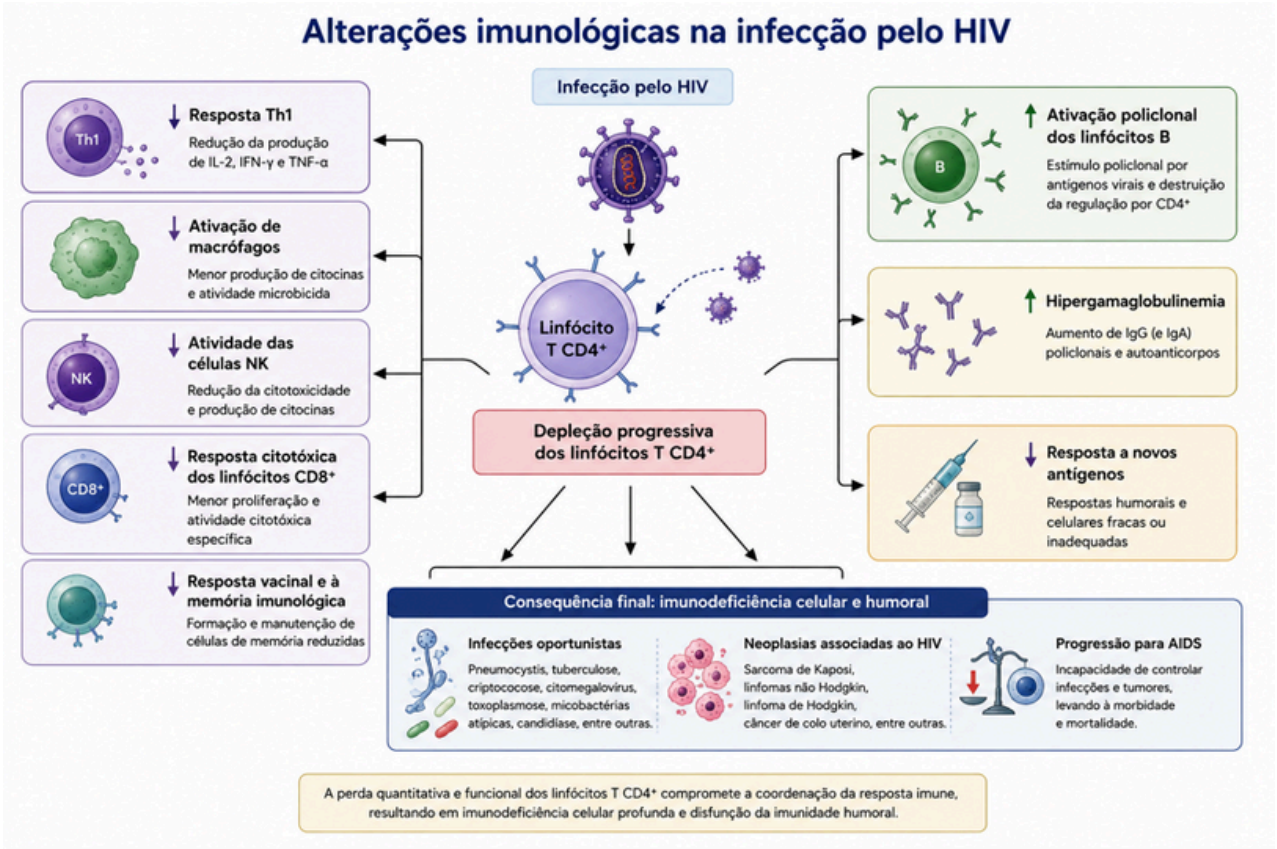


Figura 7. Alterações Imunológicas na Infecção pelo HIV

A redução progressiva dos linfócitos T CD4+ compromete a resposta imune celular, reduzindo a atividade de macrófagos, células NK e linfócitos T citotóxicos. Paralelamente ocorre ativação policlonal dos linfócitos B, hipergamaglobulinemia e resposta deficiente a novos antígenos e vacinas.

Caso clínico

Homem de 34 anos procurou atendimento por febre persistente, perda de 10 kg em três meses, tosse seca, dispneia progressiva e placas esbranquiçadas dolorosas na cavidade oral. Ao exame apresentava candidíase oral extensa, emagrecimento e crepitações de base pulmonar.

Os exames laboratoriais revelaram linfócitos T CD4+ de 48 células/mm³, carga viral de 620.000 cópias/mL, anemia discreta e elevação da desidrogenase láctica. A tomografia de tórax mostrou infiltrado pulmonar difuso em vidro fosco bilateral, compatível com pneumonia por Pneumocystis jirovecii. A infecção pelo HIV-1 foi confirmada por testes sorológicos e moleculares.

Tratamento

Foi iniciado tratamento com sulfametoxazol-trimetoprim em altas doses para pneumonia por Pneumocystis jirovecii, associado à prednisona devido à hipoxemia. Após estabilização clínica iniciou-se terapia antirretroviral combinada com dolutegravir, tenofovir disoproxil fumarato e lamivudina (DTG + TDF + 3TC). Recebeu ainda fluconazol para tratamento da candidíase oral e profilaxia para outras infecções oportunistas.

Após seis meses observou-se recuperação clínica, resolução da pneumonia e da candidíase oral, carga viral indetectável e aumento da contagem de linfócitos T CD4+ para 286 células/mm³.

Pérola clínica

A contagem de linfócitos T CD4+ permanece o principal marcador imunológico da gravidade da imunodeficiência causada pelo HIV e orienta a profilaxia das infecções oportunistas e o acompanhamento da resposta ao tratamento.

Capítulo 16 - Tratamento das Imunodeficiências com Imunoglobulina Humana

Descrição

A reposição de imunoglobulina humana constitui o tratamento de escolha para a maioria das imunodeficiências humorais primárias e para situações selecionadas de imunodeficiência secundária. Seu objetivo é reduzir a frequência e a gravidade das infecções, prevenir lesões pulmonares permanentes, como bronquiectasias, e melhorar a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes.

A imunoglobulina G administrada por via terapêutica fornece anticorpos funcionais capazes de neutralizar microrganismos e toxinas, promover opsonização, facilitar a fagocitose e reduzir significativamente a ocorrência de infecções recorrentes. Nos preparados de imunoglobulina humana para infusão, praticamente só temos IgG e resquícios das demais.

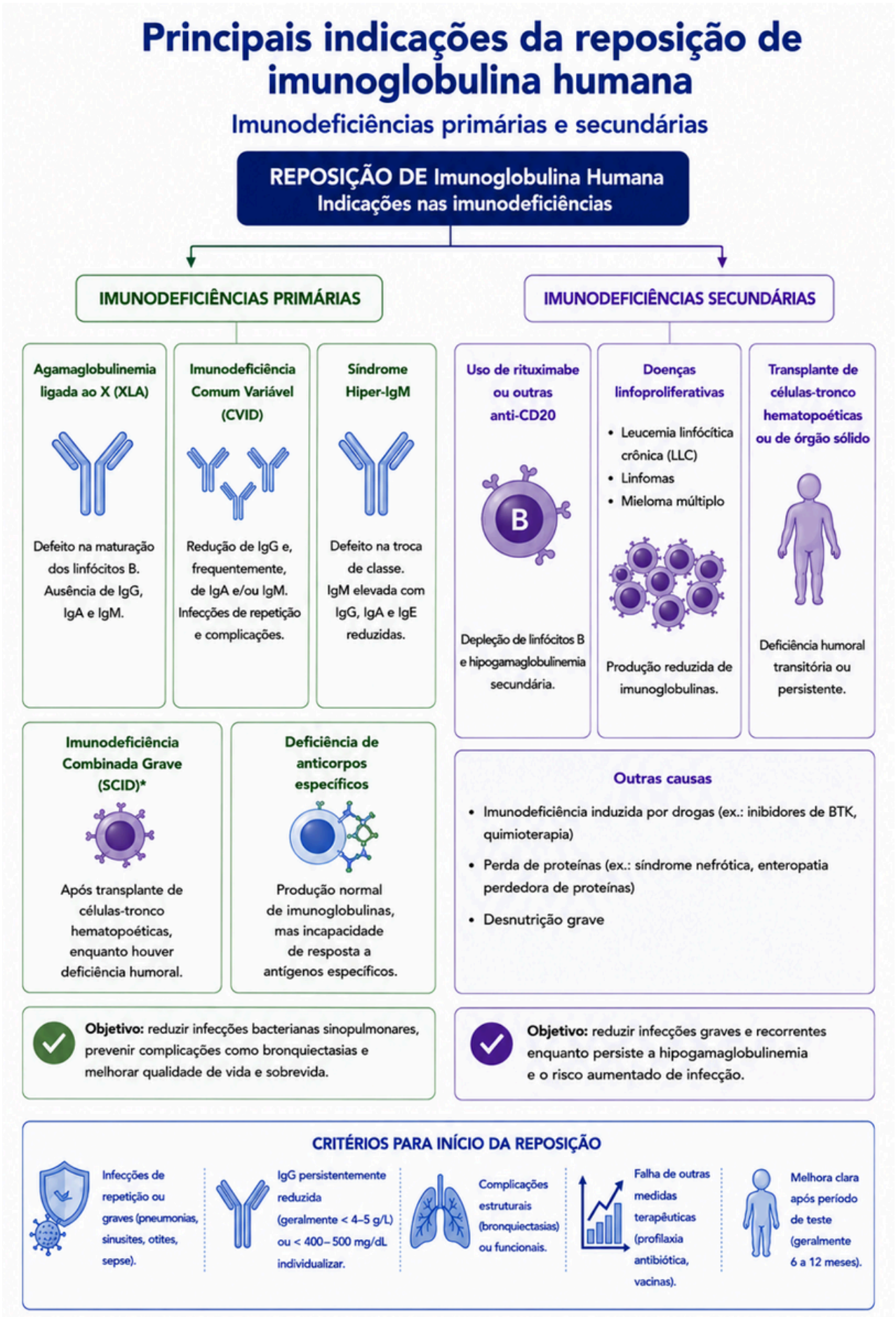


Figura 1 - Reposição de Imunoglobulinas.

Imunoglobulina Endovenosa (IVIG)

A imunoglobulina endovenosa (IVIG) é administrada, em geral, a cada 3–4 semanas, em ambiente hospitalar ou centro de infusão. Dose de 400–600 mg/kg a cada 3–4 semanas, dependendo dos valores de IgG anteriores.
O tratamento deve ser iniciado com velocidade lenta, aumentando-se progressivamente conforme a tolerância do paciente. A duração da infusão costuma variar entre 2 e 4 horas, podendo ser maior nas primeiras aplicações ou em pacientes com reações infusionais.

A dosagem da IgG sérica imediatamente antes da próxima infusão (nível de vale ou trough level) é útil para ajustar a dose, principalmente durante o tratamento com imunoglobulina endovenosa (IVIG).

- Meta inicial: manter IgG ≥ 700–800 mg/dL.
- Pacientes com bronquiectasias, doença pulmonar crônica ou infecções persistentes: frequentemente necessitam níveis de 900–1.000 mg/dL, podendo ser ainda maiores em casos selecionados.

Cuidados durante a infusão

- Oferecer Paracetamol e anti-histamínico de segunda geração uma hora antes da infusão.
- Avaliar sinais vitais antes e durante a infusão.
- Garantir boa hidratação, especialmente em idosos e pacientes com doença renal.
- Iniciar em baixa velocidade e aumentar gradualmente conforme protocolo do fabricante.
- Suspender ou reduzir a velocidade se ocorrer cefaleia, calafrios, febre, náuseas ou desconforto.
- Pacientes com deficiência de IgA e anticorpos anti-IgA podem necessitar de preparações especiais e monitorização cuidadosa.
- As reações mais frequentes incluem cefaleia, febre, calafrios e reações infusionais leves.

Imunoglobulina sub-cutânea (SCIG)

A administração subcutânea permite tratamento domiciliar, níveis séricos mais estáveis de IgG, menor incidência de reações sistêmicas e maior autonomia do paciente. É uma alternativa eficaz à via intravenosa para terapia de manutenção em longo prazo e especialmente indicada para crianças.

Doses habituais

- IVIG: 400–600 mg/kg a cada 3–4 semanas.
- SCIG: dose equivalente dividida em aplicações semanais.

Na imunoglobulina subcutânea (SCIG), como os níveis séricos são mais estáveis, a monitorização da concentração de IgG pode ser realizada em qualquer momento do intervalo entre as aplicações, não sendo obrigatório coletar imediatamente antes da próxima dose.

Eficácia

A eficácia do tratamento deve ser avaliada principalmente pela redução das infecções, estabilidade clínica, preservação da função pulmonar e manutenção de níveis adequados de IgG.

Reações adversas

Na via subcutânea predominam reações locais transitórias, como eritema, edema e desconforto no local da aplicação.

Pérola clínica

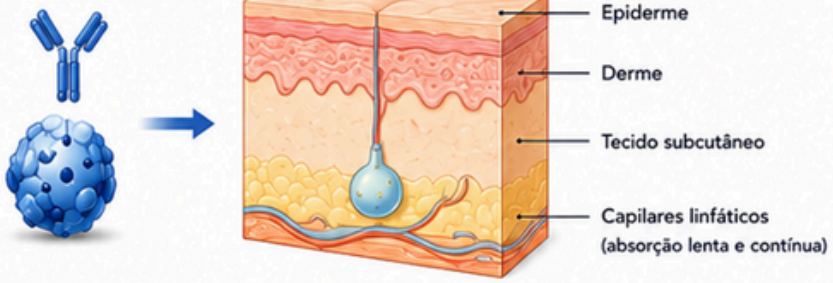
O sucesso da reposição de imunoglobulina deve ser avaliado pela evolução clínica do paciente e não apenas pelo valor sérico da IgG.

IMUNOGLOBULINA SUBCUTÂNEA (IgSC)

O que é, doses habituais e vantagens

O QUE É?

A imunoglobulina subcutânea (IgSC) é um tratamento de reposição de anticorpos administrado sob a pele, utilizado em imunodeficiências primárias e secundárias.



DOSES HABITUAIS

Cálculo da dose total mensal: Dose (g/mês) = Peso (kg) × Dose desejada (g/kg/mês)

INDICAÇÃO	DOSE MENSAL RECOMENDADA	OBSERVAÇÕES
Imunodeficiências primárias (ex.: agamaglobulinemia, IDCV)	0,2 a 0,6 g/kg/mês	Ajustar conforme níveis de IgG, resposta clínica e tolerância.
Imunodeficiências secundárias (ex.: pós-transplante, LLC)	0,2 a 0,4 g/kg/mês	Ajustar conforme níveis de IgG, resposta clínica e tolerância.
Síndromes inflamatórias (uso off-label)	Podem requerer doses maiores (individualizar)	Definir conforme objetivo terapêutico e resposta clínica.

Frequência: geralmente 1 a 2 vezes por semana (para manter níveis estáveis de IgG).

A dose e o esquema devem ser individualizados pelo médico conforme níveis de IgG, resposta clínica e tolerância.

VANTAGENS PRINCIPAIS

Aplicação em casa
Maior comodidade e continuidade do tratamento.

Níveis séricos estáveis de IgG
Absorção lenta e contínua pelos linfáticos, com menos flutuações.

Não necessita acesso venoso
Ideal para pacientes com veias de difícil acesso ou acessos limitados.

Menor impacto na rotina
Facilita atividades diárias, trabalho e vida escolar.

Maior autonomia e flexibilidade
Permite ajustar horários e dias de aplicação.

Menor risco de reações sistêmicas
Reações locais leves são mais comuns; febre, calafrios e cefaleia são raros.

Melhor tolerabilidade
Geralmente bem tolerada, com menos interrupções do tratamento.

Possibilidade de doses menores
Pode ser eficaz com doses menores por aplicação (maior conforto).

A IgSC é uma alternativa segura, eficaz e prática para a reposição de imunoglobulina, especialmente em crianças e pacientes com veias de difícil acesso.

Sempre seguir as orientações da equipe de saúde e do fabricante do produto.

Figura 2. Imunoglobulina subcutânea e suas vantagens



Figura 3. Aplicação da imunoglobulina subcutânea.

Capítulo 17 – Doenças Autoimunes

17.1 Lúpus Eritematoso Cutâneo Crônico (Lúpus Discoide)



Descrição

O lúpus eritematoso cutâneo crônico, também conhecido como **lúpus discoide**, é a forma mais frequente de lúpus restrito à pele. Caracteriza-se por placas eritematosas infiltradas, bem delimitadas e descamativas, que evoluem lentamente para atrofia, alterações pigmentares e cicatrizes permanentes. As lesões predominam em áreas fotoexpostas, especialmente face, couro cabeludo, orelhas e pescoço.

A maioria dos pacientes apresenta doença limitada à pele, porém de **5 a 10%** podem evoluir para **lúpus eritematoso sistêmico (LES)**, motivo pelo qual todos devem ser acompanhados periodicamente.

Figura 1. Lupus discoide

Quadro clínico

As lesões iniciam como placas eritematosas discretamente infiltradas, recobertas por escamas aderentes. Com a evolução surgem:

- placas discoides bem delimitadas;
- descamação folicular aderente;

- atrofia central;
- áreas de hiperpigmentação e hipopigmentação;
- telangiectasias;
- alopecia cicatricial quando acomete o couro cabeludo.

A exposição solar costuma desencadear ou agravar as lesões.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui:

- lúpus cutâneo subagudo;
- lúpus eritematoso sistêmico com rash malar;
- rosácea;
- dermatomiosite;
- dermatite seborreica;
- sarcoidose cutânea;
- tinea faciei;
- linfoma cutâneo inicial.

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na história clínica, exame dermatológico e confirmação por **biópsia cutânea.**

Os exames laboratoriais recomendados incluem:

- FAN;
- anti-DNA de dupla hélice;
- anti-Sm;
- complemento (C3 e C4);
- hemograma;
- exame de urina;
- função renal.

Esses exames auxiliam na investigação de possível comprometimento sistêmico.

Histopatologia

A biópsia demonstra características típicas:

- dermatite de interface;
- degeneração vacuolar da camada basal;
- espessamento da membrana basal;
- infiltrado linfocitário peri-anexial e perivascular;
- tampões córneos foliculares;
- depósito aumentado de mucina na derme.

A imunofluorescência direta pode demonstrar a **banda lúpica**, representada por depósitos lineares de imunoglobulinas e complemento na junção dermoepidérmica.

Tratamento

Todos os pacientes devem receber orientação quanto à **fotoproteção rigorosa**, utilizando filtros solares de amplo espectro, roupas adequadas e evitando exposição solar intensa.

Nas lesões localizadas utilizam-se:

- corticosteroides tópicos de alta potência;
- tacrolimo ou pimecrolimo nas áreas faciais.

Nos casos extensos, recidivantes ou resistentes, a **hidroxicloroquina** (5 mg/kg/dia, máximo de 400 mg/dia) constitui a medicação sistêmica de primeira escolha. Casos refratários podem necessitar de metotrexato, micofenolato mofetil, azatioprina ou outros imunossupressores.

Pérolas clínicas

- O lúpus discoide é a forma mais comum de lúpus cutâneo crônico.
- A **fotossensibilidade** é um dos principais desencadeantes das lesões.
- Lesões do couro cabeludo podem causar **alopecia cicatricial irreversível.**
- A biópsia cutânea confirma o diagnóstico na maioria dos casos.
- Todo paciente deve ser investigado quanto à possibilidade de l**úpus eritematoso sistêmico.**

17.2 Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)



Figura 2. Paciente jovem com LES

Descrição

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune inflamatória crônica caracterizada pela perda da tolerância imunológica e produção de diversos autoanticorpos dirigidos contra componentes do núcleo celular. A formação de imunocomplexos e a ativação do sistema complemento promovem inflamação e lesão em múltiplos órgãos e sistemas.

A doença acomete predominantemente mulheres em idade fértil, numa proporção aproximada de 9:1 em relação aos homens, embora também possa ocorrer na infância e na terceira idade. Sua etiologia é multifatorial, envolvendo predisposição genética, fatores hormonais, radiação ultravioleta, infecções, medicamentos e outros fatores ambientais.

O LES apresenta evolução em surtos, alternando períodos de atividade e remissão, com grande variabilidade clínica. Alguns pacientes manifestam apenas lesões cutâneas e artralgias, enquanto outros desenvolvem comprometimento renal, hematológico, neurológico, pulmonar e cardiovascular potencialmente grave. Entre as manifestações mais frequentes destacam-se rash malar, fotossensibilidade, artrite, fadiga, febre, úlceras orais, alopecia, nefrite lúpica e alterações hematológicas.

O diagnóstico baseia-se na associação entre manifestações clínicas e exames imunológicos, especialmente a pesquisa de autoanticorpos, sendo o FAN (ANA) o principal exame de rastreamento. O reconhecimento precoce da doença e o tratamento adequado são fundamentais para prevenir lesões irreversíveis dos órgãos, reduzir a atividade inflamatória e melhorar significativamente o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

Diagnóstico diferencial

O lúpus eritematoso sistêmico apresenta amplo espectro de manifestações clínicas e pode simular diversas doenças autoimunes, infecciosas e inflamatórias. Entre os principais diagnósticos diferenciais destacam-se a artrite reumatoide, dermatomiosite, síndrome de Sjögren, doença mista do tecido conjuntivo, esclerose sistêmica, vasculites sistêmicas, síndrome antifosfolípide, rosácea, dermatomiosite cutânea, infecções virais (especialmente parvovírus B19 e Epstein-Barr), além de reações medicamentosas induzidas por fármacos.

A associação entre manifestações cutâneas, articulares, hematológicas, renais e imunológicas, juntamente com a positividade de autoanticorpos específicos, permite estabelecer o diagnóstico correto.

Diagnóstico

O diagnóstico do LES baseia-se na combinação de manifestações clínicas e exames imunológicos, não existindo um exame isolado capaz de confirmar a doença.

O FAN (anticorpos antinucleares) constitui o principal exame de rastreamento, apresentando elevada sensibilidade. Entretanto, sua positividade isolada não confirma o diagnóstico, pois pode ocorrer em indivíduos saudáveis e em outras doenças autoimunes.

Os autoanticorpos de maior importância incluem:

- FAN (ANA);
- Anti-DNA de dupla hélice;
- Anti-Sm;
- Anti-Ro (SSA);
- Anti-La (SSB);

Anticorpos antifosfolípides.

A atividade da doença deve ser acompanhada por meio da dosagem seriada de C3, C4, anti-DNA, hemograma, função renal e exame de urina, permitindo identificar precocemente surtos, principalmente da nefrite lúpica.

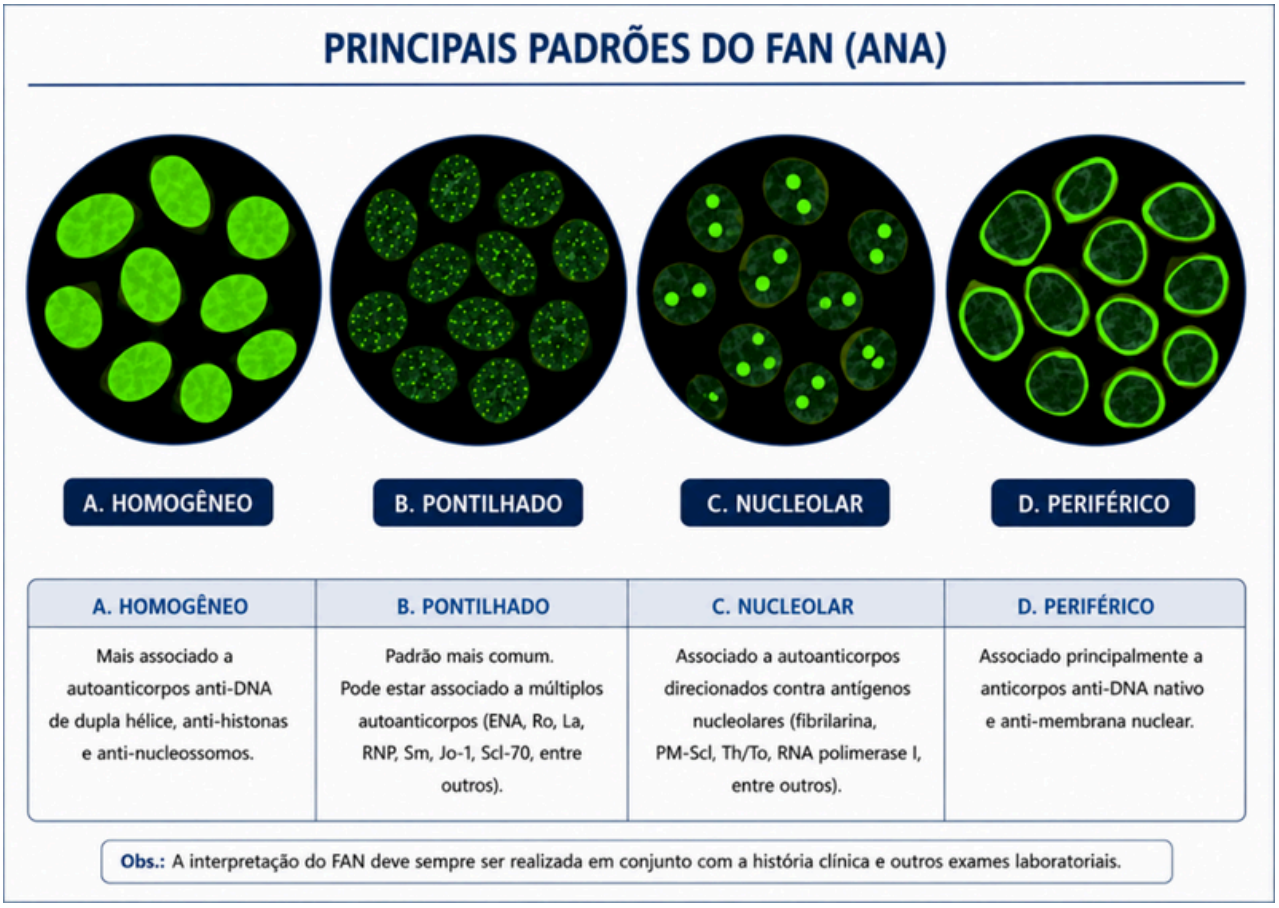


Figura 3. Imunofluorescência e FAN

Hoje, a maioria dos laboratórios utiliza **painéis automatizados por ELISA, FEIA, quimioluminescência (CLIA) ou plataformas multiplex**, que permitem a pesquisa simultânea dos principais autoanticorpos nucleares. Entretanto:

- **Anti-dsDNA por CLIFT** continua sendo o método de maior especificidade para LES. O CLIFT (Crithidia luciliae Indirect Fluorescent Test) é um teste de imunofluorescência indireta utilizado para detectar anticorpos anti-DNA de dupla hélice (anti-dsDNA) com elevada especificidade para o lúpus eritematoso sistêmico (LES).
- O teste utiliza um protozoário flagelado chamado ***Crithidia luciliae***. Esse organismo possui uma estrutura denominada **cinetoplasto**, que contém **DNA de dupla hélice praticamente puro**, sem proteínas nucleares associadas.
- Ao microscópio de fluorescência, observa-se uma fluorescência intensa e exclusiva do cinetoplasto, indicando resultado positivo. Especificidade muito elevada (>95%) para LES. Poucos resultados falso-positivos. Excelente exame para confirmar a presença de anti-dsDNA.
- **Anticoagulante lúpico** deve ser pesquisado por **testes funcionais de coagulação**, e não por ELISA.
- A combinação de **FAN positivo, anti-dsDNA, anti-Sm** e **anticorpos antifosfolípides** constitui a principal base sorológica para o diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico (LES).

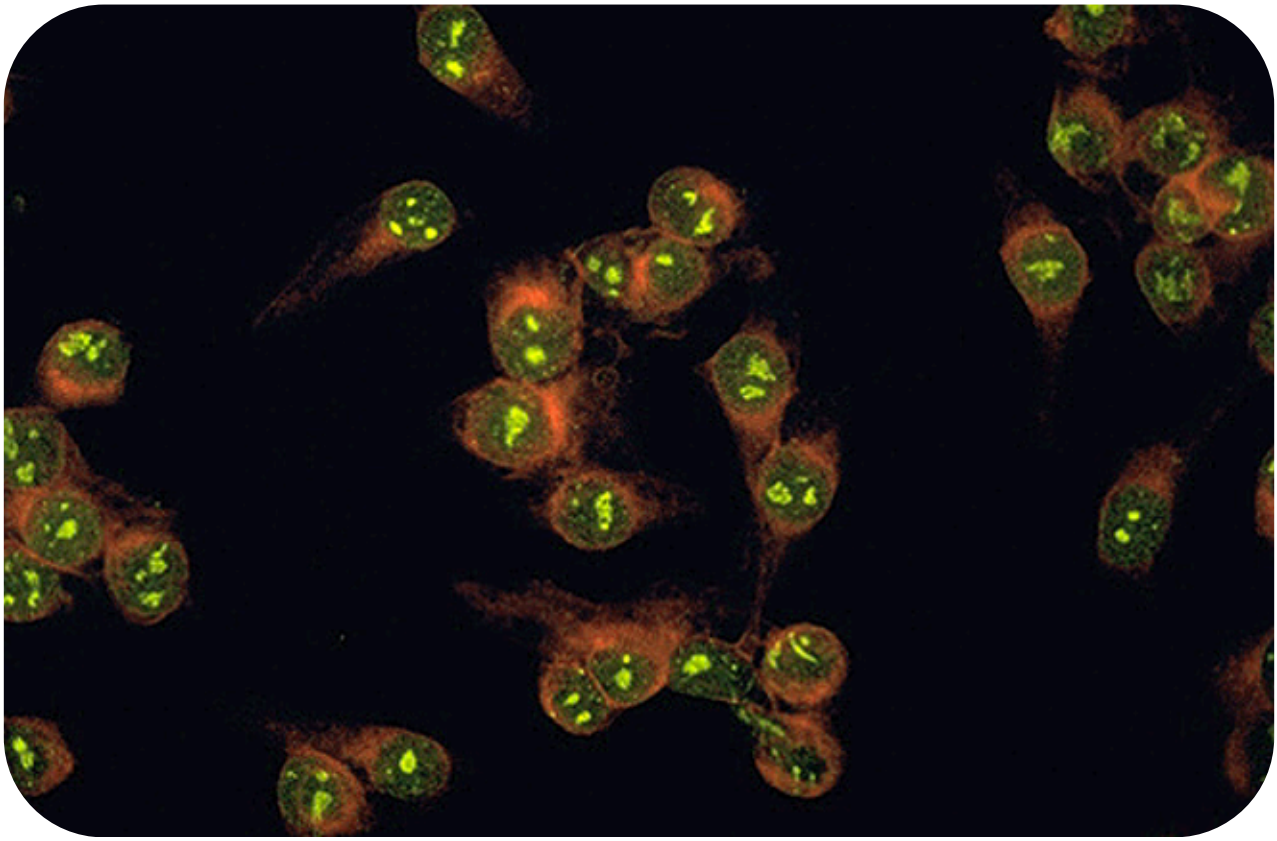


Figura 4. Imunofluorescência anti-DNA em Crithidia luciliae. O cinetoplasto fluorescencente indica anticorpos no soro do paciente anti-DNA de dupla hélice

Histopatologia

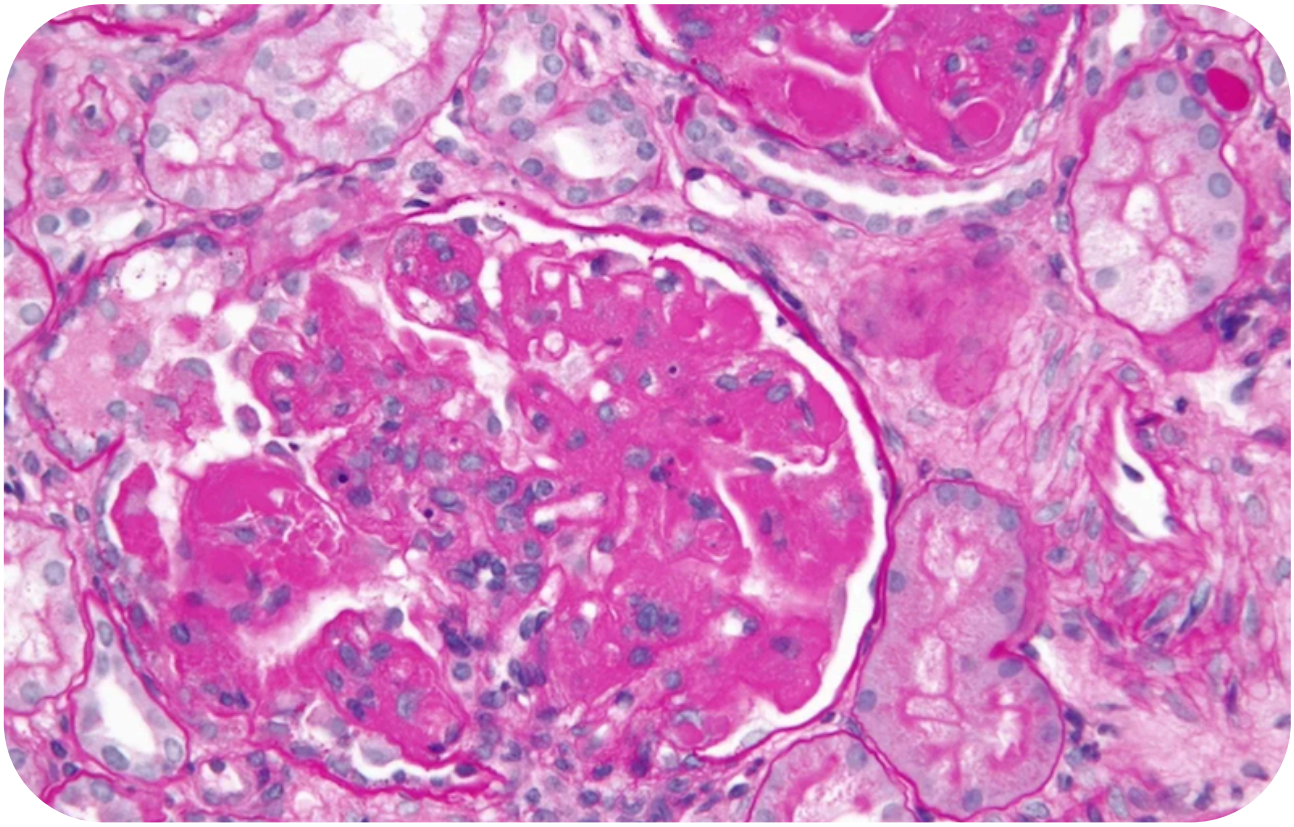


Figura 5. Na microscopia óptica observa-se proliferação mesangial e endocapilar, espessamento das paredes capilares, depósitos de imunocomplexos e graus variáveis de inflamação e esclerose, dependendo da classe histológica.

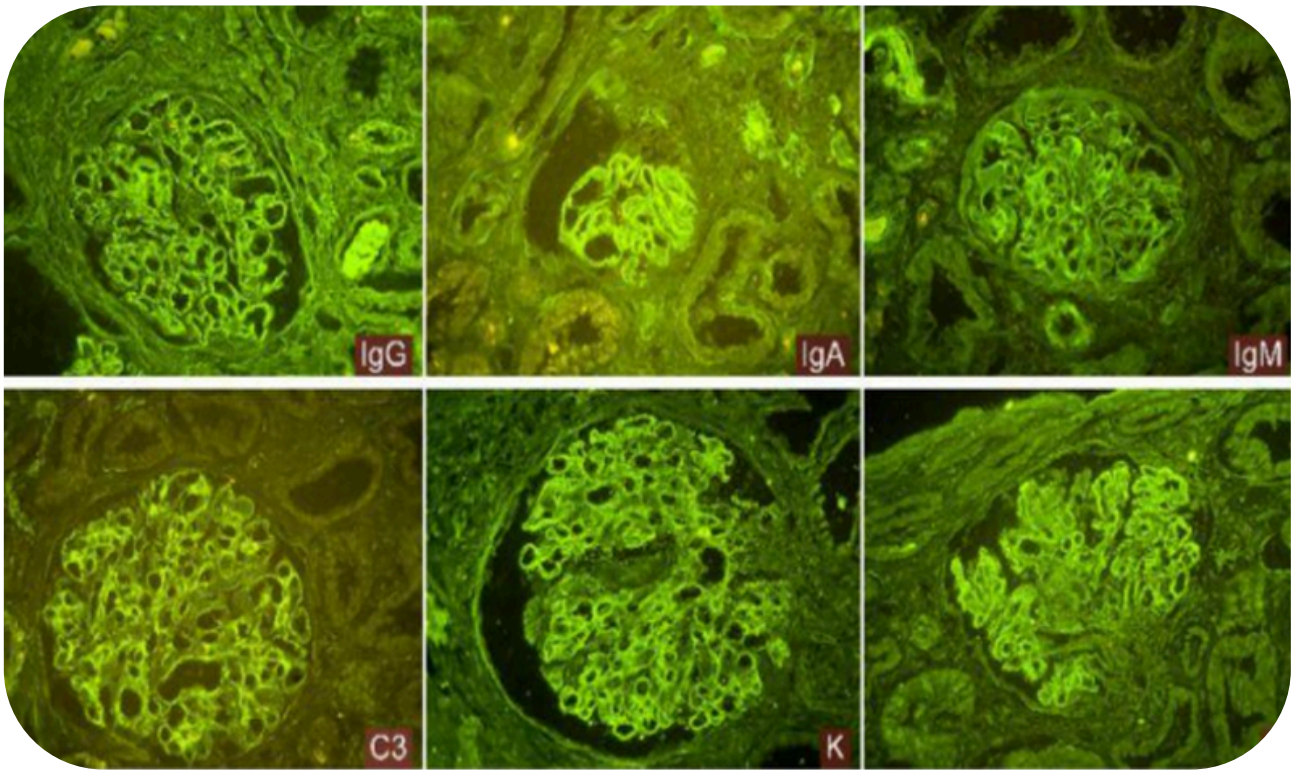


Figura 6. A imunofluorescência apresenta o clássico padrão "full house", caracterizado pelo depósito simultâneo de: IgG; IgA; IgM; C3; C1q.

A biópsia renal é considerada o padrão-ouro para classificação da nefrite lúpica, permitindo definir o prognóstico e orientar o tratamento.

Esse padrão é altamente sugestivo de nefrite lúpica e auxilia na diferenciação de outras glomerulopatias mediadas por imunocomplexos.

Tratamento

O tratamento do lúpus eritematoso sistêmico deve ser individualizado de acordo com a atividade da doença e os órgãos acometidos. O objetivo é controlar a inflamação, prevenir lesão irreversível dos órgãos e reduzir a ocorrência de novos surtos.

Todos os pacientes devem receber orientação quanto à **fotoproteção rigorosa**, cessação do tabagismo, vacinação adequada, controle dos fatores de risco cardiovascular e acompanhamento multidisciplinar.

A **hidroxicloroquina** é considerada a medicação de base para praticamente todos os pacientes, salvo contraindicações, reduzindo a atividade da doença, a frequência de exacerbações, o risco de trombose e melhorando a sobrevida.

Durante os surtos, utilizam-se corticosteroides, em doses variáveis conforme a gravidade do acometimento. Casos leves podem responder ao tratamento tópico ou a baixas doses de prednisona, enquanto manifestações graves, como nefrite proliferativa, comprometimento neurológico ou hemorragia alveolar, frequentemente requerem pulsoterapia com metilprednisolona.

Os principais imunossupressores utilizados incluem **azatioprina, micofenolato mofetil, metotrexato** e **ciclofosfamida**, sendo a escolha baseada nos órgãos acometidos e na gravidade da doença. O micofenolato e a ciclofosfamida constituem os tratamentos de indução mais empregados na nefrite lúpica proliferativa.

Entre as terapias biológicas, o **belimumabe** (anticorpo anti-BLyS) mostrou redução da atividade da doença e do número de exacerbações em pacientes com LES ativo. Mais recentemente, o **anifrolumabe**, anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor do interferon tipo I, tornou-se uma importante opção terapêutica para pacientes com atividade persistente, principalmente nas manifestações cutâneas e articulares.

O acompanhamento periódico inclui avaliação clínica, hemograma, função renal, exame de urina, proteinúria, dosagem de C3, C4 e anti-DNA de dupla hélice, permitindo identificar precocemente recaídas e ajustar o tratamento.

Tabela 1. Principais Autoanticorpos no Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)

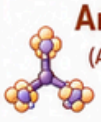
Autoanticorpo	Importância clínica
FAN (ANA)	Principal exame de rastreamento do LES. Sensibilidade >95%, porém baixa especificidade. Um FAN positivo isoladamente não confirma o diagnóstico.
Anti-DNA de dupla hélice (anti-dsDNA)	Alta especificidade para LES. Correlaciona-se com a atividade da doença, especialmente da nefrite lúpica.
Anti-Sm (Smith)	Autoanticorpo de maior especificidade para LES. Presente em 20–30% dos pacientes; quando positivo, praticamente confirma o diagnóstico.
Anti-Ro (SSA)	Associado ao lúpus cutâneo subagudo, fotossensibilidade, lúpus neonatal e bloqueio cardíaco congênito. Também ocorre na síndrome de Sjögren.
Anti-La (SSB)	Frequentemente associado ao anti-Ro. Mais comum na síndrome de Sjögren, podendo ocorrer também no LES e no lúpus neonatal.
Anticorpos antifosfolípides	Anticardiolipina, anticoagulante lúpico e anti-β2-glicoproteína I. Associados à síndrome antifosfolípide, trombose arterial e venosa, perdas gestacionais recorrentes e trombocitopenia.

Tabela 2: Autoanticorpos: doenças e métodos laboratoriais I

AUTOANTICORPOS I

SIGLA, SIGNIFICADO / ALVO ANTIGÊNICO, PRINCIPAIS DOENÇAS ASSOCIADAS E MÉTODOS LABORATORIAIS

Autoanticorpos são imunoglobulinas produzidas contra componentes próprios do organismo. São importantes ferramentas diagnósticas e de classificação de doenças autoimunes.

AUTOANTICORPO (SIGLA)	SIGNIFICADO / ALVO ANTIGÊNICO	PRINCIPAIS DOENÇAS ASSOCIADAS (ONDE SÃO MAIS ACHADOS)	MÉTODOS LABORATORIAIS UTILIZADOS
ANA (Antinuclear Antibody) 	Anticorpos antinucleares. Reagem com componentes do núcleo celular (DNA, histonas, RNPs, etc.).	• Lúpus eritematoso sistêmico (LES) • Síndrome de Sjögren • Esclerose sistêmica (esclerodermia) • Dermatomiosite / Polimiosite • Doença mista do tecido conjuntivo • Hepatite autoimune • Tireoidite autoimune (pode ocorrer em outras condições autoimunes e infecções)	• Imunofluorescência indireta (IFI) em células HEp-2 (método de triagem) • Testes adicionais de especificidade: – ELISA – Imunoblot / Line blot – Multiplex (microarranjos)
Anti-dsDNA (Anti-double stranded DNA) 	Anticorpos contra DNA de fita dupla (nativo).	• Lúpus eritematoso sistêmico (LES) (associado à atividade da doença, especialmente nefrite)	• ELISA (alta sensibilidade) • Imunofluorescência indireta com *Crithidia luciliae* (alta especificidade) • Farr assay (radioimunoensaio) • Multiplex
Anti-Ro/SSA (Anti-Sjögren Syndrome A) 	Anticorpos contra proteínas Ro: Ro60 (SSA) e Ro52 (TRIM21).	• Síndrome de Sjögren primária • Lúpus eritematoso sistêmico (LES) • Lúpus neonatal (bloqueio cardíaco congênito e lesões cutâneas) • Fotossensibilidade idiopática	• ELISA • Imunoblot / Line blot • Imunofluorescência indireta (padrão citoplasmático pontilhado em HEp-2) • Multiplex
Anti-La/SSB (Anti-Sjögren Syndrome B) 	Anticorpos contra proteína La/SSB (associada ao RNA).	• Síndrome de Sjögren primária • Lúpus eritematoso sistêmico (LES) (geralmente associado ao anti-Ro) • Lúpus neonatal (pode ocorrer)	• ELISA • Imunoblot / Line blot • Imunofluorescência indireta • Multiplex
Anti-Sm (Anti-Smith) 	Anticorpos contra proteínas Sm (small nuclear ribonucleoproteins – RNPs).	• Lúpus eritematoso sistêmico (LES) (altamente específico)	• ELISA • Imunoblot / Line blot • Multiplex
Anti-RNP (Anti-ribonuclear protein) 	Anticorpos contra RNPs nucleares (antígeno U1-RNP).	• Doença mista do tecido conjuntivo • Lúpus eritematoso sistêmico (LES) • Esclerose sistêmica (pode ocorrer)	• ELISA • Imunoblot / Line blot • Multiplex

CONCEITO ESSENCIAL

A pesquisa de autoanticorpos deve ser interpretada em conjunto com os dados clínicos e outros exames laboratoriais. A presença de um autoanticorpo apoia o diagnóstico, mas não define isoladamente a doença.

Legenda: ANA = antinuclear antibody; dsDNA = DNA de fita dupla; Ro/SSA = Sjögren syndrome A; La/SSB = Sjögren syndrome B; Sm = Smith; RNP = ribonuclear protein.

Tabela 3: Autoanticorpos: doenças e métodos laboratoriais II

AUTOANTICORPOS II

SIGLA, SIGNIFICADO / ALVO ANTIGÊNICO, PRINCIPAIS DOENÇAS ASSOCIADAS E MÉTODOS LABORATORIAIS

Autoanticorpos são imunoglobulinas produzidas contra componentes próprios do organismo. São importantes ferramentas diagnósticas e de classificação de doenças autoimunes.

AUTOANTICORPO (SIGLA)	SIGNIFICADO / ALVO ANTIGÊNICO	PRINCIPAIS DOENÇAS ASSOCIADAS (ONDE SÃO MAIS ACHADOS)	MÉTODOS LABORATORIAIS UTILIZADOS
Anti-Centrômero (ACA)	Anticorpos contra proteínas do centrômero.	• Esclerose sistêmica (forma limitada/ síndrome de CREST) • Fenômeno de Raynaud primário • Colestase biliar primária (pode ocorrer)	• ELISA (CENP-A, -B, -C, etc.) • Imunofluorescência indireta (padrão centromérico em HEp-2) • Multiplex
Anti-Jo-1 (Anti-histidyl tRNA sintetase)	Anticorpos contra histidil-tRNA sintetase (Jo-1), um dos anticorpos anti-sintetase.	• Dermatomiosite / Polimiosite (associado à doença pulmonar intersticial) • Síndrome anti-sintetase	• ELISA • Imunoblot / Line blot • Multiplex
Anti-Tireoglobulina (Anti-Tg)	Anticorpos contra tireoglobulina.	• Tireoidite de Hashimoto • Doença de Graves (pode ocorrer) • Pós-tireoidectomia (marcador tumoral em carcinoma diferenciado)	• Quimioluminescência (CLIA) • ELISA • Eletroquimioluminescência (ECL)
Anti-TPO (Anti-thyroid peroxidase)	Anticorpos contra tireoperoxidase.	• Tireoidite de Hashimoto • Doença de Graves (pode ocorrer) • Disfunções tireoidianas autoimunes	• Quimioluminescência (CLIA) • ELISA • Eletroquimioluminescência (ECL)
AMA (Antimitochondrial Antibody)	Anticorpos contra antígenos mitocondriais (ex.: M2 – PDC-E2).	• Colestase biliar primária (cirrose biliar primária)	• ELISA (M2) • Imunofluorescência indireta (padrão mitocondrial em HEp-2)
ASMA (Anti-smooth muscle Antibody)	Anticorpos contra componentes do músculo liso (actina, miosina, etc.).	• Hepatite autoimune tipo 1 • Outras hepatopatias autoimunes	• Imunofluorescência indireta (substrato: fígado, rim, estômago) • ELISA

MÉTODOS LABORATORIAIS – VISÃO GERAL

Imunofluorescência indireta (IFI)
- Método de triagem para ANA
- Substrato: células HEp-2
- Padrões de fluorescência orientam o diagnóstico
- Semi-quantitativo (títulos)

ELISA
- Detecta anticorpos específicos
- Alta sensibilidade
- Quantitativo ou semiquantitativo
- Automatizável

Imunoblot / Line blot
- Detecta múltiplos autoanticorpos em uma única tira
- Alta especificidade
- Útil para esclarecimento diagnóstico

Multiplex (microarranjos)
- Detecta múltiplos autoanticorpos simultaneamente
- Pequena quantidade de soro
- Resultados quantitativos

CONCEITO ESSENCIAL

A pesquisa de autoanticorpos deve ser interpretada em conjunto com os dados clínicos e outros exames laboratoriais. A presença de um autoanticorpo apoia o diagnóstico, mas não define isoladamente a doença.

Legenda: ACA = anticentrômero; Jo-1 = histidil-tRNA sintetase; Tg = tireoglobulina; TPO = tireoperoxidase; AMA = antimitochondrial antibody; ASMA = anti-smooth muscle antibody; ELISA = ensaio imunoenzimático.

Pérolas Clínicas

- O FAN positivo é um excelente exame de rastreamento, mas não confirma isoladamente o diagnóstico de LES.
- FAN é o exame de maior sensibilidade.
- Anti-Sm é o exame de maior especificidade.
- Anti-dsDNA é o melhor marcador de atividade da doença, especialmente da nefrite lúpica.
- A associação de anti-dsDNA elevado com redução de C3 e C4 sugere atividade imunológica do LES e deve motivar investigação de comprometimento renal.
- A combinação de anti-DNA de dupla hélice elevado e redução de C3 e C4 geralmente indica atividade da doença, especialmente da nefrite lúpica.
- A hidroxicloroquina deve ser utilizada na maioria dos pacientes, reduzindo surtos e melhorando a sobrevida.
- A biópsia renal é indispensável para classificar a nefrite lúpica e orientar o tratamento.
- A imunofluorescência renal apresenta o clássico padrão "full house", com depósitos de IgG, IgA, IgM, C3 e C1q, fortemente sugestivo de nefrite lúpica.
- A principal causa de morbidade no LES continua sendo o comprometimento renal, enquanto infecções e doença cardiovascular representam importantes causas de mortalidade.
- O diagnóstico e o tratamento precoces modificam significativamente o prognóstico, permitindo que muitos pacientes apresentem boa qualidade de vida e sobrevida prolongada.

17.3 Artrite Reumatoide

Descrição

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória crônica caracterizada por sinovite persistente, destruição progressiva da cartilagem e do osso, levando à deformidade articular e incapacidade funcional quando não tratada precocemente. A doença resulta da perda da tolerância imunológica, com ativação de linfócitos T e B, produção de autoanticorpos e liberação de citocinas inflamatórias, especialmente TNF-α, IL-6 e IL-1.

Acomete aproximadamente 0,5–1% da população mundial, predominando em mulheres (3:1), com maior incidência entre a quarta e sexta décadas de vida. Entretanto, pode ocorrer em qualquer idade, inclusive na infância (artrite idiopática juvenil).

A predisposição genética, principalmente relacionada aos alelos HLA-DRB1 ("shared epitope"), associada a fatores ambientais, como tabagismo, obesidade e periodontite por Porphyromonas gingivalis, contribui para o desenvolvimento da doença.

O diagnóstico precoce e o tratamento imediato com medicamentos modificadores do curso da doença (DMARDs) reduziram significativamente as deformidades articulares e melhoraram o prognóstico nas últimas décadas.

ARTRITE REUMATOIDE

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E RADIOLÓGICAS

A. PACIENTE

Manifestações clínicas típicas da artrite reumatoide.

- Desvio ulnar dos dedos
- Deformidade em pescoço de cisne
- Deformidade em botoeira
- Edema de punhos
- Nódulos reumatoides (cotovelos)



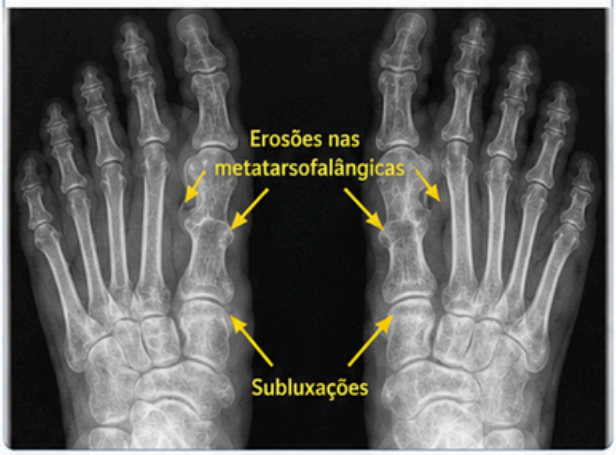
B. RADIOGRAFIA DAS MÃOS

Erosões ósseas, estreitamento do espaço articular, osteopenia periarticular e desvio ulnar.

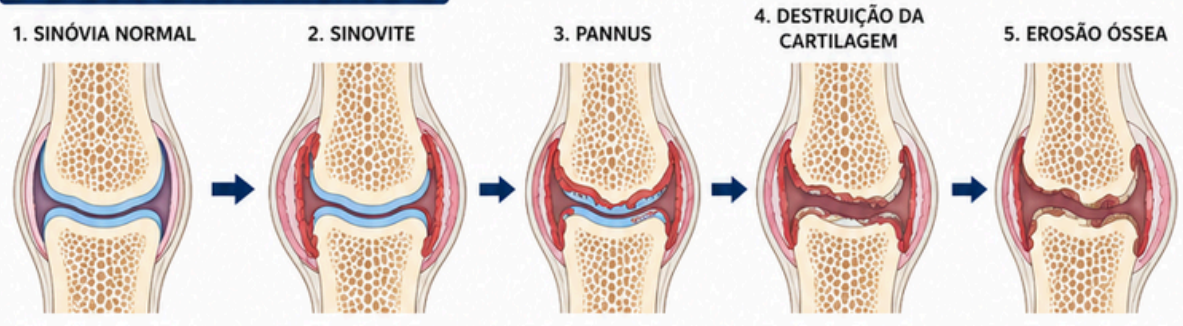


C. RADIOGRAFIA DOS PÉS

Comprometimento das articulações metatarsofalângicas com erosões e subluxações.



D. PROGRESSÃO DA LESÃO ARTICULAR



CONCEITO-CHAVE

A artrite reumatoide caracteriza-se por sinovite inflamatória crônica com formação de pannus, que provoca erosão progressiva da cartilagem e do osso, levando às deformidades articulares e perda funcional quando não tratada precocemente.

Figura 7. Principais manifestações clínicas e radiológicas da Artrite Reumatóide

Quadro clínico

A apresentação típica consiste em poliartrite inflamatória simétrica, envolvendo principalmente pequenas articulações das mãos e dos pés.

Os principais sintomas incluem:

- dor articular persistente;
- rigidez matinal superior a uma hora;
- edema e calor articular;
- limitação funcional progressiva;
- fadiga intensa;
- perda de peso;
- febre baixa em casos ativos.

As articulações mais acometidas são:

- metacarpofalângicas (MCF);
- interfalângicas proximais (IFP);
- punhos;
- metatarsofalângicas (MTF).

As interfalângicas distais geralmente são poupadas.

Sem tratamento adequado podem surgir deformidades características, como:

- desvio ulnar dos dedos;
- deformidade em pescoço de cisne;
- deformidade em botoeira;
- subluxações articulares;
- ruptura de tendões.



Figura 8. Principais deformidades da artrite reumatoide.

A artrite reumatoide caracteriza-se por inflamação crônica da membrana sinovial, com formação do **pannus**, tecido inflamatório que invade progressivamente a cartilagem e o osso subcondral. Esse processo leva ao estreitamento do espaço articular, erosões ósseas marginais e deformidades permanentes.

As deformidades mais características incluem **desvio ulnar dos dedos, pescoço de cisne, botoeira** e **polegar em Z**, ilustradas na figura. As radiografias evidenciam inicialmente osteopenia periarticular e, posteriormente, erosões, subluxações e destruição articular progressiva.

O diagnóstico precoce e o tratamento com medicamentos modificadores do curso da doença (DMARDs) e terapias biológicas são fundamentais para controlar a inflamação, prevenir deformidades irreversíveis e preservar a função articular.

Pérola Clínica

A destruição articular da artrite reumatoide decorre da persistência da sinovite inflamatória e da formação do pannus. O tratamento instituído precocemente pode interromper esse processo e modificar significativamente o prognóstico da doença.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico da artrite reumatoide baseia-se na associação entre manifestações clínicas, exames laboratoriais e métodos de imagem. Nenhum exame isoladamente confirma ou exclui a doença, sendo fundamental a interpretação conjunta dos achados clínicos.

Fator reumatoide (FR)

O fator reumatoide é um autoanticorpo, geralmente da classe IgM, dirigido contra a fração Fc da IgG. Está presente em aproximadamente 70–80% dos pacientes com artrite reumatoide estabelecida. Embora seja um importante marcador diagnóstico, apresenta baixa especificidade, podendo ser encontrado em idosos saudáveis e em outras doenças autoimunes, infecciosas e inflamatórias crônicas. Títulos elevados associam-se a doença mais agressiva, manifestações extra-articulares e pior prognóstico.

Anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico (Anti-CCP ou ACPA)

Os anticorpos antipeptídeos citrulinados (ACPAs) constituem o marcador sorológico mais específico da artrite reumatoide. Esses autoanticorpos reconhecem proteínas que sofreram citrulinação, um processo pós-traducional no qual o aminoácido arginina é convertido em citrulina pela ação da enzima peptidilarginina deiminase (PAD).

Em indivíduos geneticamente predispostos, principalmente portadores de alelos HLA-DRB1 (shared epitope), proteínas citrulinadas passam a ser reconhecidas como antígenos pelo sistema imunológico, desencadeando

resposta autoimune com produção de ACPAs. Esse fenômeno pode ocorrer anos antes do aparecimento das manifestações clínicas e acredita-se que fatores ambientais, como tabagismo, periodontite por Porphyromonas gingivalis e exposição à sílica, favoreçam a citrulinação e iniciem a perda da tolerância imunológica.

Na prática clínica, utiliza-se o teste para anticorpos antipeptídeo citrulinado cíclico (Anti-CCP), desenvolvido com peptídeos sintéticos cíclicos que aumentam a precisão diagnóstica do ensaio.

O Anti-CCP apresenta sensibilidade de aproximadamente 70–80% e especificidade entre 95 e 98%, sendo superior ao fator reumatoide para confirmar o diagnóstico. Além disso, sua presença associa-se a maior risco de erosões ósseas precoces, progressão radiológica e evolução mais agressiva da doença.

Pacientes com Anti-CCP positivo e fator reumatoide positivo apresentam maior probabilidade de desenvolver artrite reumatoide erosiva e manifestações extra-articulares, enquanto indivíduos com Anti-CCP positivo, mesmo antes do início da artrite, possuem risco significativamente aumentado de desenvolver a doença nos anos subsequentes.
O Anti-CCP é o autoanticorpo mais específico da artrite reumatoide e pode tornar-se positivo vários anos antes do início dos sintomas, sendo um dos melhores marcadores para diagnóstico precoce e prognóstico de doença erosiva.

O Anti-CCP é determinado por técnicas de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), atualmente o método mais utilizado na prática clínica devido à sua elevada sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade. O resultado é expresso em U/mL (ou unidades equivalentes conforme o fabricante), sendo interpretado de acordo com os valores de referência do laboratório. Valores elevados reforçam o diagnóstico e costumam correlacionar-se com maior gravidade e progressão da doença.

Velocidade de hemossedimentação (VHS)

A VHS costuma estar elevada durante períodos de atividade inflamatória e auxilia na avaliação da resposta terapêutica. Entretanto, é um marcador inespecífico e pode estar aumentada em diversas outras condições.

Proteína C reativa (PCR)

A PCR reflete a atividade inflamatória de forma mais rápida que a VHS. Valores elevados sugerem doença ativa e são utilizados para monitorar a eficácia do tratamento e compõem índices de atividade, como o **DAS28-CRP.**

Hemograma

As alterações mais frequentes incluem:

- anemia da doença crônica;
- trombocitose reacional;
- leucocitose discreta durante atividade inflamatória.

Neutropenia associada à esplenomegalia sugere síndrome de Felty.

Autoanticorpos

Embora o **FAN** possa ser positivo em cerca de **20–40%** dos pacientes, geralmente em baixos títulos, ele não faz parte dos critérios diagnósticos da artrite reumatoide. Sua principal utilidade é auxiliar no diagnóstico diferencial com outras doenças autoimunes, especialmente o lúpus eritematoso sistêmico.

Líquido sinovial

Quando há derrame articular, a análise do líquido sinovial demonstra padrão inflamatório caracterizado por:

- aspecto turvo;
- diminuição da viscosidade;
- predomínio de neutrófilos;
- contagem de leucócitos geralmente entre 2.000 e 50.000 células/mm³;
- culturas negativas.

O exame é particularmente útil para excluir artrite séptica e artrite por cristais.

Tabela 4. Exames laboratoriais na artrite reumatoide

Exame	Principal utilidade
Anti-CCP (ACPA)	Maior especificidade; diagnóstico precoce e predição de doença erosiva.
Fator reumatoide (FR)	Apoia o diagnóstico e possui valor prognóstico.
Proteína C reativa (PCR)	Avalia atividade inflamatória e resposta ao tratamento.
Velocidade de hemossedimentação (VHS)	Monitoriza a atividade da doença.

Hemograma	Identifica anemia da doença crônica, trombocitose e síndrome de Felty.
Líquido sinovial	Confirma padrão inflamatório e exclui artrite séptica ou por cristais.

Pérola clínica

A combinação de artrite inflamatória simétrica, anti-CCP positivo e fator reumatoide positivo apresenta elevada probabilidade diagnóstica para artrite reumatoide. Entre os exames laboratoriais, o anti-CCP é o marcador de maior especificidade e o melhor preditor de doença erosiva.

Tratamento

O tratamento da artrite reumatoide tem como objetivo controlar a inflamação, aliviar a dor, prevenir erosões ósseas, evitar deformidades permanentes e preservar a capacidade funcional e a qualidade de vida. Atualmente, recomenda-se a estratégia treat-to-target, na qual o tratamento é ajustado periodicamente para atingir remissão clínica ou baixa atividade da doença.

Medidas gerais

O paciente deve receber orientação sobre a natureza crônica da doença, cessar o tabagismo, manter peso adequado e realizar atividade física supervisionada. Fisioterapia e terapia ocupacional são importantes para preservar a mobilidade, fortalecer a musculatura e prevenir deformidades. Em fases de atividade intensa, órteses podem proporcionar alívio temporário da dor e proteção articular.

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

Os AINEs promovem melhora da dor e da rigidez articular, porém **não modificam a evolução da doença** nem impedem a destruição articular. Devem ser utilizados pelo menor tempo possível, considerando os riscos gastrointestinais, cardiovasculares e renais.

Corticosteroides

A prednisona em baixas doses (geralmente ≤10 mg/dia) pode ser utilizada como terapia de transição ("bridging therapy") até que os medicamentos modificadores da doença apresentem efeito clínico. O uso prolongado deve ser evitado devido ao risco de osteoporose, diabetes mellitus, hipertensão arterial, catarata e infecções.

Medicamentos modificadores do curso da doença (DMARDs convencionais)

O metotrexato é considerado o tratamento de primeira escolha para a maioria dos pacientes. Deve ser iniciado o mais precocemente possível, associado à suplementação com ácido fólico para reduzir efeitos adversos.

Outras opções incluem:

- leflunomida;
- sulfassalazina;
- hidroxicloroquina.

Esses medicamentos podem ser utilizados isoladamente ou em associação, conforme a atividade da doença e a resposta terapêutica.

Terapias biológicas

Pacientes que permanecem com atividade moderada ou alta apesar do uso adequado de DMARDs convencionais são candidatos às terapias biológicas.

As principais classes incluem:

- Inibidores do TNF-α: adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe pegol.
- Inibidor da IL-6: tocilizumabe.
- Modulador da coestimulação dos linfócitos T: abatacepte.
- Anti-CD20: rituximabe, particularmente útil em pacientes soropositivos para fator reumatoide ou anti-CCP.

Antes do início dessas medicações recomenda-se investigação para tuberculose latente, hepatites B e C, atualização do calendário vacinal e avaliação do risco de infecções.

Inibidores de JAK

Os inibidores das Janus quinases representam uma importante alternativa terapêutica para pacientes com resposta inadequada aos DMARDs convencionais ou às terapias biológicas.

Os principais medicamentos são:

- tofacitinibe;
- baricitinibe;
- upadacitinibe;
- filgotinibe

Esses fármacos são administrados por via oral e apresentam rápida ação anti-inflamatória. Entretanto, exigem monitorização devido ao aumento do risco de infecções oportunistas, herpes-zóster, eventos tromboembólicos e alterações laboratoriais.

Monitorização

A atividade da doença deve ser avaliada regularmente por índices compostos, como DAS28, CDAI e SDAI, associados à avaliação clínica, exames laboratoriais (PCR e VHS) e, quando necessário, exames de imagem.

O tratamento deve ser ajustado até que o paciente atinja remissão clínica ou baixa atividade da doença, reduzindo significativamente o risco de erosões, deformidades e incapacidade funcional.

Pérolas clínicas

- O **metotrexato** permanece como o DMARD de primeira linha para a maioria dos pacientes.
- O tratamento deve ser iniciado **o mais precocemente possível**, idealmente nos primeiros meses após o início dos sintomas.
- A ausência de resposta após **3 a 6 meses** de tratamento exige reavaliação e intensificação terapêutica.
- As terapias biológicas e os inibidores de JAK transformaram o prognóstico da artrite reumatoide, tornando as deformidades graves muito menos frequentes quando o tratamento é instituído precocemente.
- Antes do uso de imunobiológicos ou inibidores de JAK, é indispensável investigar tuberculose latente, hepatites virais e revisar o esquema vacinal do paciente.

17.4 Esclerose Sistêmica (Esclerodermia)

Descrição

A **esclerose sistêmica (ES)**, também denominada **esclerodermia**, é uma doença autoimune crônica do tecido conjuntivo caracterizada por **vasculopatia de pequenos vasos**, ativação imunológica e fibrose progressiva da pele e de órgãos internos. A doença resulta da interação entre predisposição genética, fatores ambientais e alterações da resposta imune, culminando em lesão endotelial, produção de autoanticorpos e deposição excessiva de colágeno.

Acomete predominantemente mulheres entre a terceira e a sexta décadas de vida, com proporção aproximada de **4 a 5 mulheres para cada homem**. Embora seja considerada uma doença rara, apresenta elevada morbidade devido ao comprometimento pulmonar, cardíaco, renal e gastrointestinal.

A manifestação inicial mais frequente é o **fenômeno de Raynaud**, que pode preceder em vários anos o aparecimento do espessamento cutâneo. Com a progressão da doença, desenvolvem-se endurecimento da pele, limitação da mobilidade das mãos, alterações vasculares e comprometimento de diversos órgãos.

De acordo com a extensão do acometimento cutâneo, a doença é classificada em duas formas principais:

- **Esclerose sistêmica cutânea limitada**, caracterizada por espessamento da pele restrito às extremidades distais e face, geralmente associada ao anticorpo anticentrômero e evolução mais lenta.
- **Esclerose sistêmica cutânea difusa**, na qual o espessamento cutâneo estende-se proximalmente aos cotovelos e joelhos, envolvendo tronco e maior risco de fibrose pulmonar, crise renal esclerodérmica e comprometimento cardíaco.

A lesão vascular persistente promove isquemia tecidual e ativa fibroblastos, responsáveis pela produção exagerada de colágeno e matriz extracelular. Como consequência, ocorre perda da elasticidade da pele e fibrose progressiva de órgãos internos.

O diagnóstico precoce é fundamental, pois o reconhecimento das manifestações iniciais permite instituir tratamento adequado, prevenir complicações e melhorar significativamente o prognóstico dos pacientes.

Quadro clínico

A esclerose sistêmica apresenta grande variabilidade clínica, desde formas limitadas à pele até quadros com comprometimento grave de múltiplos órgãos. Na maioria dos pacientes, o **fenômeno de Raynaud** representa a primeira manifestação da doença, podendo anteceder o diagnóstico em meses ou anos. Os episódios são desencadeados pelo frio ou estresse emocional e caracterizam-se por alterações sequenciais da coloração dos dedos (palidez, cianose e hiperemia), frequentemente acompanhadas por dor, parestesias e sensação de frio.

O espessamento cutâneo constitui a principal característica da doença. Inicialmente observa-se edema das mãos e dedos ("dedos em salsicha"), evoluindo para **esclerodactilia**, com pele endurecida, brilhante e aderida aos planos profundos, dificultando a flexão dos dedos e comprometendo progressivamente a função das mãos. Com a evolução podem surgir contraturas articulares, reabsorção das falanges distais (acro-osteólise), ulcerações digitais e cicatrizes isquêmicas.

O acometimento da face é bastante característico, manifestando-se por **microstomia**, afinamento dos lábios, desaparecimento das pregas cutâneas, aspecto inexpressivo ("fácies em máscara") e pregueamento radial ao redor da boca. **Telangiectasias** são frequentes na face, lábios, língua, mãos e tronco, representando importante manifestação da vasculopatia.

O trato gastrointestinal é acometido em mais de 80% dos pacientes. O comprometimento esofágico provoca refluxo gastroesofágico, disfagia e esofagite por redução da motilidade do esôfago distal. Também podem ocorrer gastroparesia, distensão abdominal, má absorção intestinal, constipação ou episódios de pseudo-obstrução intestinal.

O comprometimento pulmonar constitui atualmente a principal causa de morbidade e mortalidade na esclerose sistêmica. **A doença pulmonar intersticial** manifesta-se por dispneia progressiva e tosse seca, enquanto a **hipertensão arterial pulmonar** ocorre principalmente na forma cutânea limitada, podendo evoluir com insuficiência cardíaca direita.

As manifestações cardiovasculares incluem pericardite, derrame pericárdico, arritmias, distúrbios de condução e fibrose miocárdica. Embora muitas vezes silenciosas, essas alterações influenciam significativamente o prognóstico.

O acometimento renal pode manifestar-se por hipertensão arterial e, mais raramente, pela **crise renal esclerodérmica**, caracterizada por hipertensão grave de início súbito, insuficiência renal rapidamente progressiva e anemia hemolítica microangiopática. Apesar de menos frequente atualmente, permanece uma das complicações mais graves da doença.

Alterações musculoesqueléticas são comuns e incluem artralgias, artrite, rigidez articular, fraqueza muscular, tenossinovite e atrito tendíneo, contribuindo para importante limitação funcional.

Além das manifestações clínicas, alguns achados são altamente sugestivos de esclerose sistêmica, como **capilaroscopia periungueal alterada**, telangiectasias disseminadas, calcinose cutânea e positividade de autoanticorpos específicos, especialmente **anticentrômero, anti-topoisomerase I (anti-Scl-70)** e **anti-RNA polimerase III.**

O reconhecimento precoce dessas manifestações é essencial, pois permite diagnóstico em fases iniciais, monitorização das complicações viscerais e instituição de tratamento adequado antes da instalação de lesões irreversíveis.

Diagnóstico

O diagnóstico da esclerose sistêmica baseia-se na associação entre manifestações clínicas características, autoanticorpos específicos e alterações da microcirculação demonstradas pela capilaroscopia periungueal. O reconhecimento precoce é fundamental, pois possibilita monitorização adequada e tratamento das complicações viscerais antes do aparecimento de lesões irreversíveis.

A presença de **fenômeno de Raynaud**, espessamento cutâneo dos dedos (esclerodactilia), telangiectasias, úlceras digitais, calcinose cutânea e comprometimento esofágico deve sempre levantar a suspeita diagnóstica. A avaliação clínica deve ser complementada por exames laboratoriais, testes de função pulmonar, tomografia computadorizada de alta resolução do tórax, ecocardiograma e, quando indicado, avaliação da função renal e cardíaca.

Os **critérios de classificação do American College of Rheumatology (ACR)** e **da European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) de 2013** são atualmente os mais utilizados. O espessamento cutâneo proximal às

articulações metacarpofalângicas é suficiente para classificar a doença. Na ausência desse achado, a soma de manifestações clínicas, vasculares, laboratoriais e capilaroscópicas permite estabelecer o diagnóstico.

A **capilaroscopia periungueal** é um dos exames mais importantes nas fases iniciais da doença. O padrão esclerodérmico caracteriza-se por capilares dilatados (megacapilares), áreas avasculares, micro-hemorragias e desorganização progressiva da arquitetura capilar. Essas alterações podem estar presentes vários anos antes do aparecimento do espessamento cutâneo.

A pesquisa de autoanticorpos específicos auxilia no diagnóstico e fornece importantes informações prognósticas. Os principais são:

- **FAN (ANA):** positivo em mais de 90% dos pacientes.
- **Anticentrômero:** mais frequente na forma cutânea limitada, associado à hipertensão arterial pulmonar e evolução mais lenta.
- **Anti-topoisomerase I (anti-Scl-70):** relacionado à forma cutânea difusa e maior risco de doença pulmonar intersticial.
- **Anti-RNA polimerase III:** associado à forma difusa rapidamente progressiva e maior risco de crise renal esclerodérmica.

A avaliação da extensão do comprometimento visceral é parte integrante do diagnóstico e deve incluir provas de função pulmonar com difusão do monóxido de carbono (DLCO), tomografia computadorizada de alta resolução do tórax, ecocardiograma Doppler, eletrocardiograma, exames laboratoriais de função renal e urinálise. A investigação precoce dessas complicações permite intervenção antes do aparecimento de danos irreversíveis.

Tabela 5. – Principais exames no diagnóstico da Esclerose Sistêmica

Exame	Principal finalidade	Achados característicos
FAN (ANA)	Rastreamento	Positivo em >90% dos pacientes.
Anticentrômero (ACA)	Classificação e prognóstico	Forma cutânea limitada; risco de hipertensão pulmonar.
Anti-Scl-70 (anti-topoisomerase I)	Classificação e prognóstico	Forma difusa; fibrose pulmonar intersticial.
Anti-RNA polimerase III	Prognóstico	Forma difusa rapidamente progressiva; maior risco de crise renal.

Capilaroscopia periungueal	Diagnóstico precoce	Megacapilares, micro-hemorragias, áreas avasculares e neoangiogênese.
Espirometria + DLCO	Avaliação pulmonar	Detecta comprometimento pulmonar precoce.
TCAR de tórax	Avaliação pulmonar	Fibrose pulmonar intersticial.
Ecocardiograma	Avaliação cardíaca	Rastreamento de hipertensão arterial pulmonar.
Função renal	Monitorização	Elevação da creatinina e sinais de crise renal esclerodérmica.

Diagnóstico laboratorial e autoanticorpos

Os exames laboratoriais desempenham importante papel na confirmação diagnóstica, na classificação clínica, na avaliação prognóstica e no acompanhamento da esclerose sistêmica. Embora nenhum autoanticorpo seja patognomônico, a presença de anticorpos específicos, associada às manifestações clínicas e à capilaroscopia periungueal, permite estabelecer o diagnóstico com elevada confiabilidade.

O **FAN (ANA)** é positivo em mais de **90% dos pacientes**, constituindo o principal exame de rastreamento. Entretanto, assim como ocorre em outras doenças autoimunes, sua positividade isolada não confirma o diagnóstico.

Os autoanticorpos específicos apresentam importante correlação com o fenótipo clínico da doença.

O **anticorpo anticentrômero (ACA)** é encontrado principalmente na esclerose **sistêmica cutânea limitada**. Esses pacientes costumam apresentar fenômeno de Raynaud de longa duração, evolução lenta, telangiectasias e maior risco de desenvolver hipertensão arterial pulmonar.

O **anticorpo anti-topoisomerase I (anti-Scl-70)** é mais frequente na forma cutânea difusa, estando associado à rápida progressão do espessamento cutâneo, fibrose pulmonar intersticial e pior prognóstico.

O **anticorpo anti-RNA polimerase III** relaciona-se à forma difusa rapidamente progressiva, apresentando maior risco de crise renal esclerodérmica e associação descrita com neoplasias diagnosticadas próximo ao início da doença.

Outros autoanticorpos menos frequentes incluem os anticorpos **anti-U3 RNP (fibrilarina), anti-Th/To, anti-PM/Scl, anti-Ku** e **anti-U1 RNP**, frequentemente encontrados nas síndromes de sobreposição com miosites ou doença mista do tecido conjuntivo.

Além da pesquisa de autoanticorpos, devem ser solicitados hemograma, função renal, provas inflamatórias, creatinoquinase (CK) quando houver suspeita de miosite associada, além da avaliação pulmonar e cardíaca conforme o quadro clínico.

Capilaroscopia periungueal

A **capilaroscopia periungueal** é um exame simples, não invasivo e de grande importância no diagnóstico precoce da esclerose sistêmica. Permite a visualização da microcirculação da prega ungueal, identificando alterações vasculares características que frequentemente precedem o aparecimento do espessamento cutâneo.

O exame é particularmente indicado em pacientes com **fenômeno de Raynaud**, sendo capaz de diferenciar o Raynaud primário das formas secundárias associadas às doenças do tecido conjuntivo.

O padrão capilaroscópico da esclerose sistêmica caracteriza-se por:

- **megacapilares** (capilares dilatados);
- **micro-hemorragias periungueais**;
- **redução da densidade capilar**;
- **áreas avasculares**;
- **neoangiogênese**, com capilares ramificados e desorganizados.

Essas alterações evoluem de maneira relativamente previsível, permitindo classificar o padrão esclerodérmico em três fases:

- **Padrão precoce:** poucos megacapilares e micro-hemorragias, com arquitetura capilar ainda preservada.
- **Padrão ativo:** aumento do número de megacapilares, hemorragias frequentes e início da perda capilar.
- **Padrão tardio:** extensa perda de capilares, áreas avasculares, neoangiogênese e importante desorganização da microcirculação.

A presença de um padrão esclerodérmico em pacientes com fenômeno de Raynaud e autoanticorpos específicos aumenta significativamente a probabilidade de evolução para esclerose sistêmica.

Além do valor diagnóstico, a capilaroscopia possui importância prognóstica, pois a perda progressiva de capilares está associada a maior risco de úlceras digitais, hipertensão arterial pulmonar e comprometimento visceral.

Como é realizada a capilaroscopia periungueal?

A capilaroscopia periungueal é um exame **simples, indolor, não invasivo** e de rápida execução, utilizado para avaliar a microcirculação da região periungueal. A transparência da pele nessa região permite a visualização direta das alças capilares, que se dispõem paralelamente à superfície cutânea.

O exame é realizado com o paciente em ambiente climatizado (20–23ºC), após um período de repouso de aproximadamente **15 a 20 minutos,** evitando-se exposição prévia ao frio, tabagismo, cafeína e traumatismos locais, que podem alterar a circulação periférica.

Inicialmente aplica-se uma gota de **óleo de imersão** (óleo de cedro, óleo mineral ou óleo de microscopia) sobre a prega ungueal para aumentar a transparência da epiderme e reduzir a reflexão da luz.

A avaliação é realizada utilizando-se um capilaroscópio, estereomicroscópio ou videocapilaroscópio com aumento de **100 a 200 vezes**, sendo este último considerado o método de escolha por permitir documentação fotográfica e análise quantitativa.

Habitualmente examinam-se **oito dedos** (do segundo ao quinto dedos de ambas as mãos), evitando-se os polegares devido à menor qualidade da visualização dos capilares.

Durante o exame são analisados:

- densidade capilar (número de capilares por milímetro);
- morfologia das alças capilares;
- presença de **megacapilares**;
- micro-hemorragias;
- áreas avasculares;
- neoangiogênese;
- desorganização da arquitetura vascular.

O exame tem duração média de **10 a 20 minutos**, não provoca dor e pode ser repetido periodicamente para monitorar a evolução da doença e a resposta ao tratamento.

Principais indicações

- Fenômeno de Raynaud.
- Suspeita de esclerose sistêmica.
- Doença mista do tecido conjuntivo.
- Dermatomiosite.
- Síndrome de Sjögren.
- Monitorização de pacientes com doenças do tecido conjuntivo.

Interpretação

Na **capilaroscopia normal**, observam-se alças capilares finas, homogêneas, paralelas entre si e distribuídas regularmente, com densidade aproximada de **7 a 12 capilares por milímetro**.

Na **esclerose sistêmica**, o exame evidencia o clássico **padrão esclerodérmico**, caracterizado por megacapilares, micro-hemorragias, perda progressiva de capilares, áreas avasculares e neoangiogênese.



Figura 9. Capilaroscopia na Esclerose Sistêmica.

Pérola clínica

Em pacientes com **fenômeno de Raynaud**, a associação de **FAN positivo**, **autoanticorpos específicos** e **capilaroscopia periungueal com padrão esclerodérmico** permite o diagnóstico da esclerose sistêmica em fases muito precoces, frequentemente antes do aparecimento do espessamento cutâneo. Isso possibilita monitorização e tratamento mais precoces, reduzindo o risco de complicações irreversíveis.

Histopatologia

A biópsia cutânea não é obrigatória para o diagnóstico da esclerose sistêmica

porém pode ser útil em casos atípicos ou para exclusão de outras doenças esclerosantes. Os achados histológicos variam conforme o estágio evolutivo da doença.

Nas fases iniciais observa-se edema da derme, infiltrado inflamatório linfocitário perivascular discreto e lesão endotelial dos pequenos vasos. Com a evolução ocorre intensa ativação dos fibroblastos, levando ao aumento da síntese de colágeno e espessamento progressivo da derme.

Nas fases estabelecidas, verifica-se espessamento e hialinização dos feixes de colágeno, substituição do tecido adiposo subcutâneo por tecido fibrótico, atrofia dos anexos cutâneos (folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas) e redução do número de vasos sanguíneos. Pequenas artérias e arteríolas apresentam espessamento da íntima e estreitamento luminal, refletindo a vasculopatia característica da doença.

Nos casos de acometimento pulmonar, a biópsia evidencia fibrose intersticial progressiva. No rim, a crise renal esclerodérmica caracteriza-se por espessamento fibrointimal das arteríolas, redução do lúmen vascular e áreas de necrose fibrinoide. A biópsia renal, entretanto, raramente é necessária.

A imunofluorescência direta geralmente não apresenta depósitos específicos, diferentemente do lúpus eritematoso.

Tratamento

O tratamento da esclerose sistêmica deve ser individualizado conforme os órgãos acometidos, uma vez que não existe terapia capaz de reverter completamente a fibrose já estabelecida. O objetivo principal é controlar a atividade da doença, prevenir lesões irreversíveis, reduzir sintomas e melhorar a qualidade de vida.

A proteção contra o frio, interrupção do tabagismo e cuidados rigorosos com a pele constituem medidas fundamentais para todos os pacientes. A fisioterapia e a terapia ocupacional ajudam a preservar a mobilidade articular e a função das mãos.

Fenômeno de Raynaud

É o primeiro alvo terapêutico na maioria dos pacientes.

Primeira linha

- Bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina ou anlodipino).

Casos refratários

- Inibidores da fosfodiesterase-5 (sildenafila ou tadalafila).
- Bosentana (prevenção de úlceras digitais recorrentes).
- Prostanoides intravenosos (iloprosta), quando disponíveis.

Comprometimento cutâneo e pulmonar

Pacientes com espessamento cutâneo difuso ou doença pulmonar intersticial devem receber imunossupressão.

Principais opções:

- Micofenolato mofetil (primeira escolha).
- Ciclofosfamida (casos graves).
- Azatioprina (manutenção em alguns pacientes).
- Rituximabe (casos refratários).
- Tocilizumabe em pacientes selecionados, especialmente na forma inflamatória precoce com comprometimento pulmonar.

Nos pacientes com doença pulmonar intersticial progressiva, o **nintedanibe** pode reduzir a velocidade de perda da função pulmonar.

Hipertensão arterial pulmonar

O tratamento deve ser realizado em centros especializados e pode incluir:

- Bosentana.
- Ambrisentana.
- Macitentana.
- Sildenafila.
- Tadalafila.
- Selexipague.
- Epoprostenol ou treprostinil nos casos graves.

Crise renal esclerodérmica

Trata-se de emergência médica.

O tratamento deve ser iniciado imediatamente com:

- Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), especialmente captopril, mesmo diante de elevação da creatinina.
- Controle rigoroso da pressão arterial.
- Diálise quando necessária.

O uso de corticosteroides em doses elevadas deve ser evitado, pois aumenta o risco de crise renal.

Comprometimento gastrointestinal

- Inibidores da bomba de prótons para refluxo gastroesofágico.
- Pró-cinéticos (domperidona ou metoclopramida) quando indicados.
- Antibióticos cíclicos para supercrescimento bacteriano intestinal.
- Suporte nutricional nos casos avançados.

Acompanhamento

Todos os pacientes devem realizar monitorização periódica para detecção precoce de complicações:

- Espirometria e DLCO.
- Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax.
- Ecocardiograma anual.
- Avaliação periódica da função renal.
- Capilaroscopia periungueal quando indicada.

Pérola terapêutica

O prognóstico da esclerose sistêmica melhorou significativamente nas últimas décadas graças ao diagnóstico precoce, ao rastreamento sistemático da doença pulmonar intersticial e da hipertensão arterial pulmonar e ao tratamento direcionado para cada órgão acometido. Atualmente, a principal causa de mortalidade é o comprometimento pulmonar, motivo pelo qual a vigilância respiratória deve fazer parte do seguimento de todos os pacientes.



Figura 10. Fenômeno de Raynaud desencadeado pelo frio é a manifestação inicial em cerca de 90–95% dos pacientes.



Figura 11. Esclerodactilia com pele brilhante, dedos afilados, dificuldade para flexão e perda das pregas cutâneas.



Figura 12. Face típica de Esclerodermia. Microstomia, afinamento dos lábios, rugas periorais radiais, fácies inexpressiva.



Figura 13. Úlceras digitais e isquemia. Vasculopatia, necrose, dor, risco de amputação.

SÍNDROME CREST

(C – Calcinosis R – Raynaud E – Esophageal dysmotility S – Sclerodactyly T – Telangiectasia)

Forma limitada da esclerose sistêmica, caracterizada por um conjunto de cinco manifestações principais.

C CALCINOSIS

Depósitos de cálcio na pele e nos tecidos subcutâneos.

Mais comum em mãos, dedos, cotovelos e joelhos.



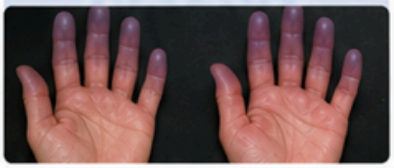
R RAYNAUD

Episódios de vasoespasmo digital desencadeados pelo frio ou estresse, com mudança de cor dos dedos.

1. Palidez (fase isquêmica)

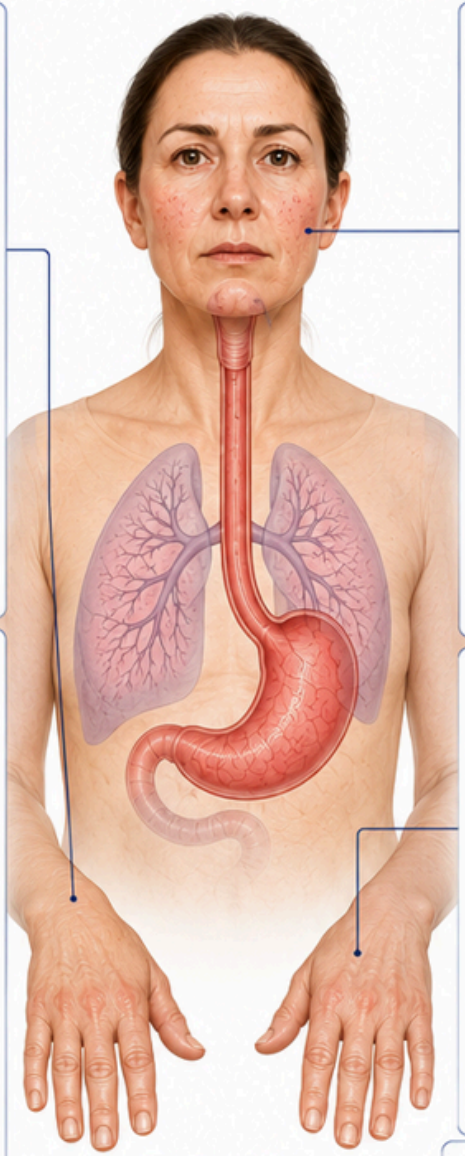


2. Cianose (fase hipóxica)



3. Hiperemia (fase de reperfusão)





E ESOPHAGEAL DYSMOTILITY

Disfunção da motilidade esofágica, causando disfagia, refluxo gastroesofágico e sintomas respiratórios.

Peristaltismo normal | Dismotilidade esofágica



Manifestações clínicas

- Disfagia para sólidos e líquidos
- Pirose e refluxo gastroesofágico
- Regurgitação
- Tosse crônica e rouquidão por refluxo
- Dor retroesternal

S SCLERODACTYLY

Espessamento e endurecimento da pele dos dedos e mãos, com perda das pregas cutâneas e limitação da mobilidade.



Caracterssções clínicas

- Pele lisa, brilhante e endurecida
- Afinamento dos dedos (aspecto "em luva")
- Perda das pregas cutâneas
- Limitação da flexão e extensão

T TELANGIECTASIA

Pequenas dilatações vasculares visíveis na pele e nas mucosas.



Face | Lábios | Mãos

Locais mais frequentes

- Face • Lábios • Língua • Mucosa oral
- Mãos • Antebraços • Tórax

SÍNTESE – CREST

C **Calcinosis** – Depósitos de cálcio na pele e nos tecidos subcutâneos.

R **Raynaud** – Episódios de vasoespasmo digital com mudança de cor dos dedos.

E **Esophageal dysmotility** – Disfunção da motilidade esofágica com disfagia e refluxo.

S **Sclerodactyly** – Espessamento e endurecimento da pele dos dedos e mãos.

T **Telangiectasia** – Pequenas dilatações vasculares na pele e nas mucosas.

OUTRAS MANIFESTAÇÕES PODEM OCORRER

- **Acometimento pulmonar:** fibrose intersticial e hipertensão arterial pulmonar
- **Comprometimento cardíaco:** arritmias, disfunção diastólica, pericardite
- **Acometimento renal:** crise renal esclerodérmica (mais rara na forma limitada)
- **Acometimento gastrointestinal:** intestino delgado (supercrescimento bacteriano), cólon (pseudo-obstrução), fígado (colestase)
- **Fadiga**, perda de peso e sintomas constitucionais

PÉROLA CLÍNICA

A identificação precoce da síndrome CREST permite o acompanhamento adequado e a detecção precoce de complicações, especialmente hipertensão arterial pulmonar e acometimento gastrointestinal, melhorando o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

O diagnóstico baseia-se na associação das manifestações clínicas, autoanticorpos (anti-centrômero em grande parte dos casos) e capilaroscopia periungueal com padrão esclerodérmico.

Figura 14. Síndrome de Crest e suas manifestações clínicas.

17.5 Síndrome de Sjögren

Descrição

A **Síndrome de Sjögren (SS)** é uma doença autoimune crônica caracterizada pela infiltração linfocitária das glândulas exócrinas, principalmente das glândulas salivares e lacrimais, resultando em diminuição da produção de saliva e lágrimas. Como consequência, os pacientes apresentam **xerostomia (boca seca)** e **xeroftalmia (olhos secos)**, manifestações consideradas as marcas registradas da doença.

Embora classicamente acometa as glândulas exócrinas, a Síndrome de Sjögren é uma doença **sistêmica**, podendo envolver articulações, pele, pulmões, rins, sistema nervoso periférico, fígado e vasos sanguíneos. Em alguns pacientes predominam apenas os sintomas de secura; em outros, as manifestações extraglandulares podem determinar o prognóstico.

A doença pode ocorrer de forma **primária**, quando surge isoladamente, ou **secundária,** quando associada a outras doenças autoimunes, especialmente **artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, polimiosite e doença mista do tecido conjuntivo.**

A Síndrome de Sjögren acomete predominantemente mulheres entre a quarta e sexta décadas de vida, com uma proporção aproximada de **9 a 10 mulheres para cada homem.** Sua prevalência estimada na população adulta varia entre **0,1% e 1%**, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados.

A fisiopatologia envolve predisposição genética associada a fatores ambientais, particularmente infecções virais, que desencadeiam resposta autoimune mediada por linfócitos T e B. O resultado é a destruição progressiva das glândulas exócrinas e intensa produção de autoanticorpos, especialmente **anti-Ro (SSA)** e **anti-La (SSB)**.

Uma característica importante da doença é a **hiperatividade das células B**, refletida por hipergamaglobulinemia, presença de fator reumatoide e diversos autoanticorpos. Essa ativação persistente explica o aumento significativo do risco de desenvolvimento de **linfoma não Hodgkin de células B**, considerado a complicação mais grave da doença. O risco de linfoma é aproximadamente **10 a 20 vezes maior** do que na população geral, principalmente nos pacientes com aumento persistente das parótidas, púrpura palpável, crioglobulinemia, hipocomplementemia e atividade sistêmica importante.

O diagnóstico baseia-se na combinação de manifestações clínicas, testes objetivos de secura ocular e salivar, pesquisa de autoanticorpos específicos e, quando necessário, biópsia das glândulas salivares menores do lábio inferior, que demonstra infiltrado linfocitário focal característico.

Embora ainda não exista tratamento curativo, o diagnóstico precoce permite aliviar significativamente os sintomas, prevenir complicações oculares e odontológicas, identificar manifestações sistêmicas e monitorar precocemente o desenvolvimento de linfoma.

Pérola clínica

A associação de **olhos secos, boca seca, fadiga crônica e artralgias**, especialmente em mulheres de meia-idade com **FAN, anti-Ro (SSA)** ou **anti-La (SSB)** positivos, deve levantar fortemente a suspeita de Síndrome de Sjögren. O reconhecimento precoce evita complicações como cáries extensas, úlceras de córnea e atraso no diagnóstico de manifestações sistêmicas.

Anti-Ro/SSA — Autoanticorpos dirigidos principalmente contra as proteínas Ro60 e Ro52. São encontrados com frequência na síndrome de Sjögren e no lúpus eritematoso sistêmico (LES).

Anti-La/SSB — Dirigido contra a proteína La/SSB, relacionada ao processamento de RNA. Ocorre principalmente na síndrome de Sjögren e no LES, geralmente associado ao anti-Ro/SSA.

Quadro clínico

A apresentação clínica da **Síndrome de Sjögren** é bastante variável. A maioria dos pacientes inicia a doença de forma lenta e insidiosa, com sintomas de secura das mucosas, fadiga persistente e dores articulares. Em aproximadamente metade dos casos, além do comprometimento glandular, desenvolvem-se manifestações sistêmicas decorrentes da atividade autoimune.
A manifestação mais característica é a **xeroftalmia**, causada pela diminuição da produção lacrimal. Os pacientes referem sensação de areia nos olhos, ardor, prurido, hiperemia conjuntival, fotofobia, visão borrada intermitente e dificuldade para permanecer em ambientes com ar-condicionado ou vento. Nos casos graves podem ocorrer ceratoconjuntivite seca, úlceras de córnea e redução importante da acuidade visual.

A **xerostomia** representa a segunda manifestação clássica da doença. Os pacientes relatam boca constantemente seca, necessidade de ingerir líquidos durante as refeições, dificuldade para mastigar alimentos secos, alterações do paladar, dificuldade para falar por longos períodos e sensação de queimação oral. A redução da saliva favorece o aparecimento de cáries extensas, candidíase oral, halitose, fissuras labiais e doença periodontal.

O aumento recorrente das **glândulas parótidas** ocorre em aproximadamente 30–50% dos pacientes, podendo ser uni ou bilateral. Episódios repetidos de aumento glandular, principalmente quando persistentes, devem despertar atenção para a possibilidade de desenvolvimento de linfoma.

As manifestações musculoesqueléticas incluem artralgias, rigidez matinal e artrite geralmente não erosiva, acometendo pequenas articulações das mãos, punhos e joelhos. Muitos pacientes apresentam fadiga intensa, frequentemente desproporcional aos achados laboratoriais, constituindo uma das principais causas de redução da qualidade de vida.

O acometimento cutâneo manifesta-se principalmente por **xerose**, prurido, púrpura palpável por vasculite de pequenos vasos, fenômeno de Raynaud e, ocasionalmente, urticária vasculítica.

As manifestações respiratórias decorrem da secura das vias aéreas, causando tosse seca persistente, rouquidão e infecções respiratórias recorrentes. Alguns pacientes desenvolvem doença pulmonar intersticial ou bronquiolite.

O comprometimento renal geralmente corresponde à **nefrite túbulo-intersticial**, podendo cursar com acidose tubular renal distal, nefrolitíase, hipocalemia e nefrocalcinose.

As manifestações neurológicas incluem neuropatia periférica sensitiva, mononeurite múltipla, neuropatia de pequenas fibras e, menos frequentemente, comprometimento do sistema nervoso central.
O trato gastrointestinal também pode ser acometido, com disfagia por secura esofágica, refluxo gastroesofágico, gastrite atrófica, pancreatite autoimune e doença hepatobiliar associada.

A complicação mais importante da Síndrome de Sjögren é o desenvolvimento de **linfoma não Hodgkin de células B**, cujo risco é cerca de 10 a 20 vezes maior que na população geral. Os principais fatores de risco incluem aumento persistente das parótidas, linfadenomegalias, púrpura palpável, crioglobulinemia, hipocomplementemia (especialmente redução do C4) e atividade sistêmica intensa.

Principais manifestações clínicas

- **Oculares:** xeroftalmia, sensação de areia, ardor, fotofobia, ceratoconjuntivite seca.
- **Orais:** xerostomia, dificuldade para mastigar e deglutir alimentos secos, cáries, candidíase oral, fissuras labiais.
- **Glândulas salivares:** aumento recorrente das parótidas.
- **Articulares:** artralgias, rigidez matinal e artrite não erosiva.
- **Cutâneas:** xerose, prurido, púrpura palpável, fenômeno de Raynaud.
- **Respiratórias:** tosse seca, rouquidão, bronquiolite e doença pulmonar intersticial.
- **Renais:** nefrite túbulo-intersticial e acidose tubular renal distal.
- **Neurológicas:** neuropatia periférica e neuropatia de pequenas fibras.
- **Constitucionais:** fadiga intensa, mal-estar e febre baixa ocasional.

Pérola clínica

A combinação de **olhos secos, boca seca, fadiga persistente** e **artralgias** em uma mulher de meia-idade é altamente sugestiva de Síndrome de Sjögren. O aumento recorrente das parótidas ou o aparecimento de linfonodos persistentes deve sempre motivar investigação para **linfoma não Hodgkin**, a principal complicação da doença.

SÍNDROME DE SJÖGREN

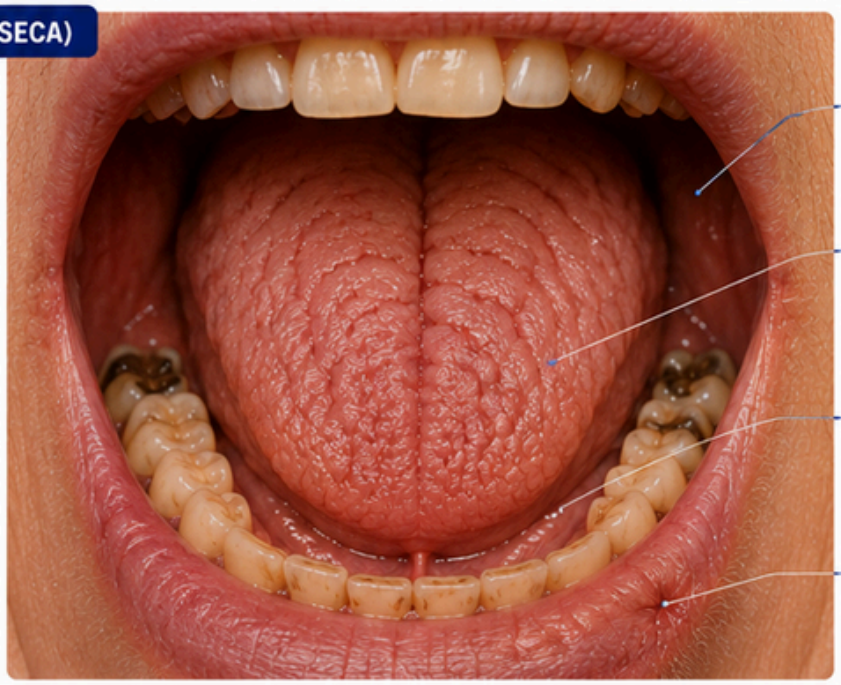
Principais manifestações da secura das mucosas e teste diagnóstico

A. XEROSTOMIA (BOCA SECA)

Redução da produção salivar levando à secura da mucosa oral e dificuldade funcional.

- Sensação de boca seca constante
- Necessidade frequente de ingerir líquidos
- Dificuldade para mastigar e engolir alimentos secos
- Alteração do paladar, halitose, cáries extensas, candidíase oral e fissuras labiais
- Fala difícil por longos períodos

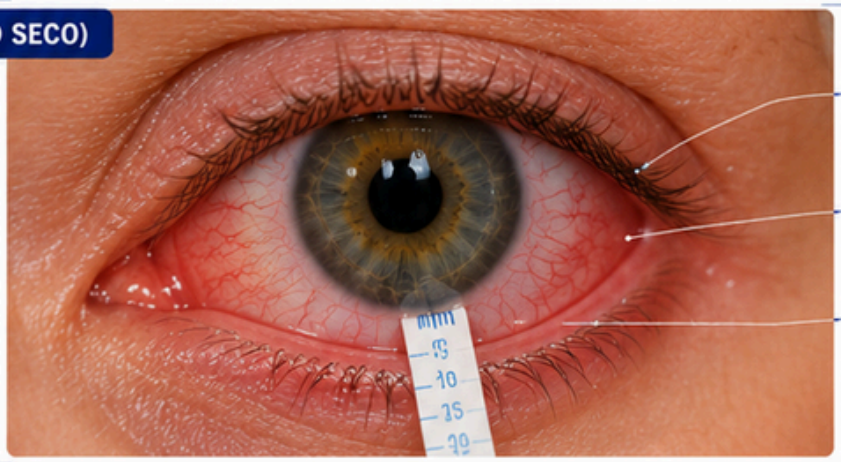
⚠ A diminuição ou ausência de saliva favorece infecções, cáries múltiplas e doença periodontal.



B. XEROFTALMIA (OLHO SECO)

Instabilidade do filme lacrimal e inflamação da superfície ocular.

- Sensação de areia ou corpo estranho
- Ardor, prurido e fotofobia
- Hiperemia conjuntival
- Visão borrada intermitente
- Dificuldade para usar lentes de contato
- Casos graves podem evoluir para ceratoconjuntivite seca e úlceras de córnea

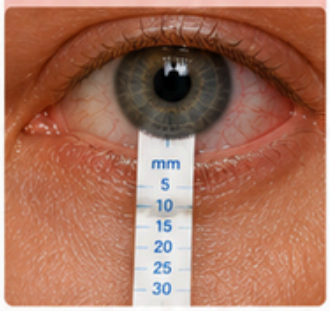
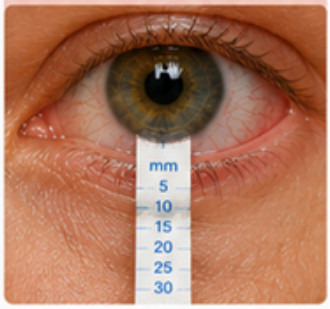
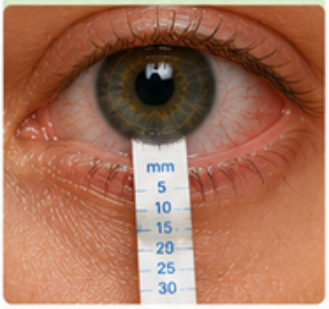


C. TESTE DE SCHIRMER

Avalia a produção lacrimal basal. Uma tira de papel filtro graduada é colocada no fundo de saco conjuntival inferior durante 5 minutos.

INTERPRETAÇÃO

- Umedecimento ≤ 5 mm em 5 minutos: altamente sugestivo de deficiência lacrimal (critério diagnóstico)
- Valores normais: ≥ 10 mm em 5 minutos

RESULTADO POSITIVO (ALTERADO)	RESULTADO POSITIVO (ALTERADO)	RESULTADO NORMAL
		
Umedecimento de 2 mm em 5 minutos (deficiência lacrimal significativa)	Umedecimento de 5 mm em 5 minutos (deficiência lacrimal)	Umedecimento de 15 mm em 5 minutos (valor dentro da normalidade)

Observação: o teste deve ser realizado sem anestésico tópico e com o paciente em ambiente sem ar-condicionado.

PÉROLA CLÍNICA: A associação de olhos secos, boca seca, fadiga, artralgias e autoanticorpos (anti-Ro/SSA e anti-La/SSB) positivos é altamente sugestiva de Síndrome de Sjögren. O diagnóstico precoce previne complicações como cáries extensas, úlceras de córnea e permite monitorização do risco aumentado de linfoma não Hodgkin de células B.

Figura 15. Manifestações orais e oculares da Síndrome de Sjogren.

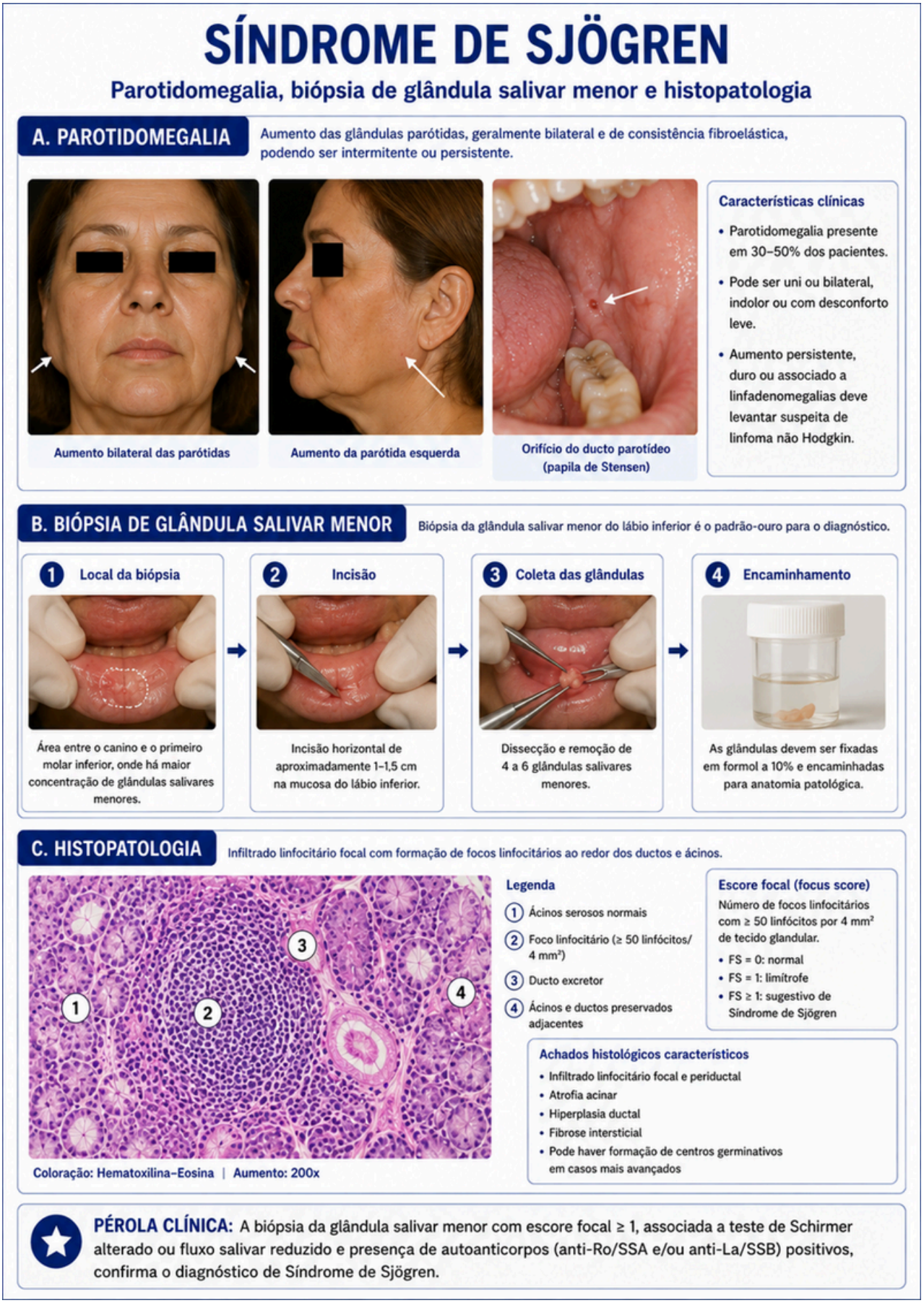


Figura 16. Aumento das parótidas, biópsia e histopatologia de glândula salivar.

17.6 Doença de Behçet

Descrição

A **Doença de Behçet (DB)** é uma vasculite inflamatória crônica, multissistêmica e recorrente, caracterizada por episódios repetidos de **úlceras orais, úlceras genitais**, lesões cutâneas e inflamação ocular. Diferentemente de muitas vasculites, a doença pode acometer **artérias e veias de qualquer calibre**, constituindo uma das poucas vasculites que afetam simultaneamente os sistemas arterial e venoso.

Foi descrita em 1937 pelo dermatologista turco **Hulusi Behçet**, que identificou a associação clássica entre aftas orais recorrentes, úlceras genitais e uveíte. Atualmente, sabe-se que a doença apresenta manifestações muito mais amplas, envolvendo pele, olhos, articulações, sistema nervoso central, trato gastrointestinal e sistema vascular.

A etiologia permanece desconhecida, porém acredita-se resultar da interação entre predisposição genética e fatores ambientais. O **HLA-B51** representa o principal fator genético de susceptibilidade, especialmente nas populações da Turquia, Oriente Médio e Ásia, regiões onde a doença é mais prevalente. Agentes infecciosos, particularmente estreptococos e vírus, têm sido implicados como possíveis desencadeantes da resposta inflamatória em indivíduos geneticamente predispostos.

A Doença de Behçet caracteriza-se por intensa ativação da imunidade inata e adaptativa, com participação de neutrófilos hiperativos, linfócitos T e produção aumentada de citocinas inflamatórias, como **TNF-α, IL-1, IL-6, IL-17 e IL-23**. O resultado é uma vasculite neutrofílica que pode acometer praticamente qualquer órgão.

As manifestações clínicas costumam iniciar-se entre os **20 e 40 anos de idade**, sendo semelhantes em ambos os sexos. Entretanto, homens jovens apresentam maior risco de doença ocular, neurológica e vascular grave.

A **úlcera oral recorrente** constitui a manifestação inicial em mais de 95% dos pacientes e geralmente precede as demais manifestações em vários anos. As lesões são dolorosas, recorrentes e cicatrizam espontaneamente em uma a três semanas. As úlceras genitais apresentam aspecto semelhante, porém costumam deixar cicatrizes residuais.

A manifestação mais grave da doença é a **uveíte**, que pode ser anterior, posterior ou panuveíte, frequentemente recorrente. Quando não tratada adequadamente, pode evoluir para perda irreversível da visão.

A Doença de Behçet também pode causar trombose venosa profunda, aneurismas arteriais, trombose de grandes vasos, meningoencefalite, neuropatia, artrite, manifestações gastrointestinais e lesões cutâneas como eritema nodoso, pseudofoliculite e pústulas estéreis.

O diagnóstico é essencialmente **clínico**, baseado em critérios internacionais que combinam manifestações mucocutâneas, oculares, neurológicas, vasculares e o **teste da patergia**, quando positivo. Não existe exame laboratorial específico para confirmação da doença.

O tratamento depende da gravidade e dos órgãos acometidos, podendo incluir corticosteroides, colchicina, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida e agentes biológicos, especialmente os **anti-TNF**, que modificaram significativamente o prognóstico das formas graves.

Embora apresente curso recorrente e imprevisível, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado reduziram consideravelmente a incidência de cegueira, complicações vasculares e comprometimento neurológico, permitindo melhor qualidade de vida aos pacientes.

Pérola clínica

A associação de **aftas orais recorrentes, úlceras genitais, uveíte** e **teste da patergia positivo** é altamente sugestiva de **Doença de Behçet**. O reconhecimento precoce é fundamental, pois a inflamação ocular recorrente e o acometimento vascular podem causar sequelas permanentes se não tratados rapidamente.

DOENÇA DE BEHÇET

Manifestações clínicas principais: aftas orais e teste da patergia

A Doença de Behçet é uma vasculite inflamatória crônica, recorrente e multissistêmica, caracterizada por aftas orais recorrentes, úlceras genitais, lesões oculares, manifestações cutâneas, articulares, neurológicas, gastrointestinais e vasculares. O teste da patergia é positivo em cerca de 50–70% dos pacientes.

A. AFTAS ORAIS RECORRENTES



- Lesões dolorosas, arredondadas ou ovais, com halo eritematoso e fundo amarelado ou esbranquiçado.
- Acometem mucosa não queratinizada: lábios, mucosa jugal, língua ventral, assoalho bucal e palato mole.
- Recorrentes, cicatrizam espontaneamente em 7–14 dias, sem deixar cicatriz.
- São a manifestação inicial da doença em mais de 95% dos pacientes, podendo anteceder outras manifestações em anos.

B. TESTE DA PATERGIA

Hiper-reatividade cutânea à picada estéril, resultando em pápula ou pústula no local da punção após 24–48 horas.



1 Punção	2 Após 24–48 h	3 Teste positivo	4 Teste negativo
Duas a quatro punções com agulha estéril (20–25G) na face anterior do antebraço.	Leitura realizada entre 24 e 48 horas após as punções.	Presença de pápula (≥ 2 mm) ou pústula no local da punção.	Ausência de pápula ou pústula significativa no local da punção.

Teste positivo em 50–70% dos pacientes com Doença de Behçet, especialmente na fase ativa da doença.

CRITÉRIOS INTERNACIONAIS PARA DOENÇA DE BEHÇET

(Classificação do International Study Group for Behçet's Disease – ISG)

Presença de úlcera oral recorrente (obrigatória)
+ qualquer 2 dos critérios abaixo:

- Úlcera genital recorrente
- Lesões oculares (uveíte anterior, posterior ou vasculite retiniana)
- Lesões cutâneas (eritema nodoso, pseudofoliculite, pápulas acneiformes)
- Teste da patergia positivo

Sensibilidade: 94,8% | Especificidade: 90,5%

OUTRAS MANIFESTAÇÕES FREQUENTES

- **Oculares:** uveíte anterior (mais comum), posterior ou panuveíte, vasculite retiniana.
- **Cutâneas:** eritema nodoso, pseudofoliculite, pápulas acneiformes, lesões papulopustulosas.
- **Articulares:** artrite não erosiva, oligoartrite, sobretudo de grandes articulações.
- **Vasculares:** trombose venosa (profunda e superficial), aneurismas arteriais, trombose de artérias.
- **Neurológicas:** meningoencefalite, trombose venosa cerebral, neuropatia periférica.
- **Gastrointestinais:** úlceras, dor abdominal, sangramento.

PÉROLA CLÍNICA: A associação de aftas orais recorrentes, úlceras genitais recorrentes, lesões oculares e teste da patergia positivo é altamente sugestiva de Doença de Behçet. O reconhecimento precoce é fundamental para prevenir complicações graves como perda visual, eventos vasculares e neurológicos.

IMPORTANTE: Trata-se de uma doença de curso crônico e recorrente. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado reduzem significativamente o risco de complicações e melhoram o prognóstico.

Figura 17. Manifestações orais da Doença de Behcet.

Tratamento

O tratamento da **Doença de Behçet** deve ser individualizado conforme a gravidade da doença e os órgãos acometidos. O objetivo é controlar a inflamação, reduzir a frequência das recidivas, prevenir danos irreversíveis aos órgãos e melhorar a qualidade de vida. Nas formas leves predominam as manifestações mucocutâneas, enquanto as formas graves exigem imunossupressão intensiva e, frequentemente, o uso de agentes biológicos.

As **úlceras orais recorrentes** são tratadas inicialmente com corticosteroides tópicos (triancinolona em orabase ou clobetasol gel), enxaguatórios com dexametasona ou betametasona e anestésicos tópicos quando houver dor intensa. A higiene oral adequada e o tratamento precoce das lesões reduzem o desconforto e aceleram a cicatrização.

As **úlceras genitais** respondem ao tratamento tópico semelhante ao utilizado nas aftas orais, podendo ser necessário associar corticosteroides sistêmicos durante as exacerbações.

A **colchicina** (0,5–1,5 mg/dia) constitui uma das principais medicações para pacientes com manifestações mucocutâneas e artrite, reduzindo significativamente a frequência das aftas, do eritema nodoso e das artralgias.

Os **corticosteroides sistêmicos** (prednisona) são indicados nas exacerbações moderadas ou graves e nas manifestações oculares, neurológicas, vasculares ou gastrointestinais. Devem ser utilizados na menor dose e pelo menor tempo possível, geralmente associados a imunossupressores.

Pacientes com acometimento ocular, neurológico ou vascular necessitam de **imunossupressão** para evitar sequelas permanentes.

Os principais imunossupressores utilizados são:

- Azatioprina.
- Micofenolato de mofetil.
- Ciclosporina (especialmente para uveíte, evitando-se nas formas neurológicas).
- Metotrexato.
- Ciclofosfamida (vasculite grave e neuro-Behçet).

Nos pacientes com doença refratária ou manifestações graves, os **agentes biológicos** modificaram significativamente o prognóstico. Os mais utilizados são:

- **Infliximabe** (anti-TNF-α).
- **Adalimumabe** (anti-TNF-α).
- Interferon alfa (em alguns centros).
- Apremilaste (especialmente para úlceras orais recorrentes).
- Outros biológicos, como tocilizumabe, anakinra e ustecinumabe, podem ser considerados em casos selecionados.

Pacientes com trombose venosa devem receber tratamento individualizado. A inflamação vascular é o principal mecanismo fisiopatológico; por isso, a imunossupressão geralmente é mais importante que a anticoagulação isolada. O uso de anticoagulantes deve ser cuidadosamente avaliado, principalmente na presença de aneurismas arteriais.

O acompanhamento deve ser multidisciplinar, envolvendo reumatologista, oftalmologista, dermatologista, neurologista e cirurgião vascular, conforme as manifestações clínicas.

Pérola clínica

A **uveíte recorrente** representa uma das manifestações mais graves da Doença de Behçet e constitui emergência terapêutica. O tratamento precoce com imunossupressores e, quando indicado, **agentes biológicos anti-TNF (infliximabe ou adalimumabe)** reduziu significativamente a incidência de cegueira, modificando o prognóstico da doença nas últimas duas décadas.

Tabela 6. Principais medicamentos utilizados

Manifestação clínica	Tratamento de primeira escolha
Aftas orais e genitais	Corticosteroides tópicos + colchicina
Eritema nodoso e artrite	Colchicina
Uveíte	Corticosteroides + azatioprina ou anti-TNF
Doença ocular grave	Infliximabe ou adalimumabe
Vasculite grave	Corticosteroides + ciclofosfamida
Neuro-Behçet	Corticosteroides + imunossupressor
Doença refratária	Agentes biológicos

17.7 Dermatomiosite

Descrição

A **dermatomiosite (DM)** é uma doença autoimune inflamatória sistêmica caracterizada pela associação de **fraqueza muscular proximal simétrica e lesões cutâneas típicas**, resultantes de inflamação imunomediada dos músculos estriados e da microvasculatura. Embora acometa predominantemente músculos e pele, a doença também pode envolver pulmões, articulações, trato gastrointestinal e coração.

A doença pode ocorrer em qualquer idade, apresentando dois picos de incidência: na infância **(dermatomiosite juvenil)** e entre a quarta e sexta décadas de vida. É aproximadamente duas vezes mais frequente em mulheres. Sua etiologia é multifatorial, envolvendo predisposição genética, fatores ambientais, infecções virais, exposição à radiação ultravioleta e ativação anormal do sistema imunológico.

As manifestações cutâneas frequentemente precedem o comprometimento muscular e constituem importante pista diagnóstica. Destacam-se o **eritema heliotrópico** das pálpebras, as **pápulas e sinal de Gottron** sobre as articulações das mãos, o **sinal do xale** (rash em ombros e dorso), o **sinal do decote (V-neck)**, telangiectasias periungueais, alterações capilaroscópicas e as chamadas **"mãos de mecânico"**, observadas principalmente na síndrome antissintetase.

O comprometimento muscular caracteriza-se por fraqueza proximal progressiva, envolvendo principalmente cinturas escapular e pélvica. Os pacientes apresentam dificuldade para subir escadas, levantar-se de cadeiras, erguer os braços acima da cabeça, pentear os cabelos ou realizar atividades que exijam força dos músculos proximais. Mialgias e fadiga podem estar presentes, embora a intensidade da dor muscular seja variável.

O acometimento pulmonar, especialmente a **doença pulmonar intersticial**, representa uma das principais causas de morbidade e mortalidade, podendo ser particularmente grave em pacientes com anticorpo **anti-MDA5** ou **anti-Jo-1.** Disfagia decorrente do comprometimento da musculatura faríngea também é frequente e aumenta o risco de aspiração.

Nos adultos, especialmente após os 50 anos, a dermatomiosite apresenta importante associação com neoplasias malignas, incluindo câncer de ovário, mama, pulmão, trato gastrointestinal, próstata e linfomas. Por esse motivo, recomenda-se investigação oncológica sistemática ao diagnóstico e durante o seguimento.

O diagnóstico baseia-se na associação entre manifestações clínicas, elevação das enzimas musculares (CK, aldolase, AST, ALT e LDH), eletroneuromiografia, ressonância magnética muscular, biópsia muscular e pesquisa de autoanticorpos específicos. O tratamento precoce com corticosteroides e imunossupressores melhora significativamente o prognóstico, reduz o risco de incapacidade funcional e previne complicações sistêmicas.

Quadro clínico

A dermatomiosite caracteriza-se pela associação de **manifestações cutâneas típicas** e **fraqueza muscular proximal simétrica**, embora a intensidade e a combinação dos achados variem entre os pacientes.

O sinal cutâneo mais característico é o **eritema heliotrópico**, representado por coloração violácea das pálpebras, frequentemente acompanhada de edema periorbitário. Outro achado clássico são as **pápulas de Gottron**, lesões eritemato-violáceas discretamente elevadas que surgem sobre as articulações metacarpofalângicas, interfalângicas, cotovelos e joelhos. Essas lesões são consideradas altamente sugestivas da doença.

Outras manifestações cutâneas incluem o **sinal de Gottron**, constituído por placas eritematosas sobre superfícies extensoras das articulações; o **sinal do xale**, caracterizado por eritema fotossensível envolvendo ombros, região cervical posterior e dorso; e o **sinal em V**, localizado na face anterior do tórax. Telangiectasias periungueais e alterações da capilaroscopia também são frequentes, refletindo o comprometimento da microcirculação.

Alguns pacientes apresentam **"mãos de mecânico"**, caracterizadas por espessamento, descamação e fissuras na face lateral dos dedos e palmas das mãos. Esse achado é particularmente associado à síndrome antissintetase e pode coexistir com fenômeno de Raynaud, artrite e doença pulmonar intersticial.

O comprometimento muscular manifesta-se por **fraqueza progressiva da musculatura proximal**, dificultando atividades como subir escadas, levantar-se de cadeiras, pentear os cabelos ou elevar os braços acima da cabeça. A fraqueza costuma ser simétrica e pode evoluir lentamente ao longo de semanas ou meses. Mialgias e fadiga também podem estar presentes.

A **disfagia** ocorre quando há acometimento da musculatura da faringe e do esôfago proximal, aumentando o risco de broncoaspiração e desnutrição nos casos mais graves.

O acometimento pulmonar, especialmente a **doença pulmonar intersticial**, representa uma das principais causas de morbidade e mortalidade. Os pacientes podem apresentar dispneia progressiva, tosse seca persistente e redução da capacidade funcional. Em alguns casos, sobretudo na presença de anticorpos **anti-MDA5**, a evolução pode ser rapidamente progressiva.

Também podem ocorrer manifestações articulares, como artralgias e artrite não erosiva, além de febre, fadiga, perda de peso e fenômeno de Raynaud. Na dermatomiosite juvenil é relativamente comum o desenvolvimento de **calcinoses cutâneas**, que podem causar dor, limitação funcional e infecções secundárias.

Nos adultos, especialmente acima dos 50 anos, a dermatomiosite apresenta importante associação com **neoplasias malignas**, tornando indispensável a investigação sistemática de câncer ao diagnóstico e durante o acompanhamento clínico.

DERMATOMIOSITE

PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Doença autoimune inflamatória caracterizada pela associação de lesões cutâneas tipicas e fraqueza muscular proximal simétrica. Pode acometer pulmões, articulações e outros órgãos. Em adultos, está associada ao risco aumentado de neoplasias.

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS



ERITEMA HELIOTRÓPICO

Coloração violácea das pálpebras superiores e inferiores, geralmente acompanhada de edema perioribitário.



PÁPULAS DE GOTTRON

Pápulas eritemato-violáceas discretamente elevadas sobre as articulações metacarpofalângicas, interfalângicas, cotovelos e joelhos. Achado altamente sugestivo da doença.



SINAL DE GOTTRON

Placas eritematosas sobre superfícies extensoras das articulações.



SINAL DO XALE

Eritema fotossensível em distribuição sobreposta ao xale: região cervical posterior, ombros e dorso superior.



SINAL EM V

Eritema na região do decote em "V", na porção anterior do tórax.



TELANGIECTASIAS PERIUNGUEAIS

Dilatação de pequenos vasos ao redor das unhas, visível à capilaroscopia.



OUTRAS MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS



"MÃOS DE MECÂNICO"

Espessamento, descamação e fissuras nas laterais dos dedos e palmas das mãos. Associado frequentemente à síndrome antissintetase.



ALTERAÇÕES CAPILAROSCÓPICAS

Redução do número de alças capilares, megacapilares e áreas avasculares.



CALCINOSES CUTÂNEAS

Depósitos de cálcio subcutâneo, mais comuns na dermatomiosite juvenil. Podem causar dor, limitação de movimento e infecções.

COMPROMETIMENTO MUSCULAR

Fraqueza progressiva e simétrica da musculatura proximal, que pode evoluir ao longo de semanas ou meses. A musculatura distal geralmente é poupada no início.

- Músculos mais acometidos
- Músculos frequentemente acometidos



FRAQUEZA MUSCULAR PROXIMAL – MANIFESTAÇÕES FUNCIONAIS

SUBIR ESCADAS



Dificuldade para subir escadas ou terrenos inclinados.

LEVANTAR-SE DA CADEIRA



Dificuldade para levantar-se de cadeiras ou de posições agachadas.

PENTEAR OS CABELOS



Dificuldade para pentear os cabelos ou realizar atividades acima da cabeça.

LEVANTAR OS BRAÇOS



Dificuldade para elevar os braços acima da cabeça.

DISFAGIA



Dificuldade para engolir alimentos sólidos ou líquidos, podendo ocorrer tosse e risco de aspiração.

ACOMETIMENTO SISTÊMICO

DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL



Dispneia progressiva, tosse seca e redução da capacidade funcional. Pode evoluir de forma rápida e grave, especialmente em anti-MDA5 positivo.

ARTRITE / ARTRALGIAS



Artralgias e artrite não erosiva, geralmente não deformante.

FENÔMENO DE RAYNAUD



Alterações de cor dos dedos diante do frio ou estresse.

CARDIOMIOPATIA



Pode ocorrer miocardite, arritmias e insuficiência cardíaca.

ASSOCIAÇÃO COM NEOPLASIAS



Risco aumentado de neoplasias malignas, principalmente em pacientes com mais de 50 anos.

⚠ O reconhecimento precoce das manifestações clínicas é fundamental para o diagnóstico e tratamento adequados, prevenindo danos musculares irreversíveis e complicações sistêmicas.

Figura 18. Dermatomiosite, manifestações clinicas

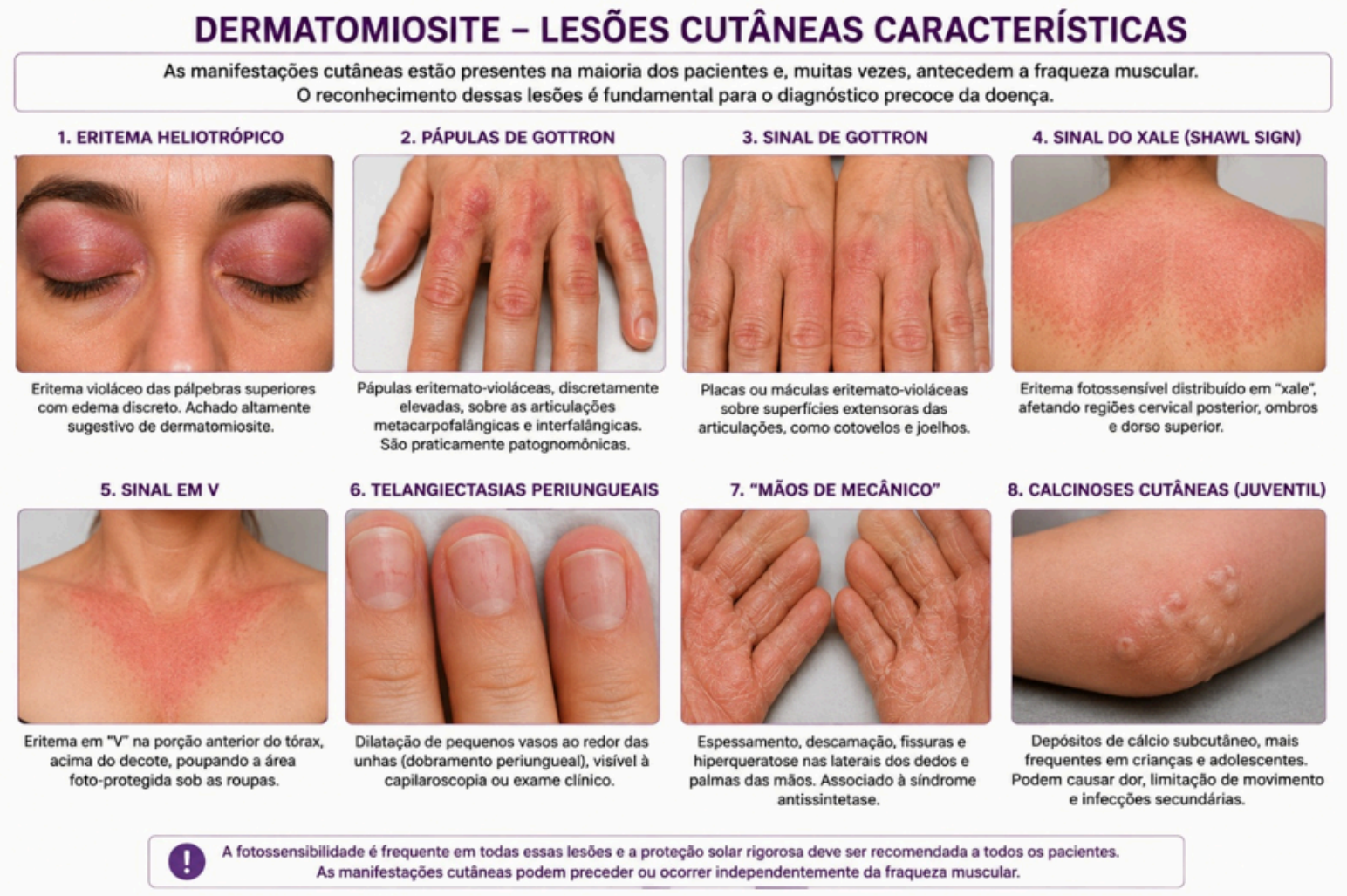


Figura 19. Dermatomiosite. Lesões da pele.

Diagnóstico

O diagnóstico da dermatomiosite baseia-se na associação entre **manifestações clínicas características**, alterações laboratoriais, exames de imagem, eletroneuromiografia, pesquisa de autoanticorpos e, quando necessário, biópsia muscular ou cutânea. A presença de lesões cutâneas típicas associadas à fraqueza muscular proximal simétrica constitui forte evidência clínica da doença.

A avaliação laboratorial demonstra, na maioria dos pacientes, **elevação das enzimas musculares,** principalmente creatinoquinase (CK), aldolase, lactato desidrogenase (LDH), aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), refletindo lesão muscular ativa. Entretanto, alguns pacientes, especialmente aqueles com formas predominantemente cutâneas ou doença de longa evolução, podem apresentar valores normais de CK.

A pesquisa de **autoanticorpos específicos para miosites** fornece importantes informações diagnósticas e prognósticas. Entre eles destacam-se o **anti-Mi-2**, geralmente associado à forma clássica da doença e bom prognóstico; o **anti-MDA5**, relacionado à doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva; o **anti-TIF1-γ**, associado ao aumento do risco de neoplasias; o **anti-NXP2**, frequentemente relacionado à calcinose; e o **anti-Jo-1**, principal marcador da síndrome antissintetase.

A **ressonância magnética muscular** é um método sensível para identificar edema e inflamação muscular, auxiliando tanto no diagnóstico quanto na escolha do local mais adequado para realização da biópsia. A **eletroneuromiografia (ENMG)** evidencia padrão miopático com sinais de irritabilidade muscular, sendo útil para confirmar o comprometimento muscular inflamatório.

A **biópsia muscular** permanece um dos principais exames confirmatórios. O achado histopatológico clássico é a **atrofia perifascicular**, acompanhada de infiltrado inflamatório perivascular e perimisial, lesão da microvasculatura e necrose de fibras musculares. Na dermatomiosite amiopática, a biópsia cutânea também pode contribuir para o diagnóstico.

Os critérios classificatórios da **EULAR/ACR** integram dados clínicos, laboratoriais, histopatológicos e de imagem, permitindo elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico das miopatias inflamatórias idiopáticas.

Como a dermatomiosite do adulto apresenta importante associação com neoplasias malignas, especialmente nos primeiros três a cinco anos após o diagnóstico, recomenda-se **investigação oncológica sistemática**, incluindo exames direcionados conforme idade, sexo, fatores de risco e achados clínicos.

Pérola clínica

A combinação de **lesões cutâneas típicas, fraqueza muscular proximal e elevação da CK** sugere fortemente o diagnóstico de dermatomiosite. A identificação dos autoanticorpos específicos auxilia na definição do fenótipo clínico, na avaliação do prognóstico e na investigação de complicações, como doença pulmonar intersticial e neoplasias associadas.

DERMATOMIOSITE
DIAGNÓSTICO

O diagnóstico baseia-se na associação de manifestações clínicas características, alterações laboratoriais, autoanticorpos, exames eletrofisiológicos e biópsia muscular.

1



SUSPEITA CLÍNICA

- Fraqueza muscular proximal simétrica (cinturas escapular e pélvica)
- Lesões cutâneas características (eritema heliotrópico, pápulas de Gottron, sinal de Gottron, sinal do xale, sinal em V, etc.)
- Disfagia, fadiga, mialgia, dispneia

2



EXAMES LABORATORIAIS

- Elevação das enzimas musculares: CK (mais sensível), aldolase, AST, ALT, LDH
- VHS e PCR podem estar elevadas
- Hemograma: linfopenia ou leucopenia
- Urina: mioglobinúria (raro)

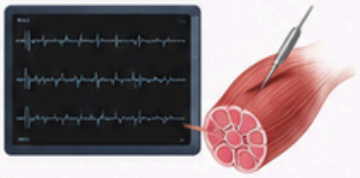
3



AUTOANTICORPOS ESPECÍFICOS PARA MIOSITES

- **Anti-Mi-2:** forma clássica, bom prognóstico
- **Anti-MDA5:** associado à doença pulmonar intersticial grave
- **Anti-TIF1-γ:** associado a neoplasias
- **Anti-NXP2:** associado à calcinose
- **Anti-Jo-1 e outros anti-sintetases:** síndrome antissintetase

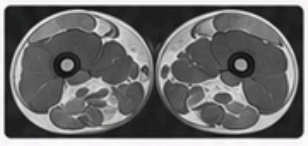
4



ELETRONEUROMIOGRAFIA (ENMG)

- Padrão miopático
- Potenciais de unidade motora de baixa amplitude e curta duração
- Sinais de irritabilidade: fibrilações, ondas positivas, descargas miotônicas

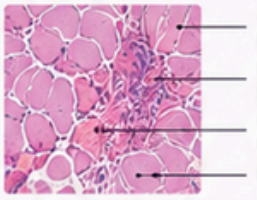
5



RESSONÂNCIA MAGNÉTICA MUSCULAR

- Detecta edema e inflamação muscular
- Auxilia no diagnóstico precoce
- Orienta o local da biópsia

6



BIÓPSIA MUSCULAR (PADRÃO OURO)

- Atrofia perifascicular
- Infiltrado inflamatório perivascular e perimisial
- Lesão da microvasculatura (depósito de complemento)
- Necrose/degeneração de fibras musculares

DIAGNÓSTICO DE DERMATOMIOSITE

Baseado na integração dos achados clínicos, laboratoriais, de autoanticorpos, eletrofisiológicos, de imagem e histopatológicos.

Figura 20. Diagnóstico da Dermatomiosite

Tratamento

O tratamento da dermatomiosite tem como objetivos controlar a inflamação muscular e cutânea, recuperar a força muscular, prevenir complicações sistêmicas e reduzir o risco de incapacidade permanente. A escolha da terapia depende da gravidade da doença, da presença de acometimento pulmonar, disfagia, envolvimento cardíaco e associação com neoplasias.

Os **corticosteroides sistêmicos** constituem o tratamento inicial de escolha. A prednisona é geralmente utilizada na dose de **0,5 a 1 mg/kg/dia**, com redução gradual após o controle clínico e laboratorial. Nos casos graves, especialmente quando há disfagia importante, pneumopatia intersticial rapidamente progressiva ou acometimento cardíaco, recomenda-se pulsoterapia com **metilprednisolona intravenosa** (500–1.000 mg/dia por três dias).

Como o uso prolongado de corticosteroides está associado a importantes efeitos adversos, recomenda-se a introdução precoce de **imunossupressores poupadores de corticoide**. O **metotrexato** e a **azatioprina** são as opções mais utilizadas para manutenção do tratamento. O **micofenolato de mofetila** apresenta excelente eficácia, particularmente nos pacientes com doença pulmonar intersticial, enquanto **tacrolimo** e **ciclosporina** podem ser indicados em casos refratários ou associados à síndrome antissintetase.

A **imunoglobulina humana intravenosa (IVIG)** representa alternativa eficaz para pacientes com doença grave, disfagia importante ou refratária ao tratamento convencional, além de ser útil quando há contraindicação ao uso de imunossupressores.

Nos casos resistentes, terapias biológicas como o **rituximabe** têm demonstrado benefício, especialmente em pacientes com autoanticorpos específicos e doença persistente. Outras terapias imunomoduladoras podem ser consideradas em centros especializados, de acordo com o perfil clínico e imunológico do paciente.

O tratamento das manifestações cutâneas inclui **fotoproteção rigorosa**, uso diário de filtros solares de amplo espectro, corticoides tópicos e inibidores tópicos da calcineurina (tacrolimo ou pimecrolimo) para lesões localizadas. A exposição solar deve ser evitada sempre que possível.

A **fisioterapia** e a **reabilitação motora** são componentes fundamentais do tratamento. Exercícios supervisionados auxiliam na recuperação da força muscular, melhoram a capacidade funcional e reduzem a incapacidade física, devendo ser iniciados assim que a atividade inflamatória estiver controlada.

Como a dermatomiosite pode estar associada a neoplasias malignas, principalmente em adultos acima de 50 anos, é indispensável realizar **investigação oncológica sistemática** no momento do diagnóstico e durante o acompanhamento clínico.

Pérola clínica

- O tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível para evitar lesão muscular irreversível.
- Corticosteroides permanecem a terapia inicial de primeira linha, mas imunossupressores devem ser introduzidos precocemente para reduzir seus efeitos adversos.
- A imunoglobulina intravenosa é particularmente útil nos casos graves, com disfagia ou refratários ao tratamento convencional.
- Pacientes com anticorpo **anti-MDA5** requerem atenção especial devido ao elevado risco de doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva.
- Todo adulto com dermatomiosite deve ser submetido à investigação para neoplasias ocultas, especialmente nos primeiros **3 a 5 anos** após o diagnóstico.

DERMATOMIOSITE
TRATAMENTO – ALGORITMO TERAPÊUTICO

Objetivos: controlar a inflamação muscular e cutânea, recuperar a força muscular, prevenir complicações e reduzir incapacidade.

1 TRATAMENTO INICIAL – CORTICOSTEROIDE SISTÊMICO



- Prednisona 0,5 a 1 mg/kg/dia VO (dose máxima geralmente 60–80 mg/dia)
- Redução gradual conforme resposta clínica e laboratorial

DOENÇA GRAVE*

Pulsoterapia com metilprednisolona EV 500–1.000 mg/dia por 3 dias



* Disfagia importante, pneumopatia intersticial rapidamente progressiva, acometimento cardíaco, fraqueza muscular muito intensa ou progressiva.

2 ASSOCIAR IMUNOSSUPRESSOR (POUPADOR DE CORTICOIDE)

Iniciar precocemente e manter por tempo prolongado

1ª LINHA MAIS UTILIZADA

- Metotrexato 15–25 mg/semana VO ou SC
- Azatioprina 1,5–2,5 mg/kg/dia VO



PREFERÊNCIA EM DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL

- Micofenolato de mofetila 1–3 g/dia VO



ALTERNATIVAS / REFRATÁRIOS

- Tacrolimo 0,05–0,1 mg/kg/dia VO
- Ciclosporina 3–5 mg/kg/dia VO



3 RESPOSTA INADEQUADA OU DOENÇA GRAVE / REFRATÁRIA



IMUNOGLOBULINA HUMANA INTRAVENOSA (IVIG)

- 2 g/kg divididos em 2–5 dias
- Repetir a cada 4 semanas
- Útil em doença grave, disfagia importante ou refratária ao tratamento convencional

+

TERAPIAS BIOLÓGICAS / OUTRAS OPÇÕES



- Rituximabe 1 g EV (dias 1 e 15) repetir a cada 6 meses conforme resposta
- Outras opções em centros especializados: ciclosfosfamida EV, abatacepte, tocilizumabe, JAK inibidores (selecionados)

4 REDUÇÃO GRADUAL DO CORTICOSTEROIDE

Manter a menor dose eficaz



Monitorar atividade da doença (clínica, CK, enzimas musculares, avaliação funcional)

5 MEDIDAS DE SUPORTE E TRATAMENTO ADJUVANTE

FOTOPROTEÇÃO E TRATAMENTO DAS LESÕES CUTÂNEAS



- Fotoproteção rigorosa (filtro solar FPS 50+)
- Evitar exposição solar
- Corticoides tópicos
- Inibidores tópicos da calcineurina (tacrolimo/pimecrolimo)

REABILITAÇÃO E ATIVIDADE FÍSICA



- Fisioterapia motora
- Exercícios aeróbicos e de fortalecimento
- Manter mobilidade, prevenir contraturas e recuperar força muscular

PREVENÇÃO DE COMPLICAÇÕES



- Vacinação atualizada
- Suplemento de cálcio e vitamina D
- Profilaxia para osteoporose
- Controle de fatores cardiovasculares
- Avaliação da deglutição

CONTROLE DA DOENÇA E MELHORA DA QUALIDADE DE VIDA

Remissão clínica e laboratorial • Recuperação da força muscular • Prevenção de recidivas e complicações • Manutenção da função e participação social

Figura 21. Tratamento da Dermatomiosite

17.8 Doença Celíaca

Descrição

A doença celíaca é uma doença autoimune desencadeada pela ingestão de glúten em indivíduos geneticamente predispostos, caracterizada por inflamação crônica da mucosa do intestino delgado, atrofia das vilosidades intestinais e má absorção de nutrientes. O glúten, presente no trigo, centeio e cevada, contém a gliadina, proteína que desencadeia resposta imunológica mediada por linfócitos T CD4+ em indivíduos portadores dos alelos **HLA-DQ2** ou **HLA-DQ8**.

A enzima **transglutaminase tecidual (tTG)** modifica a gliadina, aumentando sua afinidade pelas moléculas HLA-DQ2/DQ8 e favorecendo a ativação de linfócitos T. Como consequência, ocorre produção de citocinas inflamatórias, destruição das vilosidades intestinais e formação de autoanticorpos contra a transglutaminase tecidual e o endomísio.

Embora classicamente considerada uma doença gastrointestinal, a doença celíaca pode apresentar manifestações sistêmicas, sendo reconhecida atualmente como uma doença autoimune multissistêmica.

Quadro clínico

A apresentação clínica é bastante variável.
Os sintomas gastrointestinais mais frequentes incluem:

- diarreia crônica;
- distensão abdominal;
- dor abdominal;
- perda de peso;
- esteatorreia.

Muitos pacientes apresentam formas não clássicas, manifestando principalmente:

- anemia ferropriva;
- fadiga;
- osteopenia ou osteoporose;
- baixa estatura em crianças;
- atraso puberal;
- infertilidade;
- aftas recorrentes;
- elevação inexplicada das transaminases.

Alguns pacientes permanecem assintomáticos, sendo diagnosticados durante investigação familiar ou rastreamento em grupos de risco.

DOENÇA CELÍACA

FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Doença **autoimune** desencadeada pela ingestão de **glúten** em indivíduos geneticamente predispostos, caracterizada por inflamação crônica da mucosa do intestino delgado, atrofia das vilosidades e má absorção de nutrientes.

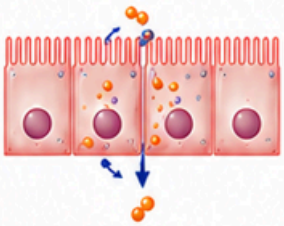
FISIOPATOLOGIA

1 **Ingestão de glúten** (trigo, centeio, cevada).

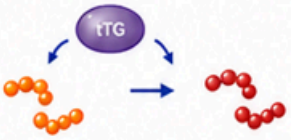


O glúten é composto por proteínas, sendo a **gliadina** a principal fração tóxica.

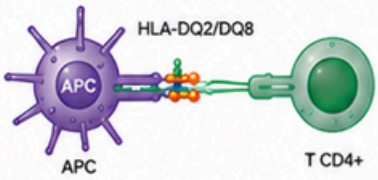
2 Peptídeos da **gliadina** atravessam o epitélio intestinal e chegam à lâmina própria.



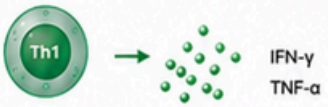
3 A transglutaminase tecidual (tTG) deamida os peptídeos da **gliadina**, aumentando sua afinidade pelas moléculas **HLA-DQ2/DQ8**.



4 Os peptídeos **deamidados** são apresentados pelas moléculas **HLA-DQ2/DQ8** às células **T CD4+** na lâmina própria.



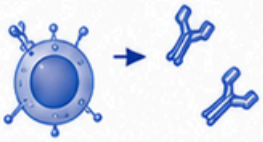
5 Ativação de **linfócitos T CD4+** específicos que secretam citocinas pró-inflamatórias, principalmente **IFN-γ**.



6 Resposta **inflamatória** crônica leva à lesão da mucosa, **atrofia das vilosidades**, hiperplasia das criptas e aumento dos linfócitos intraepiteliais.



7 Ativação de **linfócitos B** com produção de **autoanticorpos** (anti-tTG, anti-endomísio e anti-gliadina deamidada).



Atrofia vilositária
Má absorção de nutrientes → Deficiências nutricionais e sintomas sistêmicos e manifestações clínicas → Melhora clínica e histológica com dieta sem glúten

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

GASTROINTESTINAIS

- Diarreia crônica
- Distensão abdominal
- Dor abdominal
- Perda de peso
- Esteatorreia



EXTRAINTESTINAIS / SISTÊMICAS

- Anemia ferropriva
- Fadiga
- Osteopenia/osteoporose
- Baixa estatura (crianças)
- Atraso puberal
- Infertilidade
- Aftas recorrentes
- Elevação de transaminases
- Manifestações neurológicas
- Dermatite herpetiforme

A apresentação clínica é muito variável. Muitos pacientes são assintomáticos e são diagnosticados em rastreamento familiar ou em grupos de risco.

A doença celíaca é uma condição autoimune multissistêmica e está associada a outras doenças autoimunes, como diabetes mellitus tipo 1, tireoidite de Hashimoto e síndromes autoimunes.

A adesão rigorosa à dieta sem glúten é essencial para a recuperação da mucosa intestinal, melhora dos sintomas, prevenção de complicações e manutenção da qualidade de vida.

Figura 22. Fisiopatologia e manifestações clínicas da Doença Celíaca.

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na associação entre manifestações clínicas, sorologia e biópsia do intestino delgado.

Os principais exames incluem:

- IgA anti-transglutaminase tecidual (anti-tTG);
- IgA anti-endomísio;
- IgA sérica total (para excluir deficiência de IgA);
- anticorpos anti-gliadina deamidada (principalmente em crianças pequenas ou deficiência de IgA).

Na presença de deficiência seletiva de IgA, utilizam-se testes da classe IgG.

A endoscopia digestiva alta com biópsias do duodeno permanece o padrão-ouro para confirmação diagnóstica na maioria dos adultos.

A pesquisa dos alelos **HLA-DQ2** e **HLA-DQ8** apresenta elevado valor preditivo negativo, tornando o diagnóstico muito improvável quando ambos estão ausentes.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui:

- síndrome do intestino irritável;
- intolerância à lactose;
- doença de Crohn;
- giardíase;
- insuficiência pancreática exócrina;
- enteropatia por medicamentos (olmesartana);
- supercrescimento bacteriano intestinal;
- sensibilidade ao glúten não celíaca.

Histopatologia

A biópsia da mucosa duodenal demonstra:

- aumento dos linfócitos intraepiteliais;
- hiperplasia das criptas;
- atrofia parcial ou total das vilosidades intestinais;
- infiltrado inflamatório da lâmina própria.

Essas alterações são classificadas segundo a classificação de **Marsh-Oberhuber**, variando desde infiltrado linfocitário isolado até atrofia vilositária completa.

DOENÇA CELÍACA

DIAGNÓSTICO, HISTOPATOLOGIA, TRATAMENTO E PÉROLAS CLÍNICAS

Doença autoimune desencadeada pela ingestão de glúten em indivíduos geneticamente predispostos, caracterizada por inflamação crônica da mucosa do intestino delgado, atrofia das vilosidades e má absorção de nutrientes.

DIAGNÓSTICO

SOROLOGIA (primeira abordagem)



- IgA anti-transglutaminase tecidual (anti-tTG)
- IgA anti-endomísio (EMA)
- IgA anti-gliadina deamidada (DGP)
- Dosar IgA total (excluir deficiência de IgA)
- Se deficiência de IgA → utilizar testes IgG

OUTROS EXAMES



- Endoscopia digestiva alta com biópsias do duodeno (padrão-ouro)
- Pesquisa de **HLA-DQ2/DQ8** (alto valor preditivo negativo)
- Exames laboratoriais: hemograma, ferro, ferritina, B12, ácido fólico, cálcio, vitamina D, TSH, transaminases

DIAGNÓSTICO:

Associação de manifestações clínicas + sorologia positiva + biópsia compatível (na maioria dos pacientes adultos).

INTERPRETAÇÃO DA SOROLOGIA

- anti-tTG IgA positivo → altamente sugestivo de doença celíaca.
- anti-endomísio IgA positivo → alta especificidade.
- anti-DGP IgA/IgG → útil em crianças pequenas e em deficiência de IgA.
- Na deficiência seletiva de IgA → utilizar testes da classe IgG.

FATORES GENÉTICOS

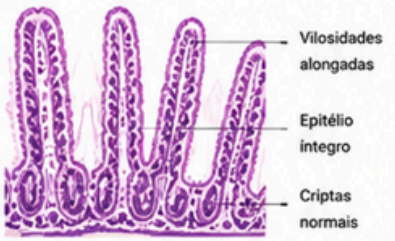


Mais de 95% dos pacientes são portadores de **HLA-DQ2** e a maioria dos demais apresenta **HLA-DQ8**.

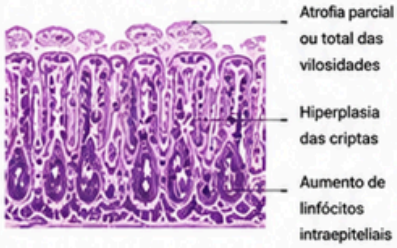
A ausência de ambos torna o diagnóstico muito improvável.

HISTOPATOLOGIA (DUODENO)

MUCOSA NORMAL



DOENÇA CELÍACA



CLASSIFICAÇÃO DE MARSH-OBERHUBER



Marsh 0
Normal



Marsh 1
Infiltrado linfocitário isolado (> 25 linfócitos intraepiteliais/100 enterócitos)



Marsh 2
Hiperplasia de criptas



Marsh 3a
Atrofia vilositária parcial



Marsh 3b
Atrofia vilositária subtotal



Marsh 3c
Atrofia vilositária total

OBSERVAÇÕES HISTOLÓGICAS

- Aumento dos linfócitos intraepiteliais (> 25/100 enterócitos).
- Hiperplasia das criptas.
- Atrofia parcial ou total das vilosidades.
- Infiltrado inflamatório na lâmina própria.

TRATAMENTO



Dieta rigorosamente **isenta de glúten** (trigo, centeio, cevada) por toda a vida.

- ✓ Orientação nutricional por profissional especializado.
- ✓ Correção de deficiências nutricionais (ferro, ácido fólico, B12, vitamina D, cálcio).
- ✓ Acompanhamento clínico e sorológico periódico.
- ✓ Vacinação adequada (especialmente em hiposplenismo funcional).
- ✓ Nos casos refratários: corticosteroides ou outros imunossupressores (raros casos).

RESPOSTA AO TRATAMENTO



Melhora clínica (em semanas)	Cicatrização da mucosa intestinal (em meses)	Recuperação nutricional e qualidade de vida

PÉROLAS CLÍNICAS

- ✓ A doença celíaca é uma **doença autoimune**, e não uma alergia alimentar.
- ✓ Mais de 95% dos pacientes são portadores de **HLA-DQ2**, enquanto a maioria dos demais apresenta **HLA-DQ8**.
- ✓ O **IgA** anti-transglutaminase tecidual (anti-tTG) constitui o principal exame de rastreamento.
- ✓ A biópsia duodenal confirma o diagnóstico na maioria dos adultos.
- ✓ O tratamento consiste exclusivamente em **dieta sem glúten**, geralmente por toda a vida.
- ✓ Pacientes apresentam maior risco de outras doenças autoimunes, especialmente diabetes mellitus tipo 1 e tireoidite de Hashimoto.

A adesão rigorosa à dieta sem glúten é essencial para a recuperação da mucosa intestinal, melhora dos sintomas, prevenção de complicações e manutenção da qualidade de vida.

Figura 23. Diagnóstico da Doença Celíaca.

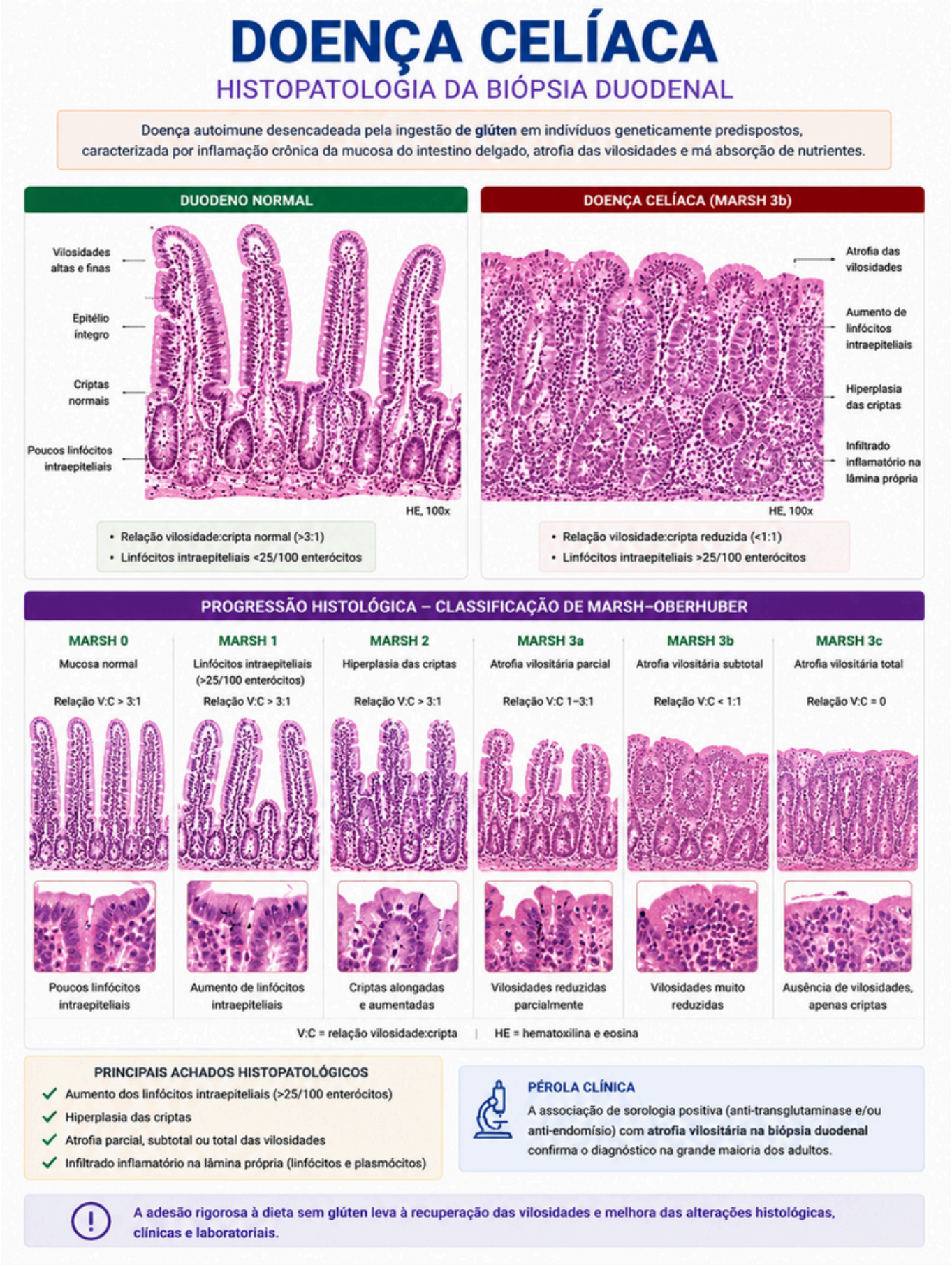


Figura 24. Histopatologia do duodeno na Doença Celíaca.

Tratamento

O tratamento consiste em **dieta rigorosamente isenta de glúten por toda a vida**, excluindo trigo, centeio e cevada.

Também são importantes:

- orientação por nutricionista;
- correção das deficiências de ferro, ácido fólico, vitamina B12, vitamina D e cálcio;
- acompanhamento clínico e sorológico periódico;
- vacinação adequada, especialmente em pacientes com hiposplenismo funcional.

A maioria dos pacientes apresenta melhora clínica nas primeiras semanas e normalização progressiva da mucosa intestinal após meses de dieta adequada.

Nos raros casos de doença celíaca refratária podem ser necessários corticosteroides ou outros imunossupressores.

Pérolas clínicas

- A doença celíaca é uma doença **autoimune**, e não uma alergia alimentar.
- Mais de **95%** dos pacientes são portadores de **HLA-DQ2**, enquanto a maioria dos demais apresenta **HLA-DQ8**.
- O **IgA anti-transglutaminase tecidual** constitui o principal exame de rastreamento.
- A biópsia duodenal confirma o diagnóstico na maioria dos adultos.
- O tratamento consiste exclusivamente em **dieta sem glúten**, geralmente por toda a vida.
- Pacientes apresentam maior risco de outras doenças autoimunes, especialmente diabetes mellitus tipo 1 e tireoidite de Hashimoto.

Capítulo 18 – Casos Clínicos e Autoavaliação Comentada

Questão 1



Adolescente de 14 anos apresentava urticária crônica espontânea havia oito meses, com placas urticariformes diárias intensamente pruriginosas, comprometendo tronco, membros e face. As lesões desapareciam em menos de 24 horas, porém novas placas surgiam diariamente, prejudicando o sono e as atividades escolares.

Inicialmente recebeu anti-histamínico H1 de segunda geração em dose até quatro vezes superior a habitual, sem resposta clínica satisfatória. Em seguida, iniciou omalizumabe 300 mg a cada quatro semanas, permanecendo sintomático após quatro aplicações. Optou-se pelo aumento da dose para

450 mg mensais, ocorrendo remissão completa após quatro meses. Posteriormente, foi possível retornar à dose de 300 mg mensais, mantendo controle clínico.

Pergunta 1

Qual característica clínica é mais útil para diferenciar a urticária crônica espontânea da urticária vasculite?

A) Presença de prurido.
B) Acometimento de tronco e membros.
C) Recorrência das lesões por mais de seis semanas.
D) Desaparecimento de cada lesão em menos de 24 horas, sem hiperpigmentação residual.
E) Associação eventual com angioedema.

Pergunta 2

Em um paciente com urticária crônica espontânea não controlada com a dose habitual de anti-histamínico H1 de segunda geração, qual é a conduta recomendada antes da introdução do omalizumabe?

A) Associar corticosteroide sistêmico continuamente.
B) Aumentar a dose do anti-histamínico H1 de segunda geração até quatro vezes a dose habitual.
C) Substituir o anti-histamínico por antagonista H2 isoladamente.
D) Iniciar ciclosporina.
E) Iniciar imunoterapia específica com alérgenos.

Pergunta 3

O principal mecanismo de ação do omalizumabe na urticária crônica espontânea é:
A) Bloqueio do receptor de IL-5 nos eosinófilos.
B) Inibição direta da liberação de histamina pelo receptor H1.
C) Ligação à IgE livre, diminuindo sua disponibilidade e a expressão de FcεRI em mastócitos e basófilos.
D) Bloqueio da IL-4 e da IL-13.
E) Inibição da síntese de leucotrienos.

Pergunta 4

Um paciente permanece com doença importante após tratamento adequado com omalizumabe na dose convencional. Considerando o comportamento observado no caso apresentado, qual estratégia pode ser considerada em pacientes selecionados?

A) Aumentar a dose ou reduzir o intervalo entre as aplicações de omalizumabe.
B) Suspender definitivamente o omalizumabe após quatro aplicações.
C) Associar corticosteroide oral continuamente.
D) Introduzir adrenalina subcutânea de manutenção.
E) Substituir o omalizumabe por imunoterapia específica.

Pergunta 5

Após controle completo e sustentado da doença com uma dose maior de omalizumabe, qual princípio deve orientar a redução do tratamento?

A) Suspensão imediata após o desaparecimento das urticas.
B) Manutenção indefinida da maior dose utilizada.
C) Substituição preventiva por corticosteroide sistêmico.
D) Redução progressiva, buscando a menor dose ou esquema capaz de manter o controle clínico.
E) Manutenção obrigatória da dose inicial aprovada, independentemente da resposta.

Gabarito: 1-D | 2-B | 3-C | 4-A | 5-D

Discussão

A urticária crônica espontânea (UCE) caracteriza-se pelo aparecimento de urticas recorrentes, com ou sem angioedema, por período superior a seis semanas, sem fator desencadeante identificável. As lesões individuais desaparecem em menos de 24 horas e resultam da ativação de mastócitos e basófilos.

O tratamento segue abordagem em etapas. Inicialmente utilizam-se anti-histamínicos H1 de segunda geração, podendo-se aumentar a dose até quatro vezes quando necessário. Nos pacientes que permanecem sintomáticos, o omalizumabe constitui o tratamento biológico de primeira escolha.

Embora a dose aprovada seja 300 mg a cada quatro semanas, estudos observacionais e a experiência clínica demonstram que parte dos pacientes refratários pode responder ao aumento da dose (450–600 mg) ou à redução do intervalo entre as aplicações. Essa estratégia é respaldada por consensos internacionais para casos cuidadosamente selecionados, embora represente uso off-label em muitos países.

Neste caso, a paciente não respondeu adequadamente à dose convencional, mas apresentou remissão completa após aumento para 450 mg mensais, permitindo posteriormente retornar à dose de 300 mg/mês sem recorrência das lesões.

Diagnóstico diferencial

- Urticária vasculite;
- Urticárias induzíveis (frio, calor, pressão, dermografismo);
- Mastocitose cutânea;
- Reações medicamentosas;
- Doenças autoinflamatórias.

Questão 2



Menino de 10 anos com dermatite atópica grave desde os primeiros anos de vida apresentava eczema intenso nas pálpebras, blefaroconjuntivite crônica e lesões eczematosas nas dobras antecubitais e poplíteas. Após resposta apenas parcial a tratamentos tópicos, iniciou dupilumabe, apresentando melhora de aproximadamente 70% das lesões cutâneas. Entretanto, persistiram hiperemia conjuntival, edema palpebral e prurido ocular.

Pergunta 1

Nesse contexto clínico, a persistência do comprometimento ocular é mais compatível com:

A) Uveíte anterior autoimune.
B) Conjuntivite bacteriana recorrente.
C) Doença da superfície ocular associada à dermatite atópica/dupilumabe.
D) Glaucoma agudo de ângulo fechado.
E) Retinopatia inflamatória.

Pergunta 2

O dupilumabe exerce seu efeito terapêutico principalmente por:

A) Neutralização direta da IgE circulante.
B) Bloqueio da subunidade IL-4Rα, interferindo nas vias de sinalização da IL-4 e da IL-13.
C) Bloqueio seletivo da IL-5.
D) Depleção de linfócitos B CD20+.
E) Inibição do TNF-α.

Pergunta 3

Qual paciente com dermatite atópica apresenta maior risco de desenvolver ou manter doença ocular durante o tratamento com dupilumabe?

A) Paciente com dermatite exclusivamente localizada nas mãos.
B) Paciente sem antecedentes de doença ocular.
C) Paciente com dermatite leve controlada apenas com hidratantes.
D) Paciente com doença grave e comprometimento ocular prévio.
E) Paciente com IgE total normal.

Pergunta 4

Diante de blefaroconjuntivite persistente em paciente que apresenta excelente resposta cutânea ao dupilumabe, a conduta mais adequada é:

A) Suspender obrigatoriamente o dupilumabe.

B) Prescrever antibiótico sistêmico prolongado.
C) Manter o dupilumabe quando possível e encaminhar para avaliação e tratamento oftalmológico específico.
D) Aumentar a dose do dupilumabe.
E) Substituir imediatamente o dupilumabe por corticosteroide oral.

Pergunta 5

Qual complicação torna especialmente importante o acompanhamento oftalmológico nos casos persistentes?

A) Progressão para catarata congênita.
B) Ceratite com potencial comprometimento da superfície ocular e da visão.
C) Descolamento espontâneo da retina.
D) Degeneração macular precoce.
E) Oclusão da artéria central da retina.

Gabarito: 1-C | 2-B | 3-D | 4-C | 5-B

Discussão

A blefaroconjuntivite é uma manifestação frequente da dermatite atópica, podendo ocorrer antes do tratamento biológico ou persistir durante seu uso. Os pacientes apresentam prurido intenso, hiperemia conjuntival, edema palpebral, descamação das margens das pálpebras e lacrimejamento. Em casos prolongados podem surgir ceratite, cicatrização conjuntival e comprometimento visual.

O dupilumabe, anticorpo monoclonal contra o receptor da IL-4/IL-13, revolucionou o tratamento da dermatite atópica moderada a grave. Entretanto, entre 10% e 30% dos pacientes podem apresentar conjuntivite ou blefaroconjuntivite durante o tratamento, especialmente aqueles que já possuíam comprometimento ocular antes do início da terapia.

Na maioria dos casos, não é necessário suspender o dupilumabe, pois a melhora cutânea costuma ser expressiva. O tratamento da superfície ocular deve ser realizado em conjunto com o oftalmologista, utilizando medidas como higiene palpebral, lágrimas artificiais sem conservantes, pomadas lubrificantes, tacrolimo tópico palpebral ou colírios anti-inflamatórios (como ciclosporina ou corticosteroides de baixa potência), conforme a gravidade e sempre sob supervisão especializada.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui:

- conjuntivite alérgica;
- blefarite por Staphylococcus;
- conjuntivite viral;
- dermatite de contato por colírios ou cosméticos;
- ceratoconjuntivite vernal.

A presença de dermatite atópica grave associada ao eczema palpebral favorece o diagnóstico de blefaroconjuntivite atópica.

Pérolas Clínicas

- A blefaroconjuntivite atópica é uma das manifestações mais incapacitantes da dermatite atópica.
- O dupilumabe costuma proporcionar excelente melhora das lesões cutâneas, mas o acometimento ocular pode persistir ou até surgir durante o tratamento.
- A suspensão do dupilumabe raramente é necessária; a maioria dos pacientes melhora com tratamento oftalmológico adequado.
- O acompanhamento conjunto entre alergista/dermatologista e oftalmologista é fundamental para preservar a superfície ocular e evitar sequelas visuais.

Questão 3



Adolescente de 13 anos apresentava episódios recorrentes de placa eritemato-violácea bem delimitada na região perioral, sempre no mesmo local. As lesões persistiam por duas a três semanas e desapareciam deixando hiperpigmentação residual. A investigação demonstrou associação dos episódios com uso ocasional de dipirona; após sua suspensão, não ocorreram novas lesões.

Pergunta 1

Qual é o diagnóstico mais provável?

A) Eritema multiforme.
B) Dermatite de contato alérgica.
C) Erupção fixa por medicamento.
D) Herpes simples recorrente.
E) Síndrome de Stevens-Johnson.

Pergunta 2

Qual característica é mais específica para esse diagnóstico?

A) Prurido durante a fase aguda.
B) Localização perioral.
C) Coloração eritematosa da lesão.
D) Recorrência no mesmo local após reexposição ao medicamento.
E) Duração superior a uma semana.

Pergunta 3

O mecanismo imunológico mais relacionado à recorrência da lesão no mesmo local envolve:

A) IgE específica ligada a mastócitos cutâneos.
B) Deposição de imunocomplexos na parede vascular.
C) Autoanticorpos contra queratinócitos.
D) Linfócitos T CD8+ residentes na pele previamente acometida.
E) Ativação policlonal de linfócitos B.

Pergunta 4

A conduta fundamental após estabelecer a relação causal é:

A) Dessensibilizar todos os pacientes ao medicamento.
B) Manter o medicamento associado a anti-histamínico.
C) Suspender e evitar novas exposições ao fármaco responsável.
D) Utilizar corticosteroide sistêmico antes de cada administração.
E) Substituir o medicamento apenas quando ocorrer lesão bolhosa.

Gabarito: 1-C | 2-D | 3-D | 4-C

Discussão

O eritema pigmentar fixo (EPF) é uma farmacodermia mediada por linfócitos T $CD8^+$ residentes na pele, caracterizada pelo aparecimento de uma ou mais placas eritematosas ou violáceas que recidivam exatamente no mesmo local sempre que o paciente é reexposto ao medicamento desencadeante.

A dipirona está entre os medicamentos mais frequentemente implicados no Brasil, embora anti-inflamatórios não esteroidais, sulfonamidas, tetraciclinas e outros fármacos também possam causar essa reação.

As lesões surgem geralmente entre 30 minutos e 24 horas após a exposição, podendo evoluir com edema, bolhas ou erosões. Após a resolução do processo inflamatório, permanece uma hiperpigmentação residual, frequentemente persistente por meses ou anos.

O diagnóstico é essencialmente clínico, baseado na recorrência da lesão sempre na mesma localização associada ao uso do medicamento. Em casos duvidosos, podem ser utilizados teste de contato sobre a área previamente acometida ou teste de provocação oral em ambiente especializado, quando estritamente indicado.

O tratamento consiste na suspensão definitiva do medicamento responsável. Durante a fase aguda, corticosteroides tópicos e medidas sintomáticas podem acelerar a resolução das lesões.

Diagnóstico diferencial

O principal diagnóstico diferencial inclui herpes simples recorrente, eritema multiforme, dermatite de contato e queilite alérgica. A recorrência da lesão exatamente no mesmo local após a administração do mesmo medicamento é a característica clínica mais útil para diferenciar o eritema pigmentar fixo dessas condições.

Pérolas Clínicas

- O eritema pigmentar fixo é uma das farmacodermias mais características da prática clínica.
- A lesão sempre recidiva no mesmo local após nova exposição ao medicamento.
- A hiperpigmentação residual é um achado clássico após a resolução.
- A dipirona é uma das causas mais frequentes no Brasil.
- O reconhecimento do padrão clínico evita exames desnecessários e novas exposições ao fármaco responsável.

Questão 4



Mulher de 57 anos apresentava crises recorrentes de angioedema desde os 20 anos, acometendo face, lábios, pálpebras, mãos e extremidades. Os episódios duravam de dois a cinco dias, sem urticária ou prurido e sem resposta a anti-histamínicos, corticosteroides ou adrenalina. Nas crises o C4 era de 2 mg/dL e a atividade funcional do inibidor de C1 esterase, 12%.

Pergunta 1

O conjunto clínico-laboratorial é mais compatível com:

A) Angioedema histaminérgico idiopático.
B) Angioedema associado à urticária crônica espontânea.
C) Angioedema hereditário por deficiência/disfunção do C1-INH.
D) Anafilaxia recorrente idiopática.
E) Síndrome de ativação mastocitária.

Pergunta 2

A ausência de resposta a anti-histamínicos, corticosteroides e adrenalina ocorre principalmente porque o edema é mediado por:

A) Histamina.
B) Prostaglandina D2.
C) Leucotrieno C4.
D) Bradicinina.
E) Fator ativador de plaquetas.

Pergunta 3

Em paciente com suspeita clínica de angioedema hereditário por deficiência de C1-INH, qual exame constitui uma estratégia inicial útil de triagem?

A) IgE total.
B) C4 sérico.
C) C3 sérico isoladamente.
D) Triptase basal.
E) CH50 como único exame.

Pergunta 4

Para confirmar e classificar adequadamente o angioedema hereditário relacionado ao C1-INH, deve-se avaliar:

A) Apenas a concentração de C3.
B) IgE total e específica.
C) C1-INH quantitativo e funcional, em conjunto com C4.
D) FAN e anti-DNA.
E) Triptase durante todas as crises.

Pergunta 5

Considerando as opções terapêuticas atuais mencionadas na discussão do caso, qual alternativa representa profilaxia específica de longo prazo?

A) Prednisona diária.
B) Anti-histamínico H1 em dose quadruplicada.
C) Adrenalina intramuscular semanal.
D) Oxandrolona 2,5 duas cápsulas ao dia. Lanadelumabe, berotralstate ou concentrado de C1-INH, conforme indicação e disponibilidade.
E) Montelucaste associado a anti-histamínico.

Gabarito: 1-C | 2-D | 3-B | 4-C | 5-D

Discussão

O angioedema hereditário por deficiência do inibidor de C1 esterase (AEH-C1-INH) é uma doença autossômica dominante causada por deficiência quantitativa (tipo I) ou funcional (tipo II) do C1-INH. A deficiência leva à ativação descontrolada do sistema calicreína-cinina e ao aumento da produção de bradicinina, principal mediadora do edema.

Os pacientes apresentam crises recorrentes de edema envolvendo pele, trato gastrointestinal e vias aéreas superiores. Ao contrário do angioedema histaminérgico, não há urticária nem prurido, e os episódios não respondem à adrenalina, corticosteroides ou anti-histamínicos.

A dosagem de C4 constitui o principal exame de triagem, permanecendo reduzida na maioria dos pacientes mesmo fora das crises. O diagnóstico é confirmado pela dosagem quantitativa e/ou funcional do inibidor de C1 esterase.

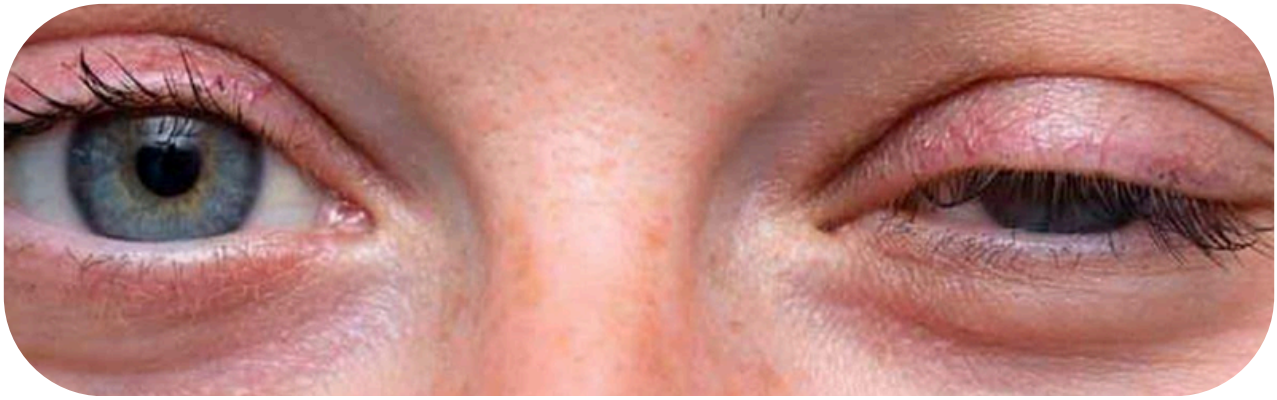
Nesta paciente, a história de 37 anos de crises antes do diagnóstico ilustra a dificuldade no reconhecimento dessa doença rara. O tratamento profilático foi iniciado com oxandrolona, um andrógeno atenuado que aumenta a síntese hepática de C1-INH. A dose deve ser ajustada para a menor dose eficaz, visando controlar as crises e reduzir efeitos adversos.

Atualmente, quando disponíveis, as diretrizes internacionais preferem terapias específicas, como lanadelumabe, berotralstate ou concentrado de C1-INH para profilaxia de longo prazo, devido à maior eficácia e melhor perfil de segurança. Entretanto, em muitos países e sistemas de saúde, os andrógenos atenuados ainda representam uma alternativa importante. Usamos Oxandrolona 2,5 - 1 cápsula de 8 em 8 horas por 15 dias. Diminuir uma cápsula em cada 15 dias. Tentar alcançar efeito com dose mínima (2 cápsulas).

Pérolas Clínicas

- Angioedema recorrente sem urticária deve sempre levantar suspeita de angioedema hereditário.
- C4 baixo é o melhor exame de triagem.
- A confirmação é feita pela dosagem quantitativa e funcional do C1-INH.
- Anti-histamínicos, corticosteroides e adrenalina não são eficazes nas crises mediadas por bradicinina.
- O atraso diagnóstico pode ultrapassar 10 a 20 anos, aumentando o risco de edema laríngeo potencialmente fatal.
- A profilaxia de longo prazo deve ser individualizada, utilizando a menor dose eficaz quando se opta por andrógenos atenuados ou, preferencialmente, terapias específicas quando disponíveis.

Questão 5



Mulher de 32 anos apresentava fraqueza muscular progressiva havia três meses, ptose palpebral e diplopia com piora ao final do dia, dificuldade para mastigar e fraqueza proximal após atividades repetitivas. Evoluiu com dispneia e disfagia. Ao exame apresentava ptose fatigável e redução da força após movimentos repetitivos. Anticorpos contra o receptor de acetilcolina foram positivos.

Pergunta 1

Qual é o diagnóstico mais provável?

A) Síndrome de Guillain-Barré.
B) Síndrome miastênica de Lambert-Eaton.
C) Miastenia gravis.
D) Esclerose lateral amiotrófica.
E) Polimiosite.

Pergunta 2

A presença de dispneia progressiva associada à disfagia nesse contexto deve levantar imediatamente a possibilidade de:

A) Síndrome colinérgica crônica obrigatória.
B) Crise miastênica com risco de insuficiência respiratória.
C) Neuropatia periférica sensitiva.
D) Polimialgia reumática.
E) Crise epiléptica não convulsiva.

Pergunta 3

Qual abordagem é apropriada diante de uma crise miastênica com comprometimento respiratório?

A) Apenas aumentar a piridostigmina e manter acompanhamento ambulatorial.
B) Corticosteroide tópico e observação.
C) IVIG ou plasmaférese, associadas à avaliação e ao suporte respiratório intensivo quando necessários.
D) Omalizumabe em dose elevada.
E) Suspender toda terapia imunológica até resolução espontânea.

Gabarito: 1-C | 2-B | 3-C

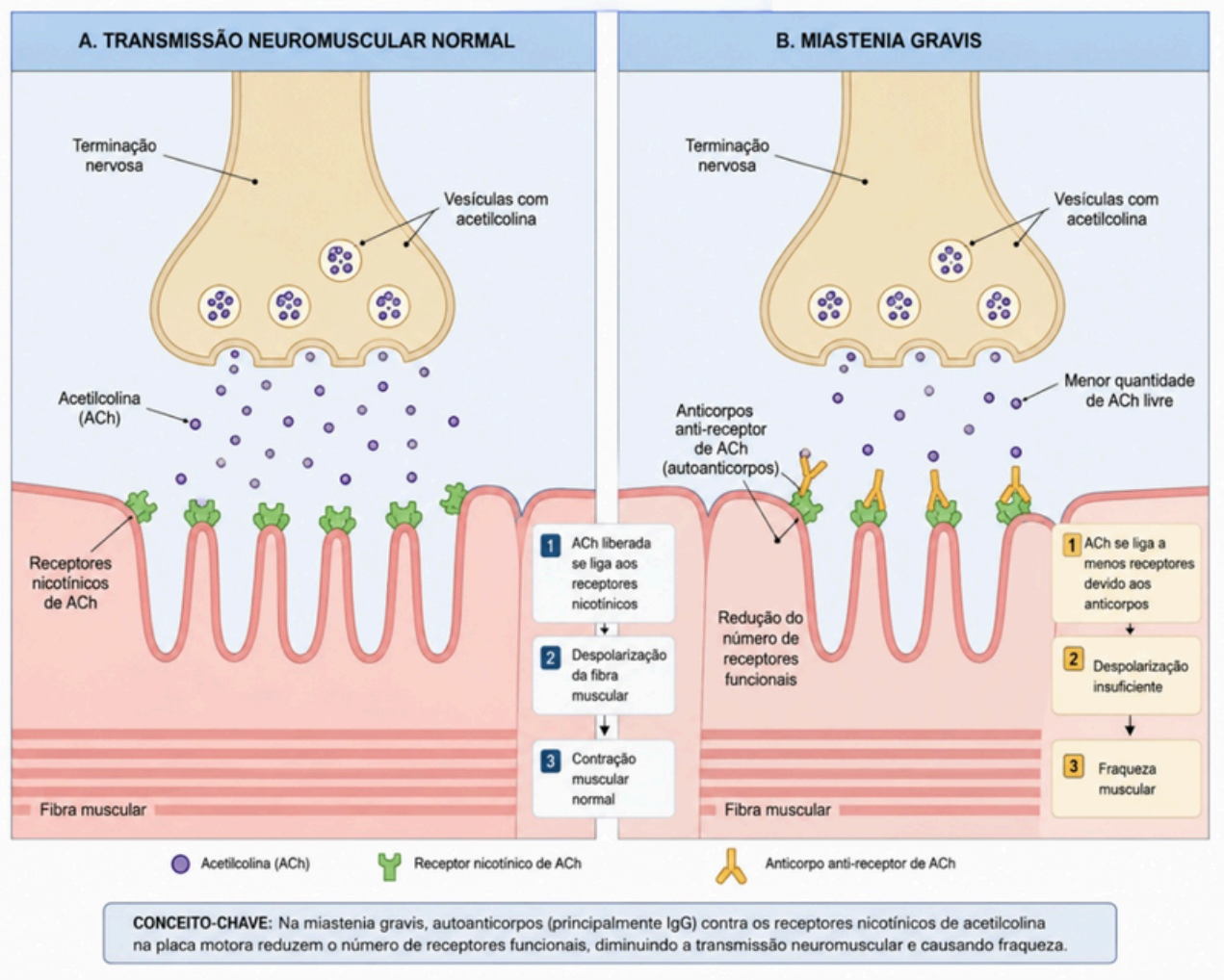
Discussão

A miastenia gravis é uma doença autoimune caracterizada pela produção de autoanticorpos, principalmente contra os receptores nicotínicos de acetilcolina (AChR) da placa motora. Esses anticorpos promovem bloqueio funcional, internalização dos receptores e ativação do complemento, reduzindo a eficiência da transmissão neuromuscular e produzindo fraqueza fatigável.

As manifestações mais comuns são ptose palpebral, diplopia, disfagia, disartria e fraqueza proximal. Em situações graves pode ocorrer crise miastênica, caracterizada por insuficiência respiratória e necessidade de suporte ventilatório.

Nessas situações, a imunoglobulina intravenosa (IVIG) é um dos tratamentos de escolha, juntamente com a plasmaférese. A IVIG exerce ação imunomoduladora por múltiplos mecanismos, incluindo neutralização de autoanticorpos, bloqueio dos receptores Fc, modulação da ativação do complemento e redução da resposta inflamatória. A melhora clínica geralmente inicia entre 3 e 7 dias, com efeito máximo em cerca de 2 semanas.

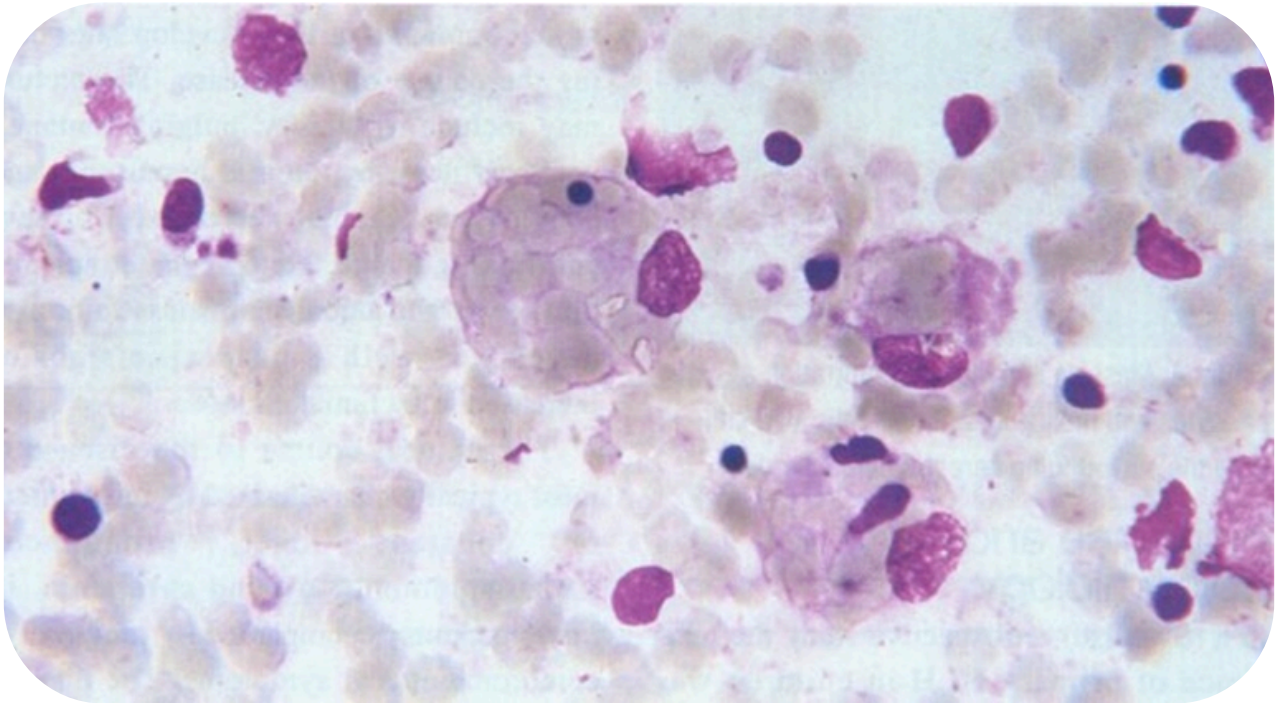
O tratamento de longo prazo pode incluir piridostigmina, corticosteroides, imunossupressores (azatioprina, micofenolato, tacrolimo), terapias biológicas em casos selecionados e timectomia quando indicada.



Pérolas Clínicas

- Ptose fatigável é um dos sinais mais característicos da miastenia gravis.
- Os autoanticorpos anti-AChR estão presentes em aproximadamente 80–85% dos pacientes com miastenia gravis generalizada.
- IVIG e plasmaférese apresentam eficácia semelhante na crise miastênica; a escolha depende da disponibilidade, contraindicações e experiência da equipe.
- A dose habitual de IVIG é de 2 g/kg, administrada em 2 a 5 dias.
- A IVIG não atua diretamente na placa motora; seu efeito é imunomodulador, reduzindo a atividade dos autoanticorpos responsáveis pela doença.

Questão 6



Menino de 4 anos, previamente saudável, foi internado após quadro de febre alta persistente por dez dias, iniciado durante infecção por vírus Epstein-Barr (EBV). Evoluiu com prostração intensa, hepatoesplenomegalia e pancitopenia.

Os exames laboratoriais mostraram:

- Hemoglobina: 8,1 g/dL
- Leucócitos: 2.100/mm³
- Plaquetas: 52.000/mm³
- Ferritina: 18.500 ng/mL
- Triglicerídeos: 420 mg/dL
- Fibrinogênio: 110 mg/dL

Foi realizada punção de medula óssea, cuja imagem celular está apresentada na figura acima.

Pergunta 1

Qual o diagnóstico mais provável?

A) Leucemia linfoblástica aguda
B) Síndrome hemofagocítica (HLH)
C) Anemia aplástica
D) Sepse bacteriana
E) Febre reumática

Pergunta 2

Qual o principal achado observado na medula óssea?

A) Infiltração por blastos.
B) Macrófagos contendo hemácias, leucócitos e plaquetas fagocitados (hemofagocitose).
C) Granulomas.
D) Fibrose medular.
E) Monocitose

Pergunta 3

Qual vírus está mais frequentemente associado ao desencadeamento da HLH adquirida?

A) Influenza.
B) Epstein-Barr vírus (EBV).
C) Rinovírus.
D) Adenovírus.
E) Hepatite B

Pergunta 4

Qual alteração laboratorial é considerada uma das mais características da síndrome hemofagocítica?

A) Hipocalcemia.
B) Ferritina extremamente elevada.
C) IgE elevada.
D) Eosinofilia.
E) Trombocitose

Pergunta 5

Qual o tratamento inicial da síndrome hemofagocítica secundária grave?

A) Apenas antibióticos.
B) Corticosteroides em altas doses, associados conforme o caso a etoposídeo, ciclosporina e tratamento da causa desencadeante.

C) Apenas imunoglobulina intravenosa.
D) Anti-histamínicos.
E) Imunossupressor.

Gabarito: 1-B | 2-B | 3-B | 4-B | 5-B

Discussão

A síndrome hemofagocítica (HLH) é uma emergência imunológica caracterizada por ativação intensa e desregulada de linfócitos T e macrófagos, levando à produção maciça de citocinas ("tempestade de citocinas"). Em crianças, pode ocorrer como forma primária (genética) ou secundária, sendo as infecções virais, especialmente pelo vírus Epstein-Barr (EBV), um dos principais desencadeantes.

A fotomicrografia da medula óssea evidencia hemofagocitose, na qual macrófagos ativados fagocitam hemácias, leucócitos, plaquetas e seus precursores. Embora seja um achado característico, sua ausência inicial não exclui o diagnóstico, que deve ser baseado no conjunto de critérios clínicos e laboratoriais.

Os principais critérios diagnósticos incluem febre persistente, esplenomegalia, citopenias em pelo menos duas linhagens, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, ferritina muito elevada, aumento do receptor solúvel de IL-2 (sCD25), redução da atividade das células NK e demonstração de hemofagocitose.

O tratamento deve ser iniciado precocemente devido ao elevado risco de insuficiência de múltiplos órgãos. Nas formas secundárias graves, utilizam-se corticosteroides, frequentemente associados a etoposídeo, conforme os protocolos HLH-94 e HLH-2004. O tratamento específico da doença desencadeante também é fundamental. Nas formas genéticas, o transplante de células-tronco hematopoéticas representa o tratamento definitivo.

Pérolas Clínicas

- HLH é uma emergência médica com alta mortalidade quando o tratamento é retardado.
- O EBV é um dos principais desencadeantes da síndrome hemofagocítica adquirida.
- Ferritina acima de 10.000 ng/mL é altamente sugestiva de HLH, embora não seja exclusiva.
- A hemofagocitose na medula óssea apoia o diagnóstico, mas pode estar ausente nas fases iniciais.
- O tratamento deve ser iniciado com rapidez, mesmo antes da confirmação completa, quando a suspeita clínica é elevada.

Questão 7

Menino de 4 anos é encaminhado para investigação imunológica devido a infecções bacterianas recorrentes desde os primeiros meses de vida. Apresentou episódios repetidos de infecções cutâneas, periodontite e pneumonias. Os pais relatam que, ao nascimento, ocorreu queda tardia do cordão umbilical, após a terceira semana de vida, acompanhada de infecção local. Durante os episódios infecciosos, chama atenção a ausência de formação adequada de pus, apesar de leucocitose importante no sangue periférico, com neutrofilia persistente. A investigação imunológica demonstrou redução acentuada da expressão de CD18 na superfície dos leucócitos. O estudo molecular identificou variante patogênica no gene ITGB2.

Pergunta 1

Qual é o diagnóstico mais provável?

A) Doença Granulomatosa Crônica
B) Deficiência de adesão leucocitária tipo 1 (LAD-1)
C) Agamaglobulinemia ligada ao X
D) Síndrome de Wiskott-Aldrich
E) Deficiência de C5–C9

Pergunta 2

Qual é o principal defeito molecular responsável pela patologia?

A) Deficiência da NADPH oxidase
B) Mutação no gene BTK
C) Alteração no gene ITGB2, responsável pela cadeia β2 (CD18) das integrinas leucocitárias
D) Deficiência de C3
E) Mutação com ganho de função do STAT1

Pergunta 3

Qual etapa da resposta inflamatória está principalmente comprometida nesses pacientes?

A) Produção de anticorpos pelos linfócitos B
B) Adesão firme dos leucócitos ao endotélio e migração para os tecidos
C) Produção de espécies reativas de oxigênio pelos neutrófilos
D) Ativação do complemento pela via clássica
E) Apresentação de antígenos pelos linfócitos B

Pergunta 4

Qual combinação de achados é particularmente sugestiva de LAD-1?

A) Abscessos recorrentes por Aspergillus e teste DHR alterado
B) Eczema, trombocitopenia e microplaquetas
C) Queda tardia do cordão umbilical, infecções bacterianas recorrentes, ausência de pus e neutrofilia
D) Infecções meningocócicas recorrentes e CH50 indetectável
E) Candidíase mucocutânea e redução de IL-17

Pergunta 5

Qual exame pode auxiliar diretamente na confirmação imunológica da LAD-1?

A) Dosagem de IgE total
B) Teste da di-hidrorodamina (DHR)
C) Citometria de fluxo para avaliação da expressão de CD18/CD11 nos leucócitos
D) CH50
E) Teste de contato

Gabarito: 1-B | 2-C | 3-B | 4-C | 5-C

Discussão

A Deficiência de Adesão Leucocitária tipo 1 (LAD-1) é uma imunodeficiência primária causada por variantes patogênicas no gene ITGB2, que codifica a cadeia β2 das integrinas, denominada CD18. O CD18 associa-se às cadeias CD11, formando integrinas fundamentais para a adesão dos leucócitos ao endotélio e sua migração do sangue para os tecidos.

Durante uma infecção, os neutrófilos precisam deixar a circulação e alcançar o foco inflamatório. Na LAD-1, o defeito das integrinas β2 compromete principalmente a adesão firme ao endotélio e a transmigração leucocitária. Assim, grande quantidade de neutrófilos permanece no sangue, produzindo leucocitose e neutrofilia, enquanto poucos neutrófilos conseguem chegar ao local da infecção.

Essa alteração explica uma característica clínica muito importante: apesar de infecções bacterianas significativas, pode ocorrer formação escassa ou ausente de pus.

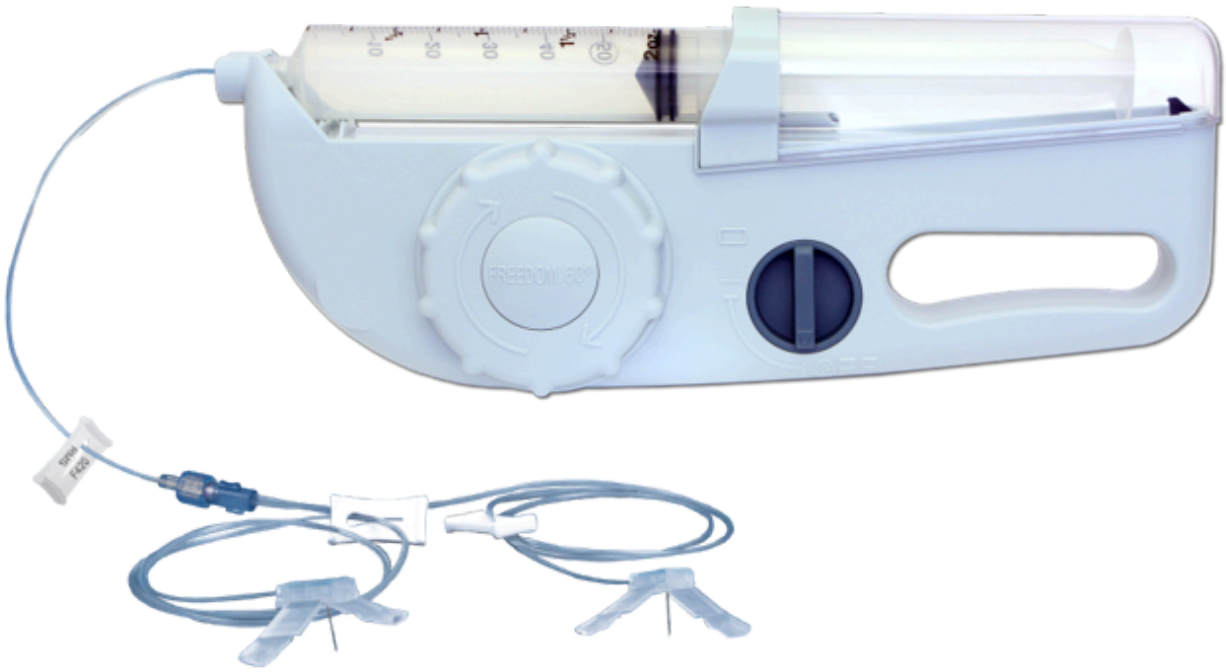
A associação entre queda tardia do cordão umbilical, infecção do coto umbilical, infecções bacterianas recorrentes, periodontite, ausência de pus e neutrofilia persistente deve levantar fortemente a suspeita de LAD-1.

O diagnóstico pode ser demonstrado pela citometria de fluxo, avaliando a expressão de CD18 e das moléculas CD11 associadas na superfície dos leucócitos, e confirmado pelo estudo molecular do ITGB2.

Pérolas Clínicas

- ITGB2 → CD18 → integrinas β2 → adesão leucocitária.
- Queda tardia do cordão umbilical é uma pista clássica para LAD-1.
- Pode haver infecção bacteriana importante sem formação adequada de pus.
- A neutrofilia ocorre porque os neutrófilos circulam, mas têm dificuldade para migrar aos tecidos.
- LAD: defeito de migração/adesão; DGC: neutrófilo chega ao tecido e fagocita, mas apresenta defeito do burst oxidativo.
- A expressão de CD18/CD11 por citometria de fluxo é fundamental na investigação diagnóstica.

Questão 8






Lactente de 9 meses com agamaglobulinemia ligada ao X iniciou reposição de imunoglobulina por via subcutânea. Após treinamento, os pais passaram a realizar as infusões em casa com bomba portátil. Nas primeiras aplicações surgiu uma elevação arredondada e indolor no local da infusão, desaparecendo espontaneamente após algumas horas.

Pergunta 1

Qual alteração imunológica é característica da agamaglobulinemia ligada ao X?

A) Ausência seletiva de linfócitos T CD8+.
B) Redução acentuada ou ausência de linfócitos B maduros e imunoglobulinas séricas muito baixas.
C) Deficiência isolada de IgA com linfócitos B normais.
D) Deficiência de C1-INH.
E) Aumento persistente de IgE e eosinofilia.

Pergunta 2

A alteração molecular responsável pela forma clássica dessa doença envolve o gene:

A) BTK.
B) WAS.
C) STAT3.
D) FOXP3.
E) ADA.

Pergunta 2

Por que as infecções bacterianas recorrentes costumam tornar-se mais evidentes após os primeiros meses de vida?

A) Pela perda progressiva dos linfócitos T maternos.
B) Pela redução dos anticorpos IgG maternos adquiridos por via transplacentária.
C) Pela interrupção da produção neonatal de complemento.
D) Pela perda fisiológica dos neutrófilos.
E) Pela redução da produção de interferon após seis meses.

Pergunta 4

Qual grupo de infecções é particularmente característico quando a reposição de imunoglobulina não é instituída adequadamente?

A) Infecções bacterianas recorrentes do trato respiratório, como otites, sinusites e pneumonias.
B) Infecções exclusivamente por helmintos.
C) Candidíase mucocutânea isolada.
D) Infecções exclusivamente por micobactérias.
E) Infecções cutâneas exclusivamente por dermatófitos.

Pergunta 5

Qual é o principal objetivo clínico da reposição regular de imunoglobulina nesse paciente?

A) Restaurar definitivamente a expressão do gene BTK.
B) Induzir o aparecimento de linfócitos B maduros.
C) Reduzir infecções bacterianas e prevenir complicações, particularmente dano pulmonar crônico.
D) Normalizar diretamente o número de linfócitos T.
E) Curar geneticamente a imunodeficiência.

Gabarito: 1-B | 2-A | 3-B | 4-A | 5-C

Discussão

A imunoglobulina humana por via subcutânea (SCIG) é atualmente uma das principais formas de reposição de anticorpos em pacientes com imunodeficiências humorais, como a agamaglobulinemia ligada ao X e a imunodeficiência comum variável. Após treinamento adequado, a maioria das famílias consegue realizar o tratamento em casa com segurança.

É comum surgir um pequeno edema ("bossa") no local da infusão, resultante do acúmulo temporário da imunoglobulina no tecido subcutâneo. Essa elevação costuma ser indolor ou discretamente sensível, desaparecendo espontaneamente em poucas horas, não devendo ser confundida com abscesso ou reação alérgica.

As vantagens da SCIG incluem maior autonomia do paciente, ausência de acesso venoso, menor incidência de reações sistêmicas e manutenção de níveis séricos mais estáveis de IgG. As reações adversas são predominantemente locais e tendem a diminuir após as primeiras aplicações.

Pérolas Clínicas

- A SCIG pode ser administrada em casa após treinamento da família.
- O edema local transitório é esperado e faz parte do tratamento.
- A principal reação adversa é local, sendo raras as reações sistêmicas.
- A reposição precoce reduz pneumonias, sinusites, otites e o desenvolvimento de bronquiectasias.
- A qualidade de vida da criança e da família costuma melhorar significativamente com a terapia domiciliar.

Questão 9

Criança do sexo masculino apresentava pneumonias e otites bacterianas recorrentes desde o primeiro ano de vida. Os exames demonstraram níveis muito baixos de IgG e IgA, com IgM normal ou elevada. A avaliação histológica de linfonodo mostrou ausência de centros germinativos.

Pergunta 1

O conjunto de achados é mais compatível com:

A) Deficiência seletiva de IgA.
B) Imunodeficiência comum variável.
C) Síndrome de hiper-IgM.
D) Deficiência de C3.
E) Doença granulomatosa crônica.

Pergunta 2

Na forma ligada ao X dessa síndrome, o defeito clássico envolve:

A) CD40L expresso pelos linfócitos T ativados.
B) Receptor de IL-5 nos eosinófilos.
C) BTK nos precursores de linfócitos B.
D) NADPH oxidase nos neutrófilos.
E) C1-INH plasmático.

Pergunta 3

A deficiência da interação CD40–CD40L compromete principalmente:

A) A síntese de todas as cadeias de imunoglobulina.
B) A recombinação de troca de classe das imunoglobulinas.
C) A produção de complemento pelo fígado.
D) A maturação dos neutrófilos.
E) A diferenciação das células NK.

Pergunta 4

Além das infecções bacterianas recorrentes, qual infecção oportunista deve ser particularmente lembrada na síndrome de hiper-IgM ligada ao X?

A) Pneumocystis jirovecii.
B) Trichophyton rubrum.
C) Helicobacter pylori.
D) Enterobius vermicularis.
E) Malassezia furfur.

Pergunta 5

Por que a síndrome de hiper-IgM ligada ao X apresenta manifestações mais amplas que uma deficiência isolada de anticorpos?

A) Porque CD40–CD40L também participa da ativação de outras funções imunológicas, incluindo a interação entre linfócitos T e células apresentadoras de antígeno.
B) Porque ocorre ausência completa de neutrófilos desde o nascimento.
C) Porque há deficiência obrigatória de todas as proteínas do complemento.
D) Porque a doença causa perda anatômica do timo.
E) Porque existe deficiência primária de células NK em todos os pacientes.

Gabarito: 1-C | 2-A | 3-B | 4-A | 5-A

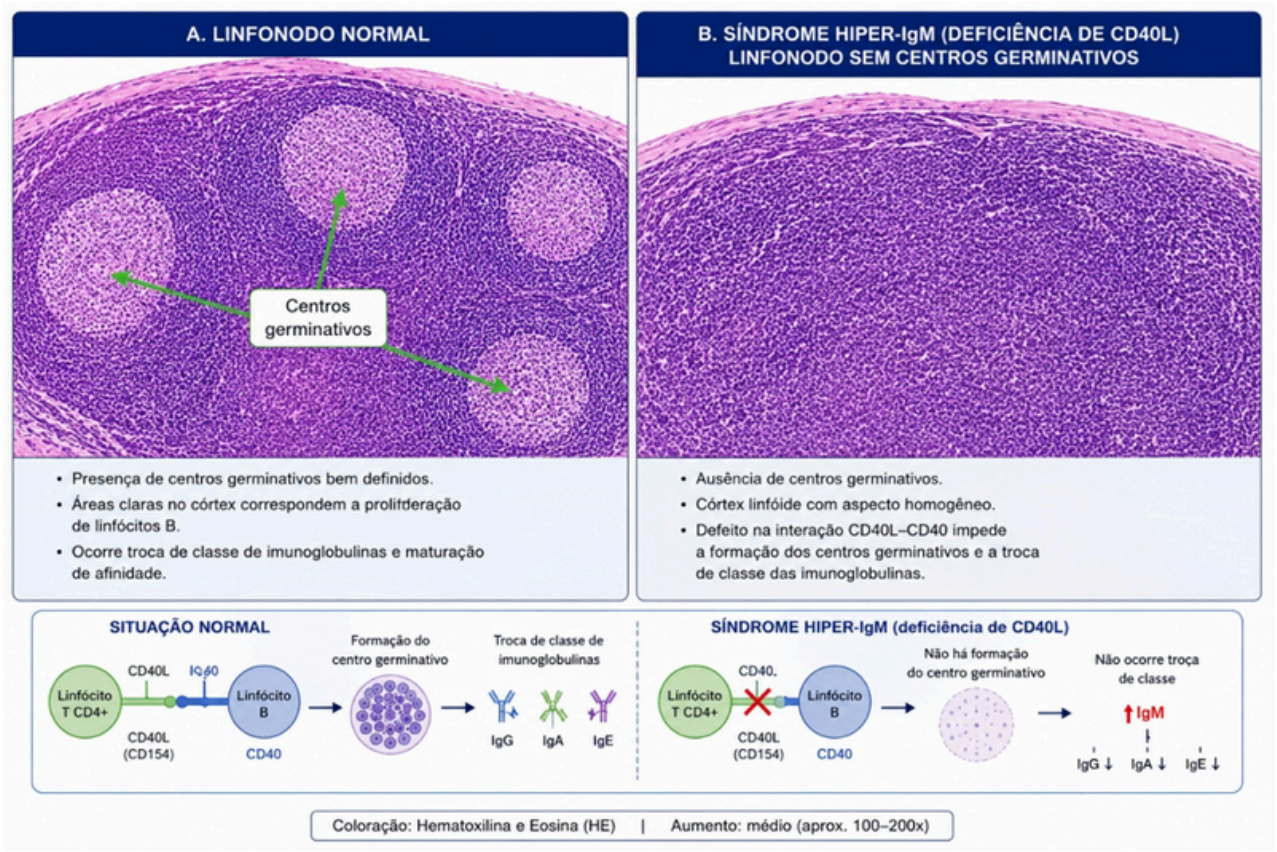
Discussão

Os centros germinativos são estruturas especializadas dos folículos linfáticos onde ocorre intensa proliferação dos linfócitos B, hipermutação somática, seleção por afinidade e troca de classe das imunoglobulinas. Sua formação depende da interação entre o CD40 do linfócito B e o CD40L (CD154) do linfócito T auxiliar.

Na síndrome Hiper-IgM, particularmente na forma ligada ao cromossomo X por deficiência do CD40L, essa interação não ocorre. Como consequência, os

linfócitos B permanecem produzindo principalmente IgM, sem realizar troca para IgG, IgA ou IgE, e os centros germinativos deixam de se formar, conferindo ao linfonodo um aspecto homogêneo à microscopia.

Esse achado histopatológico é considerado clássico da doença, embora atualmente a biópsia de linfonodo seja raramente necessária, uma vez que o diagnóstico é estabelecido por dosagem de imunoglobulinas, imunofenotipagem e testes genéticos.



Pérolas Clínicas

- A ausência de centros germinativos é um dos achados histológicos clássicos da síndrome Hiper-IgM.
- O defeito está na interação CD40L–CD40, essencial para a formação dos centros germinativos.
- O perfil laboratorial típico é IgM normal ou elevada, com IgG e IgA reduzidas.
- Atualmente, o diagnóstico é feito principalmente por imunofenotipagem e análise molecular, sendo a histologia utilizada como ilustração didática.

Questão 10

Paciente de 30 anos apresentava infecções bacterianas respiratórias recorrentes, incluindo pneumonias de repetição, com evolução para alterações pulmonares crônicas. A investigação imunológica demonstrou redução importante das imunoglobulinas séricas e comprometimento da resposta humoral. Foi realizada investigação digestiva por queixas de dor abdominal e queimação e identificou-se hiperplasia linfoide de mucosa do estomago.

Pergunta 1

Em um paciente com deficiência predominante de anticorpos e pneumonias recorrentes, qual complicação pulmonar estrutural deve ser especialmente pesquisada?

A) Pneumotórax espontâneo.
B) Bronquiectasias.
C) Embolia pulmonar.
D) Mesotelioma.
E) Sarcoidose.

Pergunta 2

Qual exame é mais sensível para demonstrar bronquiectasias?

A) Radiografia simples do tórax.
B) Espirometria isolada.
C) Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução.
D) Ultrassonografia pulmonar.
E) Cintilografia pulmonar.

Pergunta 3

Qual mecanismo explica melhor o desenvolvimento de bronquiectasias nesses pacientes?

A) Infecções respiratórias recorrentes promovem inflamação e lesão progressiva da parede brônquica, levando à dilatação irreversível.
B) A IgG baixa produz diretamente dilatação dos brônquios sem participação de infecções.
C) Ocorre deposição de IgE na musculatura brônquica.
D) A deficiência humoral provoca hipertrofia irreversível da musculatura lisa.
E) A bronquiectasia resulta exclusivamente de broncoespasmo recorrente.

Pergunta 4

Em pacientes com deficiência significativa de anticorpos e indicação estabelecida de reposição de imunoglobulina, qual é um dos principais objetivos do tratamento precoce?

A) Apenas normalizar numericamente a IgG sérica.
B) Reduzir a frequência e a gravidade das infecções e prevenir dano pulmonar cumulativo.
C) Eliminar definitivamente a predisposição genética.
D) Aumentar seletivamente a concentração de IgE.
E) Substituir todas as vacinações.

Pergunta 5

Mesmo após início adequado da reposição de imunoglobulina, um paciente com bronquiectasias estabelecidas continua apresentando exacerbações respiratórias. Qual princípio de manejo é mais apropriado?

A) Suspender a imunoglobulina porque o tratamento falhou.
B) Considerar que a bronquiectasia desaparece imediatamente após normalização da IgG.
C) Manter a reposição imunológica e associar acompanhamento pulmonar específico, incluindo medidas para controle de infecções e higiene brônquica (fisioterapia) quando indicadas.
D) Utilizar apenas corticosteroides sistêmicos continuamente.
E) Evitar investigação microbiológica das exacerbações.

Gabarito: 1-B | 2-C | 3-A | 4-B | 5-C

Discussão

A Imunodeficiência Comum Variável (IDCV) é a imunodeficiência primária sintomática mais frequente no adulto. Caracteriza-se por hipogamaglobulinemia, resposta deficiente aos antígenos vacinais e infecções recorrentes, principalmente do trato respiratório. Além das infecções, cerca de 20–30% dos pacientes desenvolvem manifestações não infecciosas, incluindo autoimunidade, doença pulmonar intersticial, enteropatias e alterações gastrointestinais.

A hiperplasia nodular linfoide da mucosa gástrica é um achado relativamente frequente e reflete a estimulação crônica do tecido linfoide associado à mucosa. Embora seja uma alteração benigna, pacientes com IDCV apresentam risco aumentado de adenocarcinoma gástrico e linfoma, justificando vigilância endoscópica.

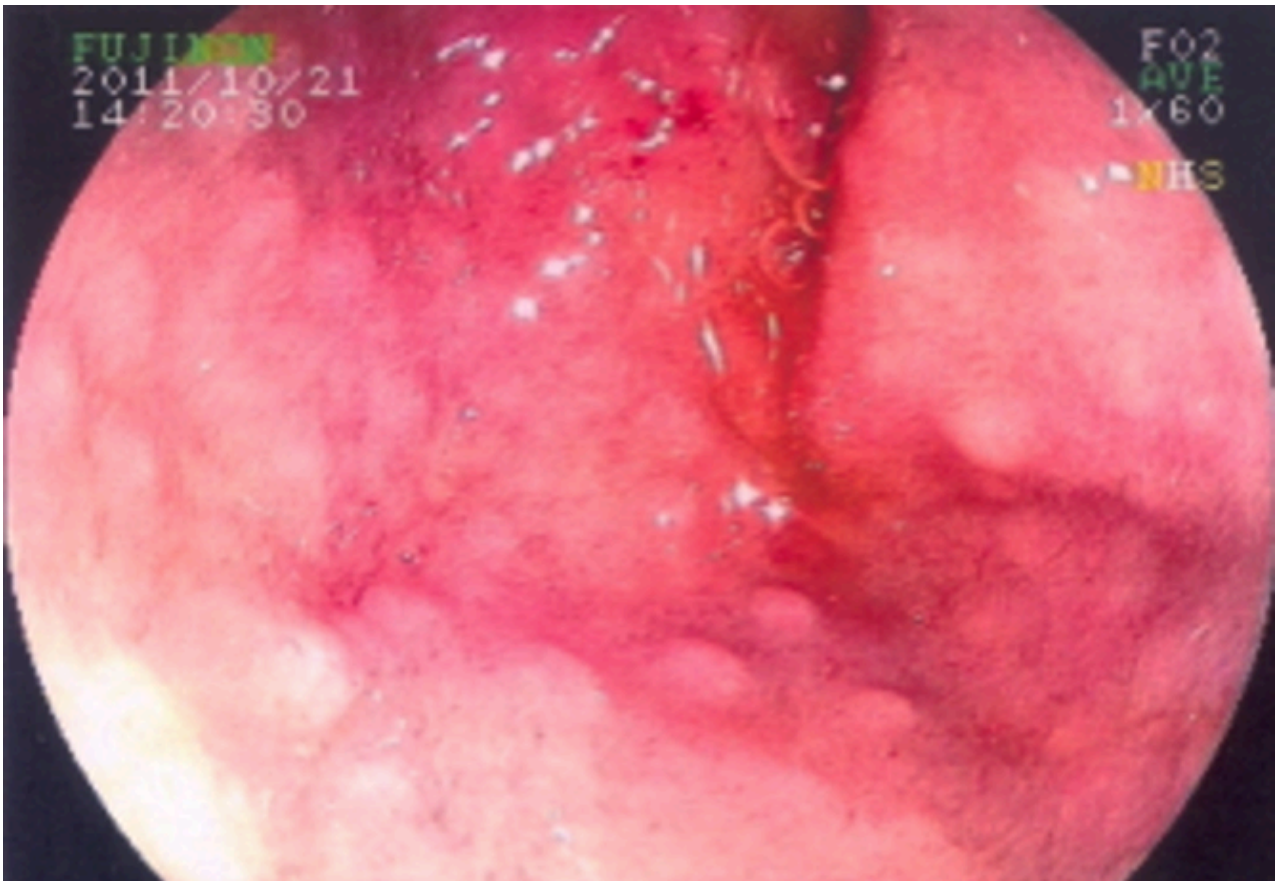
Diversos consensos internacionais recomendam que adultos com IDCV realizem endoscopia digestiva alta periódica, principalmente quando

apresentam sintomas digestivos, infecção por Helicobacter pylori, gastrite atrófica, metaplasia intestinal ou outras alterações histológicas. Na prática clínica, muitos centros especializados realizam endoscopia a cada 3 a 5 anos, com biópsias sistemáticas, podendo antecipar esse intervalo conforme os achados endoscópicos e histológicos.

O tratamento da IDCV baseia-se na reposição contínua de imunoglobulina humana, prevenção das infecções e monitorização das complicações pulmonares, gastrointestinais, autoimunes e neoplásicas.

Pérolas Clínicas

- A IDCV é a imunodeficiência primária mais frequente do adulto.
- A hiperplasia nodular linfoide gástrica é um achado endoscópico característico, embora não exclusivo.
- Pacientes com IDCV apresentam risco aumentado de adenocarcinoma gástrico e linfoma, exigindo vigilância adequada.
- A endoscopia digestiva alta com biópsias faz parte do seguimento de muitos pacientes adultos, especialmente quando há alterações gástricas ou fatores de risco.
- A reposição regular de imunoglobulina reduz as infecções, mas não elimina o risco das complicações gastrointestinais e neoplásicas, tornando o seguimento multidisciplinar essencial.



Hiperplasia linfóide da mucosa gástrica.

Questão 11

Homem de 18 anos procura consulta para investigação imunológica. Entre os 12 e os 17 anos apresentou três episódios confirmados de meningite meningocócica, todos tratados com ceftriaxona intravenosa, com recuperação completa. Não apresenta história de pneumonias recorrentes, abscessos cutâneos, candidíase persistente ou diarreia crônica. Seu desenvolvimento foi normal. O calendário vacinal está completo, incluindo vacinação meningocócica. O exame físico é normal.

Pergunta 1

Qual defeito imunológico deve ser prioritariamente investigado?

A) Deficiência seletiva de IgA.
B) Agamaglobulinemia ligada ao X.
C) Deficiência dos componentes terminais do complemento, especialmente C5–C9.
D) Deficiência de linfócitos T.
E) Doença granulomatosa crônica.

Pergunta 2

A predisposição particularmente elevada à infecção invasiva por Neisseria meningitidis nesses pacientes decorre da deficiência na formação de:

A) Inflamassoma.
B) Complexo de ataque à membrana.
C) Receptor FcεRI.
D) NADPH oxidase.
E) Receptor de IL-2.

Pergunta 3

Qual exame constitui um teste inicial apropriado para investigação da via clássica e terminal do complemento?

A) Dosagem de IgG total.
B) Teste de di-hidrorodamina (DHR).
C) CH50.
D) Citometria de fluxo para CD19.
E) Dosagem de triptase.

Pergunta 4

Se o CH50 estiver extremamente reduzido ou indetectável e houver suspeita de deficiência terminal do complemento, qual deve ser o próximo passo?

A) Dosar individualmente os componentes do complemento, particularmente C5, C6, C7, C8 e C9.
B) Solicitar apenas IgE específica para meningococo.
C) Realizar biópsia de medula óssea.
D) Solicitar teste de contato.
E) Dosar exclusivamente C1-INH.

Pergunta 5

Qual orientação preventiva é mais adequada após a confirmação diagnóstica?

A) A vacinação meningocócica é desnecessária porque não há formação do MAC.
B) A vacinação elimina completamente o risco de novas infecções.
C) Deve-se manter vacinação meningocócica adequada e considerar antibioticoprofilaxia em pacientes selecionados, além de orientação para reconhecimento precoce de sinais de infecção.
D) A reposição periódica de imunoglobulina é obrigatória para todos os pacientes.
E) Corticosteroides profiláticos reduzem o risco de meningite.

Gabarito: 1-C | 2-B | 3-C | 4-A | 5-C

Discussão

A recorrência de meningite meningocócica em um adolescente previamente saudável, sem história de infecções respiratórias de repetição, candidíase persistente, abscessos cutâneos ou outras manifestações típicas de imunodeficiência combinada, deve levantar fortemente a suspeita de deficiência dos componentes terminais do sistema complemento.

Os componentes C5, C6, C7, C8 e C9 participam da formação do complexo de ataque à membrana (MAC). Após ativação do complemento, forma-se o complexo C5b–C9, responsável pela lise direta de determinados microrganismos, com papel particularmente importante na defesa contra espécies de Neisseria. Quando há deficiência de um desses componentes, a formação do MAC fica comprometida, aumentando de maneira característica o risco de infecções meningocócicas invasivas e recorrentes.

Um aspecto importante é que esses pacientes podem apresentar resposta imunológica relativamente preservada contra muitos outros microrganismos. Por isso, a história clínica pode ser pouco sugestiva de imunodeficiência até ocorrer um segundo ou terceiro episódio de meningite meningocócica.

A investigação laboratorial inicial pode ser realizada com a avaliação da atividade hemolítica total da via clássica do complemento, o CH50. Valores muito baixos ou indetectáveis sugerem deficiência de um dos componentes da via clássica ou terminal. Diante da forte suspeita clínica, deve-se prosseguir com a dosagem individual dos componentes, especialmente C5, C6, C7, C8 e C9, para identificar a deficiência específica.

A prevenção das novas infecções é fundamental. A vacinação meningocócica deve ser mantida de acordo com as recomendações para pacientes de risco, mas não elimina totalmente a possibilidade de doença meningocócica, porque o defeito na formação do MAC persiste mesmo na presença de anticorpos específicos.

Em pacientes com episódios recorrentes, pode ser considerada antibioticoprofilaxia prolongada, individualizada conforme avaliação especializada. Também é fundamental orientar o paciente e a família para procurar atendimento imediatamente diante de febre, cefaleia intensa, petéquias ou outros sinais sugestivos de infecção meningocócica.

Por fim, como muitas deficiências dos componentes terminais do complemento apresentam herança autossômica recessiva, a identificação do diagnóstico também pode justificar investigação de familiares em situações apropriadas.

Ponto central do caso: meningite meningocócica recorrente, sobretudo em adolescente ou adulto jovem sem outras infecções incomuns, deve sempre motivar investigação de deficiência de C5–C9 e incapacidade de formação adequada do complexo de ataque à membrana.

Questão 12





Mulher de 34 anos procurou atendimento por apresentar prurido intenso, vermelhidão e descamação ao redor das unhas e pescoço havia cerca de cinco meses. Referia episódios recorrentes de eczema periungueal após fazer as unhas, com melhora parcial durante os períodos em que permanecia sem esmalte.

Ao exame físico observavam-se eritema, discreto edema e eczema periungueal acometendo vários dedos, assim como eczema na região do pescoço.

Pergunta 1

Qual exame confirmou o diagnóstico?

A) Cultura para fungos
B) Prick test
C) Teste de contato (Patch Test) para
D) Dosagem de IgE específica
E) IgG específica para o esmalte

Pergunta 2

Qual o mecanismo imunológico envolvido?

A) Hipersensibilidade tipo I

B) Hipersensibilidade tipo II
C) Hipersensibilidade tipo III
D) Hipersensibilidade tipo IV mediada por linfócitos T
E) Hipersensibilidades tipo I e IV

Pergunta 3

Qual a orientação mais adequada após o diagnóstico?

A) Continuar utilizando o mesmo esmalte associado a corticosteroides tópicos.
B) Suspender o uso do esmalte responsável e substituí-lo apenas por produtos comprovadamente livres dos alérgenos identificados no teste de contato.
C) Utilizar anti-histamínicos antes de pintar as unhas.
D) Trocar apenas a marca do esmalte.
E) Esmaltes com base de corticosteróide

Gabarito: 1-C | 2-D | 3-B |

Discussão

A dermatite de contato alérgica por esmaltes de unhas pode manifestar-se tanto como eczema localizado ao redor das unhas quanto como dermatite à distância, envolvendo pálpebras, face e pescoço. A resina toluenossulfonamida-formaldeído continua sendo um dos alérgenos clássicos, embora outros componentes dos esmaltes também possam estar envolvidos.

O principal diagnóstico diferencial inclui paroníquia infecciosa, psoríase ungueal, eczema irritativo e onicomicose. A recorrência das lesões após a aplicação do esmalte e a melhora durante períodos sem seu uso são pistas clínicas importantes.

O diagnóstico é confirmado pelo teste de contato (Patch Test). Após identificar o alérgeno responsável, a paciente deve evitar esmaltes que contenham esse componente e optar por produtos cuja composição seja compatível com os resultados do teste. É importante lembrar que a expressão "hipoalergênico" não garante ausência de todos os alérgenos conhecidos, devendo-se sempre verificar a lista de ingredientes.

O tratamento consiste na retirada do agente causal, uso de corticosteroides tópicos durante as fases agudas e aplicação regular de hidratantes para recuperação da barreira cutânea.

Pérolas Clínicas

- O eczema periungueal recorrente deve sempre levantar suspeita de alergia ao esmalte de unhas.
- O teste de contato (Patch Test) é o exame de escolha para confirmação diagnóstica.
- A resina toluenossulfonamida-formaldeído é um dos principais alérgenos presentes em esmaltes convencionais.
- A melhora durante períodos sem esmalte é um dado clínico muito sugestivo.
- A paciente pode continuar utilizando esmaltes desde que sejam comprovadamente livres do alérgeno identificado no teste de contato.

Questão 13



Mulher de 70 anos procurou atendimento por apresentar prurido intenso e eczema crônico no dorso de ambos os pés há aproximadamente oito meses. Relatava piora durante o verão e após permanecer muitas horas utilizando chinelos de borracha (Havaianas®). Nega lesões nas mãos ou em outras regiões do corpo. Ao exame físico tinha placas eritemato-descamativas simétricas no dorso dos pés, correspondendo exatamente às áreas de contato com as tiras do chinelo. O teste de contato (Patch Test) foi positivo.

Pergunta 1

Qual o diagnóstico mais provável?

A) Tinea pedis
B) Dermatite de contato alérgica por componentes da borracha do chinelo
C) Psoríase palmoplantar
D) Dermatite atópica
E) Candidíase

Pergunta 2

Qual o principal grupo de alérgenos envolvido?

A) Dicromato de potássio
B) Mistura de tiurans
C) Parafenilenodiamina
D) Sulfato de níquel
E) Cândida albicans

Pergunta 3

Qual exame confirma o diagnóstico?

A) Cultura para fungos
B) Prick test
C) Teste de contato (Patch Test)
D) Dosagem de IgE específica
E) IgG anti- candida

Pergunta 4

A cultura para fungos nas unhas foi positiva para Candida. Qual seria sua interpretação?

A) A candidíase pode ser em parte responsável pelo quadro clinico
B) A candidíase pode dar reação alergia à distância na pele (IDE)
C) A resposta à cândida com dermatite é rara
D) O paciente tem dermatite de contato e a candidíase nada tem com o quadro.
E) O tratamento da candidíase irá melhorar a reação pruriginosa na pele.

Pergunta 5

Qual a principal medida terapêutica?

A) Continuar utilizando o mesmo chinelo associado a corticosteroides tópicos.

B) Substituir o chinelo por outro confeccionado com material livre dos aceleradores de borracha identificados no teste de contato e tratar o eczema.
C) Prescrever antifúngico oral.
D) Utilizar apenas anti-histamínicos.
E) Corticosteróides orais dessensibilizam

Gabarito: 1-B | 2-B | 3-C | 4-D | 5-B

Discussão

A dermatite de contato alérgica por calçados de borracha é uma causa frequente de eczema crônico dos pés. Os principais alérgenos não são a borracha em si, mas os aceleradores utilizados durante o processo de vulcanização, especialmente tiurans, carbamatos e mercaptobenzotiazol. As lesões predominam nas áreas de contato direto com as tiras e a palmilha do calçado, apresentando eritema, descamação, fissuras e intenso prurido.

Os principais diagnósticos diferenciais incluem tinea pedis, dermatite de contato por couro (dicromato de potássio), dermatite atópica e psoríase palmoplantar. A distribuição das lesões reproduzindo exatamente o formato das tiras do chinelo ou do calçado constitui uma importante pista diagnóstica. O diagnóstico é confirmado pelo teste de contato (Patch Test), que deve incluir a bateria padrão e, quando disponível, a bateria específica para componentes da borracha.

O tratamento consiste na eliminação da exposição ao alérgeno, substituindo o calçado por modelos confeccionados com materiais alternativos que não contenham os aceleradores identificados no teste. Durante as crises, utilizam-se corticosteroides tópicos, emolientes e medidas para restauração da barreira cutânea.

Pérolas Clínicas

- A alergia geralmente ocorre aos aceleradores da vulcanização, e não à borracha propriamente dita.
- Os tiurans estão entre os alérgenos mais frequentemente identificados em pacientes com dermatite por chinelos e calçados de borracha.
- A distribuição do eczema reproduzindo o desenho das tiras do calçado é altamente sugestiva.
- O teste de contato é o exame de escolha para confirmação diagnóstica.
- Após identificar o alérgeno, o paciente deve ser orientado a escolher calçados confeccionados com materiais que não contenham os aceleradores responsáveis pela sensibilização.

Questão 14

Homem jovem de ascendência asiática procurou atendimento por acreditar ser alérgico ao álcool. Relatava que, após ingerir pequenas quantidades de qualquer bebida alcoólica — vinho, cerveja ou destilados — apresentava rapidamente intenso rubor da face e pescoço, sensação de calor e cefaleia. Negava urticária, prurido, edema de lábios ou língua, dispneia, sibilância ou perda de consciência. Referia que a reação ocorria praticamente todas as vezes em que consumia bebidas alcoólicas.

Pergunta 1

Qual é a explicação mais provável para o quadro?

A) Alergia IgE-mediada ao etanol.
B) Deficiência ou redução da atividade da aldeído desidrogenase 2 (ALDH2), levando ao acúmulo de acetaldeído.
C) Urticária crônica espontânea desencadeada pelo álcool.
D) Deficiência de C1-inibidor.
E) Síndrome de ativação mastocitária.

Pergunta 2

Qual substância se acumula e está principalmente relacionada ao rubor facial e aos demais sintomas nesses pacientes?

A) Etanol.
B) Acetato.
C) Acetaldeído.
D) Histamina alimentar.
E) Ácido úrico.

Pergunta 3

Qual característica clínica torna uma reação alérgica IgE-mediada ao álcool menos provável nesse paciente?

A) O aparecimento do rubor após pequenas quantidades de álcool.
B) A ocorrência com diferentes tipos de bebidas alcoólicas.
C) A ausência de urticária, angioedema, broncoespasmo ou outros sinais típicos de reação imediata sistêmica.
D) A presença de cefaleia.
E) A ascendência asiática.

Pergunta 4

Qual orientação é mais adequada?

A) Tomar anti-histamínico antes de consumir álcool para impedir a reação.
B) Trocar vinho por destilados, pois estes produzem menos acetaldeído.
C) Reduzir ou evitar o consumo de álcool, explicando que o rubor reflete acúmulo de acetaldeído e não deve ser simplesmente mascarado com medicamentos.
D) Realizar dessensibilização gradual ao etanol.
E) Consumir álcool junto com alimentos para corrigir a deficiência enzimática.

Gabarito: 1-B | 2-C | 3-C | 4-C

Discussão

A reação apresentada é conhecida como “alcohol flush reaction” ou síndrome de rubor induzido pelo álcool. Não representa, na maioria dos casos, uma alergia verdadeira ao etanol. Está frequentemente associada a variantes genéticas que diminuem a atividade da enzima mitocondrial ALDH2, particularmente comuns em populações do leste asiático.

O etanol é inicialmente metabolizado pela álcool desidrogenase, formando acetaldeído. Em condições normais, a ALDH2 converte rapidamente o acetaldeído em acetato. Quando a atividade da ALDH2 está reduzida, ocorre acúmulo de acetaldeído, provocando rubor facial, sensação de calor, cefaleia, náusea, palpitações ou taquicardia.

Clinicamente, a ausência de urticária, angioedema, broncoespasmo ou anafilaxia ajuda a diferenciá-la de uma reação alérgica imediata. O fato de ocorrer com praticamente qualquer bebida alcoólica também favorece uma alteração no metabolismo do etanol, e não sensibilização a um componente específico de uma determinada bebida.

Um aspecto importante para o ensino é que não se deve recomendar anti-histamínicos apenas para permitir que o paciente continue ingerindo álcool. Esses medicamentos podem reduzir parte do rubor, mas não impedem o acúmulo de acetaldeído nem eliminam seus efeitos tóxicos.

Questão 15



Mulher de 36 anos procurou atendimento por apresentar prurido intenso há aproximadamente um ano, acompanhado por lesões eczematosas recorrentes em diferentes regiões do corpo. Já havia utilizado diversos corticosteroides tópicos com melhora temporária, porém as lesões sempre recidivavam.

Durante o exame físico, observou-se um pequeno grupo de pápulas e placas eczematosas na face lateral da mama, exatamente na região correspondente à borda lateral do sutiã.

A localização da lesão levantou a suspeita clínica de dermatite de contato alérgica. O diagnóstico foi posteriormente confirmado pelo teste de contato (Patch Test), que mostrou uma reação positiva.

Pergunta 1

Qual o diagnóstico mais provável?

A) Dermatite atópica
B) Dermatite de contato alérgica por níquel da estrutura metálica interna da borda do sutiã
C) Urticária de contato
D) Candidíase cutânea

Pergunta 2

Qual característica da fotografia foi decisiva para o diagnóstico clínico?

A) A presença de vesículas.
B) A localização exata da lesão na área de contato da borda do sutiã.
C) O acometimento bilateral das mamas.
D) A ausência de descamação.

Pergunta 3

Qual exame confirmou o diagnóstico?

A) Prick test
B) Dosagem de IgE específica
C) Teste de contato (Patch Test)
D) Cultura para fungos

Pergunta 4

Por que os sintomas costumam piorar nos dias quentes?

A) O suor favorece a liberação de íons de níquel do metal, aumentando o contato com a pele.
B) O suor aumenta a produção de IgE.
C) O calor estimula a proliferação bacteriana.
D) O suor reduz a barreira cutânea apenas por desidratação.

Pergunta 5

Qual a principal medida terapêutica?

A) Uso contínuo de corticosteroides tópicos.
B) Evitar sutiãs contendo componentes metálicos com níquel, substituindo-os por modelos livres desse metal.
C) Antibióticos sistêmicos.
D) Anti-histamínicos como tratamento único.

Gabarito: 1-B | 2-B | 3-C | 4-A | 5-B

Discussão

O níquel é o alérgeno mais frequentemente identificado nos testes de contato em todo o mundo. Além de brincos, relógios, botões de calças e fivelas, uma fonte pouco lembrada é a estrutura metálica existente em alguns modelos de sutiã, especialmente nas bordas laterais e aros de sustentação. Em indivíduos sensibilizados, o calor e a sudorese aumentam a liberação de íons de níquel, favorecendo sua penetração pela pele e desencadeando eczema nas áreas de contato.

Neste caso, o detalhe mais importante foi a localização precisa das lesões, que coincidia exatamente com a região de contato do componente metálico do sutiã. Essa observação permitiu formular a hipótese diagnóstica ainda durante o exame físico, posteriormente confirmada pelo teste de contato (Patch Test) positivo para sulfato de níquel.

Os principais diagnósticos diferenciais incluem dermatite atópica, dermatite irritativa, candidíase intertriginosa e eczema por atrito. Entretanto, a distribuição das lesões reproduzindo a área de contato com o metal é uma pista clínica altamente sugestiva.

O tratamento consiste na eliminação da exposição ao níquel, substituindo o sutiã por modelos sem componentes metálicos ou com peças protegidas por revestimento adequado, além do uso de corticosteroides tópicos durante as exacerbações e emolientes para restauração da barreira cutânea.

Pérolas Clínicas

- O níquel é a causa mais frequente de dermatite de contato alérgica.
- O calor e a sudorese aumentam a liberação de íons de níquel e favorecem o aparecimento das lesões.
- A distribuição anatômica do eczema frequentemente identifica o objeto responsável.
- O teste de contato (Patch Test) é o padrão-ouro para confirmação diagnóstica.
- Uma anamnese cuidadosa e um exame físico detalhado costumam revelar a fonte do alérgeno antes mesmo da realização dos testes.

Questão 16




Homem de 65 anos procurou atendimento por apresentar prurido, ardor e descamação persistentes dos lábios havia aproximadamente oito meses. Relatava piora progressiva apesar do uso de hidratantes labiais e

corticosteroides tópicos. Ao exame físico observavam-se eritema, fissuras e eczema dos lábios e da pele perioral.

Foi realizado teste de contato (Patch Test), que demonstrou reação fortemente positiva ao sulfato de níquel. Durante a investigação clínica, verificou-se que o paciente consumia chimarrão diariamente, utilizando uma bomba metálica havia muitos anos.

Pergunta 1

Qual o diagnóstico mais provável?

A) Queilite actínica
B) Dermatite de contato alérgica
C) Herpes simples recorrente
D) Queilite angular por Candida

Pergunta 2

Qual foi o principal fator que permitiu identificar a fonte do alérgeno?

A) Uso de pasta de dentes
B) Consumo diário de chimarrão com bomba metálica
C) Uso de prótese dentária
D) Consumo de bebidas cítricas

Pergunta 3

Qual exame confirmou o diagnóstico?

A) Prick test
B) Dosagem de IgE específica
C) Teste de contato (Patch Test)
D) Biópsia labial

Pergunta 4

Qual o mecanismo imunológico envolvido?

A) Hipersensibilidade imediata mediada por IgE
B) Hipersensibilidade tipo II
C) Hipersensibilidade tipo III
D) Hipersensibilidade tardia (tipo IV) mediada por linfócitos T

Pergunta 5

Qual a conduta mais adequada?

A) Continuar utilizando a mesma bomba metálica e apenas aumentar o corticosteroide tópico.
B) Suspender o contato com objetos contendo níquel, substituindo a bomba por material livre de níquel (por exemplo, aço inoxidável de baixo teor de liberação de níquel ou outro material apropriado com plástico), além do tratamento do eczema.
C) Prescrever antibiótico sistêmico.
D) Solicitar IgE específica para níquel.

Gabarito: 1-B | 2-B | 3-C | 4-D | 5-B

Discussão

A queilite alérgica de contato é uma manifestação relativamente frequente da dermatite de contato alérgica. O níquel permanece como um dos principais alérgenos responsáveis, podendo estar presente em diversos objetos metálicos de uso diário. No Sul do Brasil, um hábito que merece ser lembrado é o uso contínuo da bomba metálica do chimarrão, que pode representar uma fonte de exposição em indivíduos sensibilizados.

O diagnóstico é sugerido pela associação entre eczema labial crônico e exposição repetida ao metal, sendo confirmado pelo teste de contato (Patch Test). A investigação detalhada dos hábitos do paciente é fundamental para identificar a origem da exposição.

O diagnóstico diferencial inclui queilite actínica, dermatite de contato por cosméticos ou pasta de dentes, dermatite atópica, candidíase, líquen plano e queilite irritativa por saliva. A distribuição das lesões, a história clínica e os resultados do teste de contato orientam o diagnóstico.

O tratamento consiste na eliminação da fonte de exposição ao níquel, uso de emolientes e corticosteroides tópicos durante a fase aguda. A substituição da bomba metálica por um material que não libere níquel costuma levar à melhora progressiva das lesões.

Pérolas Clínicas

- O níquel é uma causa importante de queilite alérgica de contato.
- O teste de contato é o exame de escolha para confirmação diagnóstica.
- A investigação dos hábitos do paciente pode revelar fontes inesperadas de exposição, como a bomba do chimarrão.
- A remoção do alérgeno é a medida terapêutica mais importante.
- Em pacientes com eczema labial crônico, sempre investigar exposição a metais, cosméticos, próteses dentárias, instrumentos musicais, pastas de dentes e utensílios metálicos de uso habitual.

Questão 17



Mulher de 41 anos apresenta ressecamento intenso, fissuras, descamação e prurido ao redor da boca e nos lábios há aproximadamente quatro meses. Refere melhora temporária após aplicação de um creme contendo corticosteroide tópico. Após os 2 primeiros meses a descamação e o prurido tornaram-se progressivamente mais extensas. Nega história prévia de dermatite atópica.

Pergunta 1

Qual o diagnóstico mais provável?

A) Dermatite perioral induzida por corticosteroides tópicos
B) Herpes simples recorrente
C) Impetigo
D) Candidíase oral

Pergunta 2

Qual diagnóstico deve sempre ser lembrado nesses pacientes?

A) Dermatite de contato alérgica aos corticosteroides ou a componentes do creme
B) Lúpus cutâneo
C) Psoríase
D) Urticária de contato

Pergunta 3

Qual exame auxiliaria na confirmação da dermatite de contato alérgica?

A) Prick test
B) Dosagem de IgE específica
C) Teste de contato (Patch Test), incluindo bateria de corticosteroides
D) Cultura bacteriana

Pergunta 4

Qual a conduta inicial mais importante?

A) Aumentar a potência do corticosteroide
B) Suspender gradualmente o corticosteroide tópico e identificar o fator desencadeante
C) Prescrever antibióticos intravenosos
D) Utilizar apenas hidratantes

Pergunta 5

Qual tratamento pode ser indicado durante a retirada do corticosteroide?

A) Tacrolimo ou pimecrolimo tópicos, quando indicados, associados a medidas de proteção da barreira cutânea
B) Corticosteroide mais potente
C) Anti-histamínico isoladamente
D) Antifúngico sistêmico

Gabarito: 1-A | 2-A | 3-C | 4-B | 5-A

Discussão

A dermatite perioral induzida por corticosteroides tópicos é uma complicação relativamente frequente do uso prolongado desses medicamentos na face. O

paciente geralmente relata melhora inicial, seguida de recorrência das lesões sempre que tenta suspender o tratamento, estabelecendo um ciclo de dependência do corticosteroide.

O principal diagnóstico diferencial é a dermatite de contato alérgica, especialmente aos próprios corticosteroides ou aos excipientes do creme (conservantes, fragrâncias, lanolina, propilenoglicol). Também devem ser considerados dermatite atópica, queilite de contato por cosméticos ou pasta de dentes, dermatite irritativa e dermatite perioral idiopática.

Quando houver suspeita de alergia de contato, o teste de contato (Patch Test) deve incluir a bateria padrão e, sempre que possível, uma bateria específica de corticosteroides, pois pode haver sensibilização a diferentes grupos estruturais dessas medicações.

O tratamento baseia-se na retirada gradual do corticosteroide tópico, evitando sua reutilização. Em muitos pacientes, há piora transitória ("efeito rebote") nas primeiras semanas. Inibidores tópicos da calcineurina (tacrolimo ou pimecrolimo), hidratantes e medidas para restauração da barreira cutânea são alternativas úteis. Em casos selecionados de dermatite perioral, antibióticos tópicos ou orais, como metronidazol ou doxiciclina, podem ser necessários.

Pérolas Clínicas

- Corticosteroides tópicos utilizados repetidamente na face podem induzir ou perpetuar dermatite perioral.
- A melhora seguida de recidiva após suspensão é um achado característico.
- Sempre considerar alergia ao próprio corticosteroide ou aos componentes do veículo.
- O teste de contato pode ser decisivo para identificar sensibilização aos corticosteroides ou excipientes.
- A suspensão do corticosteroide é fundamental, mesmo que ocorra piora inicial das lesões.

Questão 18

Menino de 2 anos é encaminhado para investigação imunológica por apresentar eczema persistente desde os primeiros meses de vida, infecções respiratórias e otites recorrentes. A mãe relata ainda aparecimento frequente de petéquias e equimoses, além de episódios de sangramento nasal e fezes com sangue.

O hemograma demonstra trombocitopenia persistente, com 42.000 plaquetas/mm³. A avaliação do volume plaquetário mostra plaquetas de tamanho reduzido (microplaquetas). Há história, na família materna, de um tio que faleceu na infância após infecções recorrentes e episódios hemorrágicos.



Pergunta 1

Qual é o diagnóstico mais provável?

A) Púrpura trombocitopênica imune
B) Síndrome de Wiskott-Aldrich
C) Doença Granulomatosa Crônica
D) Síndrome Hiper-IgE
E) Deficiência de adesão leucocitária

Pergunta 2

Qual conjunto de manifestações constitui a apresentação clássica dessa patologia?

A) Eczema, trombocitopenia com microplaquetas e infecções recorrentes
B) Candidíase mucocutânea, hipocalcemia e ausência do timo
C) Abscessos profundos, DHR alterado e infecções por catalase-positivos
D) Queda tardia do cordão umbilical, neutrofilia e ausência de pus
E) Ataxia, telangiectasias e elevação da alfa-fetoproteína

Pergunta 3

Qual alteração genética está associada à síndrome de Wiskott-Aldrich?

A) Variante no gene BTK
B) Variante no gene ITGB2
C) Variante no gene WAS, localizado no cromossomo X
D) Variante com ganho de função no STAT1
E) Deficiência do complexo NADPH oxidase

Pergunta 4

Qual característica das plaquetas é particularmente útil para diferenciar a síndrome de Wiskott-Aldrich de outras causas de trombocitopenia?

A) Plaquetas gigantes
B) Número normal de plaquetas
C) Presença de microplaquetas associada à trombocitopenia
D) Ausência de agregação exclusivamente após adrenalina
E) Aumento persistente do número de plaquetas

Pergunta 5

Em pacientes com a forma clássica e grave da síndrome, qual tratamento oferece possibilidade de cura?

A) Corticosteroide tópico isoladamente
B) Antibioticoterapia contínua como tratamento definitivo
C) Imunoglobulina intravenosa como tratamento curativo
D) Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas
E) Esplenectomia como tratamento definitivo da imunodeficiência

Gabarito: 1-B | 2-A | 3-C | 4-C | 5-D

Discussão

A Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) é uma imunodeficiência ligada ao cromossomo X, causada por variantes no gene WAS, que codifica a proteína WASP. Essa proteína participa da organização do citoesqueleto de actina e é importante para diferentes funções das células hematopoéticas.

A apresentação clássica deve ser lembrada pela tríade: eczema + infecções recorrentes + trombocitopenia com plaquetas pequenas (microplaquetas).

As manifestações hemorrágicas podem incluir petéquias, equimoses, epistaxe e sangramento gastrointestinal. A presença de microplaquetas é uma pista laboratorial particularmente importante e ajuda no diagnóstico diferencial das trombocitopenias da infância.

A imunodeficiência pode predispor a infecções bacterianas, virais e fúngicas. Com a evolução, alguns pacientes também apresentam doenças autoimunes e maior risco de linfomas.

A confirmação diagnóstica é realizada pela identificação de variante patogênica no gene WAS; a expressão da proteína WASP também pode ser avaliada. Nas formas clássicas, o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas constitui tratamento potencialmente curativo.

Conceitos Essenciais

- A síndrome de Wiskott-Aldrich apresenta herança ligada ao X, afetando predominantemente meninos.
- O gene envolvido é o WAS, que codifica a proteína WASP, importante na organização do citoesqueleto de actina das células hematopoéticas.
- O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas é uma opção potencialmente curativa para a síndrome clássica.

Questão 19



Homem de 28 anos refere prurido intenso, vermelhidão e descamação no dorso dos pés há aproximadamente quatro meses. Os sintomas pioram após permanecer muitas horas utilizando sapatos de couro fechados durante o trabalho. Relata melhora parcial nos finais de semana, quando utiliza chinelos. Nega lesões em outras regiões do corpo e não apresenta antecedentes de dermatite atópica.

Pergunta 1

Qual o diagnóstico mais provável?

A) Tinea pedis
B) Dermatite de contato alérgica por couro do calçado
C) Psoríase plantar
D) Dermatite atópica

Pergunta 2

Qual o principal alérgeno envolvido?

A) Níquel
B) Dicromato de potássio (cromato)
C) Colofônio
D) Parafenilenodiamina

Pergunta 3

Qual exame confirma o diagnóstico?

A) Cultura para fungos
B) Prick test
C) Teste de contato (Patch Test)
D) Dosagem de IgE específica

Pergunta 4

Além do couro, quais outros componentes do calçado podem causar dermatite de contato?

A) Colas, resinas, borracha e aceleradores da vulcanização
B) Apenas tecido
C) Apenas corantes
D) Apenas palmilhas de espuma

Pergunta 5

Qual a principal medida terapêutica?

A) Antibiótico sistêmico
B) Evitar calçados contendo couro curtido com cromatos e utilizar corticosteroides tópicos durante as crises
C) Antifúngicos orais prolongados
D) Anti-histamínicos como tratamento isolado

Gabarito: 1-B | 2-B | 3-C | 4-A | 5-B

Discussão

A dermatite de contato alérgica por calçados é uma das causas mais frequentes de eczemas de crônico dos pés. O dicromato de potássio, utilizado no curtimento do couro, representa um dos principais alérgenos, especialmente em calçados de couro. As lesões predominam no dorso dos pés, tornozelos e regiões em contato direto com o calçado, geralmente poupando os espaços interdigitais e a planta, padrão que auxilia no diagnóstico diferencial.

Outros alérgenos frequentemente encontrados nos calçados incluem adesivos (colofônio e resinas), componentes da borracha (mercaptobenzotiazol, tiurans e carbamatos), corantes, conservantes e materiais das palmilhas. O diagnóstico é confirmado pelo teste de contato (Patch Test), que deve incluir a bateria padrão e, quando possível, uma bateria específica para calçados.

Os principais diagnósticos diferenciais são a tinea pedis, a dermatite atópica, a psoríase palmoplantar e a dermatite de contato irritativa. O tratamento consiste na identificação e eliminação do alérgeno, substituição dos calçados por materiais alternativos e uso de corticosteroides tópicos durante as fases agudas. Casos crônicos podem necessitar de emolientes e inibidores tópicos da calcineurina.

Pérolas Clínicas

- O dicromato de potássio é o principal alérgeno do couro curtido.
- Lesões no dorso dos pés sugerem dermatite por calçados.
- O teste de contato é o método diagnóstico de escolha.
- Nem toda dermatite por calçados é causada pelo couro: borracha, colas e resinas também são causas frequentes.
- A melhora ao utilizar chinelos ou calçados sem couro é uma pista clínica importante.

Questão 20





Mulher de 23 anos procurou atendimento por apresentar intenso prurido, eritema e bolhas no antebraço direito, iniciados cerca de 48 horas após limpar um terreno com vegetação durante um final de semana. Relata que utilizava camiseta de mangas curtas e teve contato direto com galhos e folhas. Nega uso de medicamentos tópicos ou exposição a produtos químicos.

Ao exame físico observam-se placas eritematosas, vesículas e bolhas localizadas no antebraço, correspondendo às áreas de contato com a vegetação.

Pergunta 1

Qual o diagnóstico mais provável?

A) Celulite bacteriana
B) Dermatite de contato alérgica por planta (fitodermatite)
C) Herpes-zóster
D) Erisipela

Pergunta 2

Qual o mecanismo imunológico responsável pela doença?

A) Hipersensibilidade tipo I (IgE)
B) Hipersensibilidade tipo II
C) Hipersensibilidade tipo III
D) Hipersensibilidade tipo IV mediada por linfócitos T

Pergunta 3

Qual o principal diagnóstico diferencial?

A) Dermatite de contato
B) Picada de insetos
C) Queimadura térmica
D) Todas as alternativas anteriores

Pergunta 4

Qual a conduta terapêutica mais adequada?

A) Antibiótico sistêmico
B) Corticosteroide tópico nas formas localizadas; corticosteroide sistêmico quando houver acometimento extenso ou facial
C) Antiviral
D) Apenas anti-histamínico

Pergunta 5

Qual medida pode reduzir a gravidade da reação quando realizada logo após o contato com a planta?

A) Aplicação de álcool
B) Lavar imediatamente a pele com água corrente e sabão
C) Aplicação de pomada antibiótica
D) Cobrir a pele com curativo oclusivo

Gabarito: 1-B | 2-D | 3-D | 4-B | 5-B

Discussão

A fitodermatite por aroeira é uma forma de dermatite de contato alérgica desencadeada pelo contato com substâncias presentes na planta, resultando em uma reação de hipersensibilidade tardia (tipo IV) mediada por linfócitos T. As lesões surgem, em geral, entre 24 e 72 horas após a exposição e caracterizam-se por intenso prurido, eritema, vesículas e, nos casos mais exuberantes, bolhas. Frequentemente apresentam distribuição linear ou reproduzem o trajeto de contato com folhas e galhos.

O principal diagnóstico diferencial é a dermatite de contato irritativa, que costuma surgir mais precocemente após a exposição e não requer sensibilização prévia. Também devem ser considerados queimaduras químicas, picadas de insetos, fitofotodermatite e infecções bacterianas, especialmente quando há edema importante ou exsudação.

O tratamento consiste na remoção do agente causal, lavagem precoce da pele com água e sabão após o contato, compressas frias e corticosteroides tópicos nas formas localizadas. Nos casos extensos, com formação de bolhas, acometimento facial ou edema importante, está indicada corticoterapia sistêmica por curto período. Anti-histamínicos podem auxiliar no controle do prurido, embora não modifiquem a resposta imunológica.

Pérolas Clínicas

- O aparecimento de vesículas ou bolhas intensamente pruriginosas entre 24 e 72 horas após contato com vegetação sugere fortemente fitodermatite por aroeira.
- Lesões lineares ou correspondentes ao trajeto de contato são altamente sugestivas.
- A lavagem imediata da pele com água e sabão pode remover parte da resina alergênica e reduzir a intensidade da reação.
- A prevenção baseia-se no uso de roupas de mangas compridas, luvas e na identificação da planta em áreas de risco.

Questão 21



Mulher de 42 anos procurou atendimento por apresentar intenso prurido, eritema e edema na região frontal, couro cabeludo e orelhas, iniciados cerca de 36 horas após tingir os cabelos. Refere que utilizava a mesma marca de tintura havia vários anos, porém desta vez desenvolveu lesões eczematosas progressivas. Nega febre e não apresenta lesões em outras regiões do corpo.

Pergunta 1

Qual o diagnóstico mais provável?

A) Dermatite seborreica
B) Dermatite de contato alérgica à tintura de cabelo
C) Dermatite atópica
D) Psoríase do couro cabeludo

Pergunta 2

Qual o principal alérgeno responsável por essa reação?

A) Níquel
B) Parafenilenodiamina (PPD)
C) Colofônio
D) Lanolina

Pergunta 3

Qual exame confirma o diagnóstico?

A) Dosagem de IgE específica
B) Prick test
C) Teste de contato (Patch Test)
D) Biópsia de pele

Pergunta 4

Qual o mecanismo imunológico envolvido?

A) Hipersensibilidade tipo I
B) Hipersensibilidade tipo II
C) Hipersensibilidade tipo III
D) Hipersensibilidade tardia (tipo IV), mediada por linfócitos T

Pergunta 5

Qual orientação pode ser oferecida à paciente caso deseje continuar tingindo os cabelos?

A) Utilizar anti-histamínicos antes da tintura.
B) Trocar para tintura com concentração menor de PPD.
C) Utilizar henna pura (sem PPD), realizando previamente um teste domiciliar com pequena quantidade aplicada sob um curativo adesivo por 72 horas para verificar se ocorre prurido ou eczema local.
D) Utilizar a mesma tintura em menor quantidade.

Gabarito: 1-B | 2-B | 3-C | 4-D | 5-C

Discussão

A parafenilenodiamina (PPD) é o principal alérgeno presente nas tinturas permanentes para cabelos e uma das causas mais frequentes de dermatite de Contato Alérgica Em Adultos. As lesões surgem tipicamente 24 A 72 horas após a aplicação, predominando na linha de implantação dos cabelos, fronte, orelhas, nuca e pescoço, podendo estender-se para a face. O diagnóstico é confirmado pelo teste de contato (Patch Test).

O principal diagnóstico diferencial é a dermatite seborreica, que costuma apresentar descamação fina nas áreas sebáceas, prurido discreto e evolução crônica, sem relação temporal com a aplicação da tintura. A dermatite atópica geralmente está associada a história pessoal ou familiar de atopia, prurido intenso e eczema em outras regiões típicas. Outras possibilidades incluem psoríase do couro cabeludo, dermatite irritativa por cosméticos e, em casos exuberantes, celulite facial.

Após a confirmação da alergia, a paciente deve evitar produtos contendo PPD. Em alguns casos, é possível utilizar henna pura, desde que não contenha parafenilenodiamina adicionada. Antes do uso regular, recomenda-se aplicar pequena quantidade do produto na pele do antebraço ou dorso, fixando-a com um curativo adesivo (Band-Aid®) por aproximadamente 72 horas. O aparecimento de prurido, eritema ou eczema no local contraindica o uso desse produto.

Pérolas Clínicas

- A PPD é a principal causa de dermatite de contato por tinturas permanentes para cabelos.
- As lesões acometem preferencialmente a linha de implantação dos cabelos, fronte, orelhas e nuca.
- O teste de contato é o exame de escolha para confirmação diagnóstica.
- Henna preta frequentemente contém PPD e pode desencadear reações intensas.
- Apenas henna pura, sem adição de PPD, pode ser considerada uma alternativa, após teste prévio de tolerância.

Questão 22



Homem de 18 anos, previamente hígido, refere dor muscular na perna direita após uma corrida de 10 km. Para alívio dos sintomas, aplicou um emplastro analgésico (Salompas®) por aproximadamente 24 horas.

No dia seguinte, desenvolveu intensa vermelhidão, prurido e formação de vesículas exatamente na área de contato com o emplastro. Procurou atendimento médico devido à piora progressiva das lesões.

Pergunta 1

Qual o diagnóstico mais provável?

A) Queimadura química
B) Dermatite de contato alérgica
C) Celulite bacteriana
D) Eritema multiforme

Pergunta 2

Qual o alérgeno mais provável responsável pela reação?

A) Lanolina
B) Colofônio (colofônia, rosin)
C) Níquel
D) Formaldeído

Pergunta 3

Qual exame confirma o diagnóstico?

A) Biópsia de pele
B) Dosagem de IgE específica
C) Teste de contato (Patch Test)
D) Prick test

Pergunta 4

Qual o mecanismo imunológico envolvido?

A) Hipersensibilidade tipo I (IgE)
B) Hipersensibilidade tipo II
C) Hipersensibilidade tipo III
D) Hipersensibilidade tipo IV (mediada por linfócitos T)

Pergunta 5

Qual a conduta mais adequada?

A) Manter o emplastro por mais 48 horas
B) Suspender imediatamente o emplastro e iniciar corticosteroide tópico de média/alta potência, conforme a extensão da lesão
C) Prescrever antibiótico sistêmico
D) Solicitar IgE específica para colofônio

Gabarito: 1-B | 2-B | 3-C | 4-D | 5-B

Discussão

A lesão reproduz exatamente o formato do emplastro, característica altamente sugestiva de dermatite de contato alérgica. O colofônio (colofônia ou rosin) é uma resina natural derivada de coníferas e amplamente utilizada em adesivos de emplastros analgésicos, fitas adesivas, curativos e diversos produtos industriais. É um dos alérgenos clássicos da bateria padrão de testes de contato.

O diagnóstico é confirmado pelo teste de contato (Patch Test), que demonstra sensibilização ao colofônio e, eventualmente, a outros componentes do adesivo.

O tratamento consiste na retirada imediata do agente causal, uso de corticosteroides tópicos e medidas para controle do prurido. Nas reações extensas ou intensamente inflamatórias pode ser necessário curto curso de corticosteroide sistêmico.

Pérolas Clínicas

- A lesão reproduzindo exatamente o formato do adesivo sugere fortemente dermatite de contato alérgica.
- O colofônio é um dos principais alérgenos presentes em emplastros analgésicos e fitas adesivas.
- O mecanismo é uma hipersensibilidade tardia (tipo IV) mediada por linfócitos T.
- O teste de contato é o exame de escolha para confirmação diagnóstica.
- Após o diagnóstico, o paciente deve ser orientado a evitar futuros produtos contendo colofônio ou adesivos com composição semelhante.

Questão 23



Paciente do sexo feminino, 11 anos de idade, apresenta lesão eritematosa e discretamente descamativa na pálpebra superior esquerda há aproximadamente três semanas. Refere prurido discreto, sem dor ou secreção ocular. Ao exame observam-se escamas finas no couro cabeludo e discreta descamação retroauricular. Nega uso recente de colírios, maquiagem ou outros cosméticos.

Pergunta 1

Qual o diagnóstico mais provável?

A) Dermatite atópica
B) Dermatite seborreica
C) Dermatite de contato alérgica
D) Impetigo

Pergunta 2

Qual achado clínico favorece esse diagnóstico?

A) Prurido intenso e liquenificação
B) Escamas finas no couro cabeludo e região retroauricular
C) Teste de contato positivo
D) História familiar de asma

Pergunta 3

Qual o principal diagnóstico diferencial nesse caso?

A) Psoríase
B) Dermatite atópica
C) Herpes simples
D) Lúpus cutâneo

Pergunta 4

Qual característica favoreceria o diagnóstico de dermatite atópica em vez de dermatite seborreica?

A) Envolvimento do couro cabeludo
B) Prurido intenso associado a eczema crônico e história pessoal ou familiar de atopia
C) Escamas finas nas sobrancelhas
D) Descamação retroauricular

Pergunta 5

Qual característica aumentaria a suspeita de dermatite de contato alérgica?

A) Início após uso de cosméticos, esmaltes, colírios ou produtos capilares
B) Escamas no couro cabeludo
C) Lesões desde os primeiros meses de vida
D) Ausência de prurido

Gabarito: 1-B | 2-B | 3-B | 4-B | 5-A

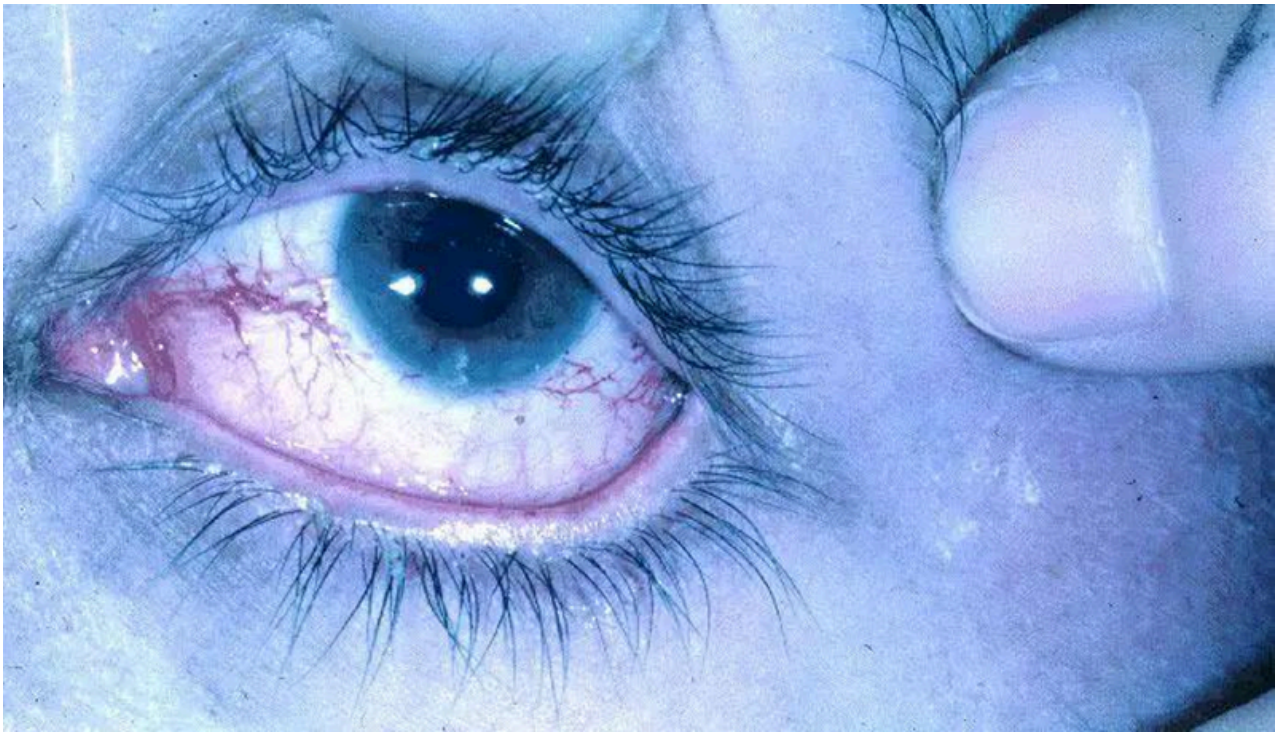
Discussão

A dermatite seborreica é uma dermatose inflamatória crônica que acomete áreas ricas em glândulas sebáceas, como couro cabeludo, sobrancelhas, sulcos nasogenianos, região retroauricular e pálpebras. Acredita-se que resulte da interação entre predisposição individual, produção de sebo e resposta inflamatória à levedura Malassezia spp. Clinicamente, manifesta-se por eritema e descamação fina ou gordurosa, geralmente acompanhados de prurido discreto ou moderado.

O principal diagnóstico diferencial é a dermatite atópica, que costuma apresentar prurido mais intenso, história pessoal ou familiar de atopia e lesões eczematosas em outras regiões do corpo. A dermatite de contato alérgica deve ser considerada quando as lesões se restringem às pálpebras ou surgem após exposição a cosméticos, esmaltes, colírios, produtos para os cabelos ou medicamentos tópicos. Nesses casos, os testes de contato (patch tests) podem identificar o alérgeno responsável.

O tratamento da dermatite seborreica baseia-se em antifúngicos tópicos (como cetoconazol ou ciclopirox), corticosteroides de baixa potência por curto período durante as exacerbações e inibidores tópicos da calcineurina para áreas delicadas, como as pálpebras, quando necessário. O controle da doença costuma ser satisfatório, embora recidivas sejam frequentes.

Questão 24



Caso Clínico

Uma menina de **6 anos** apresenta dificuldade progressiva para caminhar desde os 3 anos de idade. Os pais relatam quedas frequentes, infecções respiratórias recorrentes e episódios repetidos de sinusite. Ao exame físico observam-se ataxia da marcha e telangiectasias conjuntivais bilaterais.

Pergunta 1

Qual é o diagnóstico mais provável?

A) Síndrome de Wiskott-Aldrich
B) Doença granulomatosa crônica
C) Ataxia-telangiectasia
D) Síndrome hiper-IgE (STAT3)

Pergunta 2

Qual gene é responsável por essa doença?

A) BTK
B) ATM
C) WAS
D) STAT3

Pergunta 3

Qual alteração imunológica é mais frequentemente encontrada?

A) Ausência de linfócitos B
B) Deficiência de IgA e/ou subclasses de IgG
C) Deficiência do C1-inibidor
D) Neutropenia grave

Pergunta 4

Qual exame laboratorial costuma estar elevado?

A) IgM
B) Complemento C4
C) Alfa-fetoproteína (AFP)
D) CH50

Pergunta 5

Qual complicação exige acompanhamento contínuo durante a evolução da doença?

A) Glomerulonefrite
B) Leucemia e linfoma
C) Angioedema hereditário
D) Miastenia gravis

Gabarito: 1-C | 2-B | 3-B | 4-C | 5-B

Discussão

A ataxia-telangiectasia (AT) é uma imunodeficiência primária causada por mutações bialélicas no gene ATM ((Ataxia-Telangiectasia Mutated — gene mutado na ataxia-telangiectasia), responsável pelo reparo de quebras do DNA. A associação de ataxia cerebelar progressiva, iniciando na infância, com telangiectasias conjuntivais é altamente sugestiva do diagnóstico.

Além das manifestações neurológicas, os pacientes apresentam imunodeficiência variável, sendo frequentes deficiência de IgA, redução de subclasses de IgG e deficiência na resposta de anticorpos, o que explica as infecções respiratórias de repetição.

Do ponto de vista laboratorial, a elevação da alfa-fetoproteína (AFP) é um dos marcadores mais característicos da doença, especialmente após os dois anos de idade, auxiliando na investigação diagnóstica.

O acompanhamento deve ser multidisciplinar, envolvendo neurologia, imunologia e pneumologia. Esses pacientes apresentam risco significativamente aumentado de linfomas e leucemias, além de elevada sensibilidade à radiação ionizante, motivo pelo qual exames radiológicos devem ser indicados apenas quando estritamente necessários.

Pérolas Clínicas

✓ Ataxia progressiva na infância associada a telangiectasias conjuntivais é altamente sugestiva de ataxia-telangiectasia.
✓ A doença é causada por mutações no gene ATM, envolvido no reparo do DNA.
✓ A deficiência de IgA e/ou subclasses de IgG explica a predisposição às infecções respiratórias recorrentes.
✓ A alfa-fetoproteína elevada é um importante marcador laboratorial da doença.
✓ O seguimento prolongado é fundamental devido ao elevado risco de linfomas, leucemias e complicações pulmonares.

Questão 25

Menina de 8 anos foi encaminhada por apresentar diarreia crônica havia aproximadamente um ano, distensão abdominal, irritabilidade e desaceleração do crescimento. Nos últimos meses passou a apresentar anemia ferropriva de difícil correção apesar da reposição oral de ferro.

Os exames laboratoriais mostraram:
- Hemoglobina: 10,2 g/dL
- Ferritina: 8 ng/mL
- IgA total: normal
- Anti-transglutaminase tecidual IgA: fortemente positivo

A endoscopia digestiva alta com biópsia duodenal evidenciou atrofia de vilos, hiperplasia das criptas e aumento de linfócitos intraepiteliais.
Após início de dieta rigorosamente isenta de glúten, houve desaparecimento dos sintomas gastrointestinais, recuperação pondero estatural e normalização progressiva da anemia.

Pergunta 1

Qual o diagnóstico mais provável?

A) Alergia ao trigo mediada por IgE.
B) Doença celíaca.
C) Doença de Crohn.
D) Síndrome do intestino irritável.

Pergunta 2

Qual exame sorológico apresenta maior sensibilidade e especificidade para o rastreamento da doença celíaca em pacientes com IgA normal?

A) IgE específica para trigo.
B) Anti-endomísio IgG.
C) Anti-transglutaminase tecidual IgA.
D) Anti-gliadina IgG.

Pergunta 3

Qual o principal achado histopatológico da biópsia duodenal?

A) Infiltrado eosinofílico predominante.
B) Atrofia das vilosidades, hiperplasia das criptas e aumento dos linfócitos intraepiteliais.
C) Granulomas não caseosos.
D) Necrose fibrinoide da mucosa.

Pergunta 4

Qual o tratamento de escolha?

A) Corticosteroides por seis meses.
B) Imunoterapia específica para trigo.
C) Dieta rigorosamente isenta de glúten por toda a vida.
D) Anti-histamínicos contínuos.

Pergunta 5

Qual das alternativas representa a melhor forma de acompanhar a resposta ao tratamento?

A) Repetir colonoscopia anual.
B) Dosagem seriada de anti-transglutaminase tecidual associada à avaliação clínica e nutricional.
C) IgE total semestral.
D) Teste cutâneo para trigo.

Gabarito: 1-B | 2-C | 3-B | 4-C | 5-B

Discussão

A doença celíaca é uma enteropatia imunomediada desencadeada pela ingestão de glúten em indivíduos geneticamente suscetíveis, geralmente portadores dos alelos HLA-DQ2 ou HLA-DQ8. O processo inflamatório leva à destruição das vilosidades intestinais, hiperplasia das criptas e aumento dos linfócitos intraepiteliais, comprometendo a absorção de nutrientes.

A apresentação clínica é bastante variável, podendo incluir diarreia crônica, dor abdominal, distensão, perda ponderal, baixa estatura, anemia ferropriva, osteopenia e manifestações extraintestinais.

O principal exame sorológico para rastreamento é o anticorpo anti-transglutaminase tecidual IgA, devendo sempre ser interpretado juntamente com a dosagem de IgA total para excluir deficiência seletiva de IgA.

A confirmação diagnóstica, na maioria dos pacientes, é realizada pela biópsia duodenal demonstrando atrofia vilositária, hiperplasia das criptas e linfocitose intraepitelial.

O tratamento consiste em dieta rigorosamente isenta de glúten por toda a vida. A adesão adequada leva à recuperação clínica, sorológica e histológica na maioria dos pacientes.



Diagnóstico diferencial

- Alergia ao trigo mediada por IgE
- Sensibilidade ao glúten não celíaca
- Doença de Crohn
- Giardíase
- Enteropatias autoimunes
- Imunodeficiência comum variável (IDCV)

Pérolas Clínicas

- A anemia ferropriva inexplicada pode ser a única manifestação da doença celíaca.
- O anti-transglutaminase tecidual IgA é o exame sorológico de escolha para o rastreamento.
- A deficiência seletiva de IgA deve sempre ser excluída quando a sorologia é negativa e a suspeita clínica permanece elevada.
- A biópsia duodenal demonstra atrofia das vilosidades, hiperplasia das criptas e aumento de linfócitos intraepiteliais.
- A dieta sem glúten deve ser mantida por toda a vida e constitui o único tratamento efetivo.

Questão 26

Menino de 12 anos apresentava episódios recorrentes de disfagia para alimentos sólidos desde os 8 anos de idade. Nos últimos dois anos necessitou procurar atendimento de emergência em três ocasiões por impactação alimentar, sendo necessária remoção endoscópica em uma delas.

Apresentava história de rinite alérgica e dermatite atópica desde a infância. Os exames laboratoriais mostravam eosinofilia periférica discreta (850 eosinófilos/mm³) e IgE total de 720 UI/mL.

A endoscopia digestiva alta revelou sulcos longitudinais, anéis esofágicos ("traqueização") e exsudatos esbranquiçados. A biópsia esofágica demonstrou infiltrado com 45 eosinófilos por campo de grande aumento.

Após tratamento com budesonida oral viscosa e dieta de exclusão alimentar, houve desaparecimento da disfagia e melhora endoscópica.

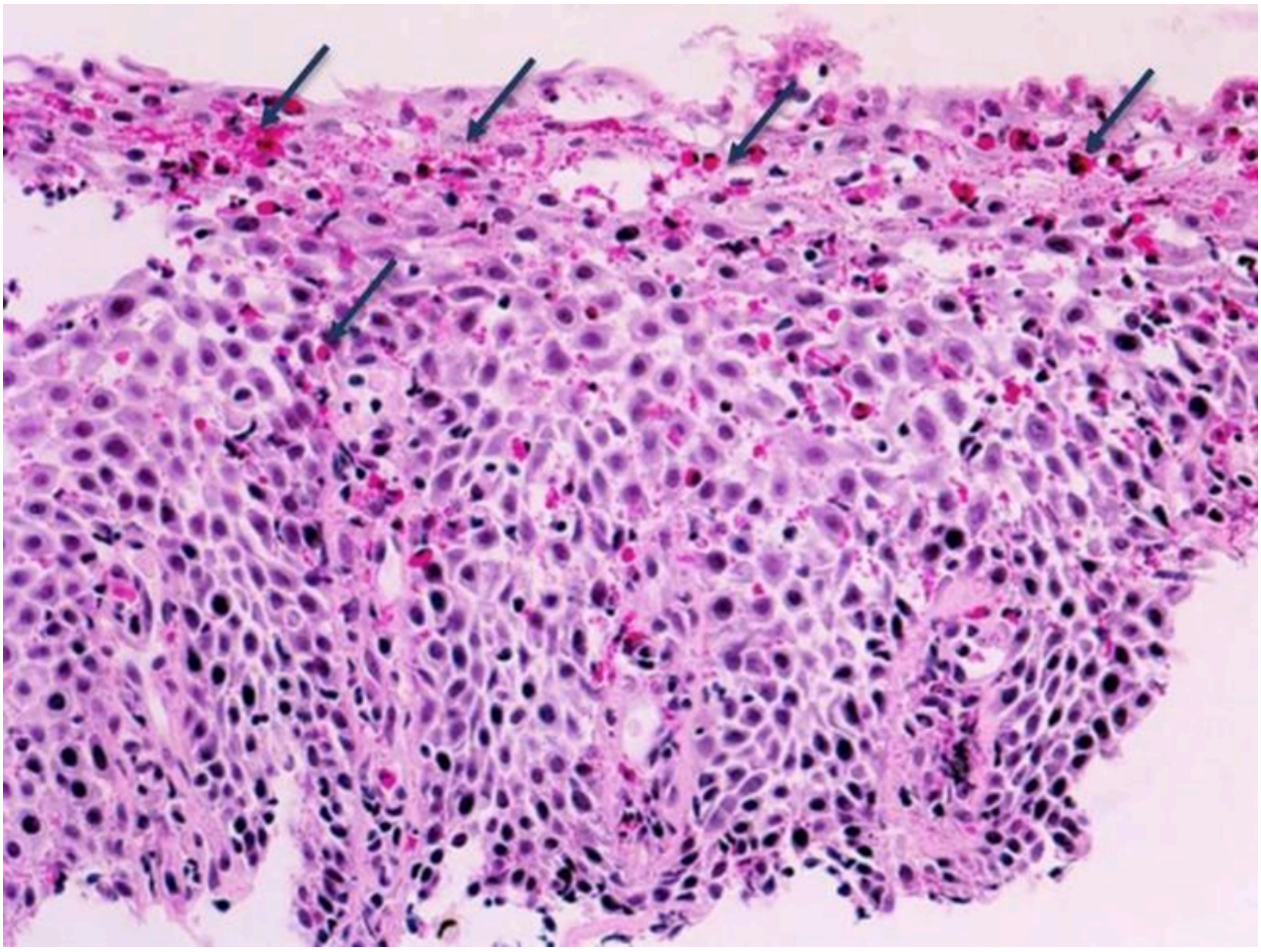


Figura de biopsia de esôfago com mais de 40 eosinófilos por campo microscópico.

Pergunta 1

Qual o diagnóstico mais provável?

A) Doença do refluxo gastroesofágico.
B) Esofagite eosinofílica.
C) Candidíase esofágica.
D) Acalásia.

Pergunta 2

Qual o principal critério histológico para o diagnóstico?

A) Presença de granulomas.
B) Pelo menos 15 eosinófilos por campo de grande aumento na biópsia esofágica.
C) Atrofia das vilosidades.
D) Metaplasia intestinal.

Pergunta 3

Qual das seguintes manifestações é típica da esofagite eosinofílica?

A) Hematêmese maciça.
B) Disfagia para sólidos e impactação alimentar recorrente.
C) Diarreia crônica.
D) Dor em hipocôndrio direito.

Pergunta 4

Qual tratamento é considerado de primeira linha?

A) Antibióticos.
B) Corticosteroide tópico deglutido (budesonida ou fluticasona) e/ou dieta de eliminação.
C) Anti-histamínicos.
D) Cirurgia esofágica.

Pergunta 5

Qual medicamento biológico já está aprovado para pacientes com esofagite eosinofílica moderada a grave que não respondem adequadamente ao tratamento convencional?

A) Omalizumabe.
B) Mepolizumabe.
C) Dupilumabe.
D) Benralizumabe.

Gabarito: 1-B | 2-B | 3-B | 4-B | 5-C

Discussão

A esofagite eosinofílica (EEo) é uma doença inflamatória crônica do esôfago mediada por resposta imune do tipo 2, frequentemente associada à rinite alérgica, asma, dermatite atópica e alergias alimentares. Caracteriza-se por sintomas de disfunção esofágica associados à infiltração eosinofílica da mucosa.

Em crianças predominam dificuldade alimentar, vômitos e dor abdominal. Em adolescentes e adultos, a disfagia para alimentos sólidos e a impactação alimentar (alimentos trancam no esôfago) recorrente constituem as manifestações mais características.

Em crianças predominam dificuldade alimentar, vômitos e dor abdominal. Em adolescentes e adultos, a disfagia para alimentos sólidos e a impactação alimentar (alimentos trancam no esôfago) recorrente constituem as manifestações mais características.

O diagnóstico requer sintomas compatíveis e demonstração histológica de **≥15 eosinófilos por campo de grande aumento** na biópsia esofágica, após exclusão de outras causas de eosinofilia esofágica.

A endoscopia pode demonstrar anéis concêntricos ("traqueização"), sulcos longitudinais, exsudatos esbranquiçados, edema da mucosa e estenoses.

O tratamento baseia-se nos "3 Ds":

- **Drugs:** budesonida oral viscosa ou fluticasona deglutida.
- **Diet:** dieta de eliminação (empírica ou direcionada).
- **Dilation:** dilatação endoscópica quando há estenose significativa.

O dupilumabe representa atualmente a principal terapia biológica para pacientes com doença moderada ou grave refratária ao tratamento convencional.

Diagnóstico diferencial

- Doença do refluxo gastroesofágico.
- Esofagite infecciosa (Candida, HSV).
- Acalásia.
- Esofagite medicamentosa.
- Doença de Crohn com acometimento esofágico.

Pérolas Clínicas

- A impactação alimentar recorrente é um dos sinais mais sugestivos de esofagite eosinofílica.
- A presença de **≥15 eosinófilos por campo de grande aumento** na biópsia é o critério histológico aceito para o diagnóstico.
- Cerca de **70–80%** dos pacientes apresentam alguma doença atópica associada.
- Budesonida oral viscosa e fluticasona deglutida constituem os principais tratamentos tópicos.
- O **dupilumabe** é atualmente o biológico com maior evidência e aprovação para pacientes com esofagite eosinofílica moderada a grave.

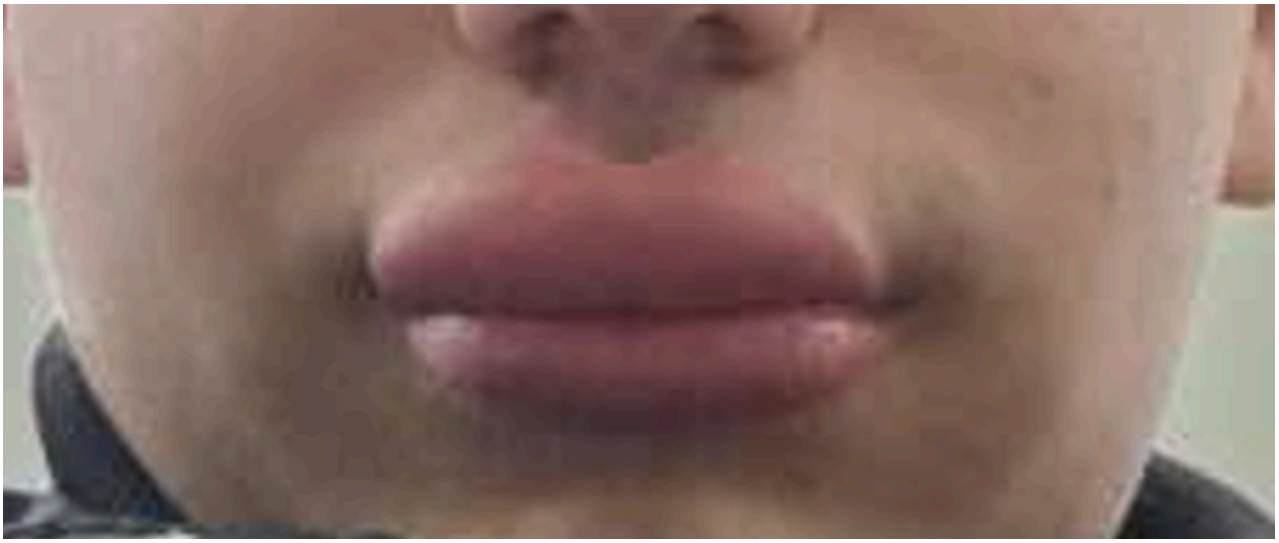
Questão 27

Menino de 12 anos, previamente saudável, foi picado por uma abelha enquanto brincava em um sítio. Cerca de cinco minutos após a picada, iniciou prurido intenso, urticária generalizada e edema dos lábios. Em seguida evoluiu com sensação de aperto na garganta, rouquidão, dispneia, sibilância e tontura.

Ao chegar ao serviço de emergência apresentava:

- Pressão arterial: 80 × 50 mmHg
- Frequência cardíaca: 132 bpm
- Saturação de O_2: 90%
- Urticária generalizada e angioedema labial

Recebeu imediatamente adrenalina intramuscular na face anterolateral da coxa, oxigênio, expansão volêmica e permaneceu em observação por 8 horas, evoluindo com recuperação completa. Posteriormente, a investigação demonstrou IgE específica positiva para veneno de Apis mellifera.



Pergunta 1

Qual o diagnóstico mais provável?

A) Reação vasovagal.
B) Anafilaxia induzida por picada de abelha.
C) Crise de ansiedade.
D) Crise asmática isolada.

Pergunta 2

Qual deve ser o primeiro medicamento administrado?

A) Hidrocortisona intravenosa.

B) Anti-histamínico intravenoso.
C) Adrenalina intramuscular.
D) Salbutamol inalatório.

Pergunta 3

Qual é o local recomendado para aplicação da adrenalina?

A) Região glútea.
B) Face anterolateral da coxa.
C) Deltoide.
D) Abdome.

Pergunta 4

Após recuperação clínica, qual tratamento reduz significativamente o risco de novas reações graves em futuras picadas?

A) Anti-histamínicos diários.
B) Corticosteroides contínuos.
C) Imunoterapia específica com veneno de abelha.
D) Antibióticos profiláticos.

Pergunta 5

Qual orientação deve ser dada ao paciente após a alta?

A) Não necessita acompanhamento.
B) Evitar apenas locais com muitas flores.
C) Encaminhamento ao alergista, prescrição de adrenalina autoinjetável (quando disponível) e educação para prevenção de novas picadas.
D) Utilizar apenas anti-histamínicos em caso de nova picada.

Gabarito: 1-B | 2-C | 3-B | 4-C | 5-C

Discussão

A anafilaxia é uma reação sistêmica grave, de início rápido e potencialmente fatal, geralmente mediada por IgE. O veneno de himenópteros, especialmente **abelhas (Apis mellifera)** e vespas, constitui uma das causas mais frequentes de anafilaxia grave em crianças maiores e adultos.

O diagnóstico é clínico e deve ser reconhecido rapidamente pela associação entre exposição ao alérgeno e comprometimento cutâneo, respiratório, cardiovascular e/ou gastrointestinal.

A **adrenalina intramuscular** é o tratamento de escolha e deve ser administrada imediatamente na face anterolateral da coxa. Anti-histamínicos e corticosteroides são terapias adjuvantes e nunca substituem a adrenalina.

Após estabilização, todos os pacientes devem ser encaminhados para investigação alergológica. A demonstração de sensibilização ao veneno permite indicar **imunoterapia específica com veneno (VIT)**, que reduz o risco de novas anafilaxias para mais de **90–95%** dos pacientes alérgicos.

Diagnóstico diferencial

- Reação local extensa à picada.
- Reação vasovagal.
- Crise asmática.
- Ataque de pânico.
- Angioedema isolado.

Pérolas Clínicas

- A adrenalina intramuscular deve ser administrada **imediatamente** ao reconhecimento da anafilaxia.
- A via intramuscular na **face anterolateral da coxa** é a mais eficaz e segura.
- Anti-histamínicos e corticosteroides não substituem a adrenalina.
- A imunoterapia com veneno de himenópteros é o único tratamento capaz de modificar a história natural da doença, proporcionando proteção em mais de **90% dos pacientes.**
- Pacientes com anafilaxia por picada de abelha devem receber orientação para evitar novas exposições e, quando disponível, portar adrenalina autoinjetável.

Questão 28

Homem de 46 anos apresentava obstrução nasal progressiva havia quatro anos, acompanhada de rinorreia, hiposmia evoluindo para anosmia e pressão facial recorrente. Referia necessidade frequente de corticosteroides orais e havia sido submetido a duas cirurgias endoscópicas dos seios paranasais, com recorrência dos sintomas poucos meses após cada procedimento.

Era portador de asma grave e apresentava intolerância ao ácido acetilsalicílico (AAS), desenvolvendo broncoespasmo após o uso do medicamento.

A tomografia computadorizada dos seios da face revelou opacificação difusa dos seios etmoidais, maxilares, frontais e esfenoidais, além de volumosa polipose nasal bilateral.

Após iniciar tratamento com dupilumabe, apresentou melhora importante da obstrução nasal, recuperação parcial do olfato e redução da necessidade de corticosteroides sistêmicos.

Pergunta 1

Qual o diagnóstico mais provável?

A) Rinite alérgica isolada.
B) Rinosinusite crônica com polipose nasossinusal.
C) Sinusite bacteriana aguda.
D) Desvio de septo nasal.

Pergunta 2

Qual comorbidade está mais frequentemente associada à polipose nasossinusal?

A) Hipertensão arterial.
B) Asma tipo 2.
C) Diabetes mellitus.
D) Doença celíaca.

Pergunta 3

Qual achado clínico é considerado altamente sugestivo de polipose nasossinusal?

A) Espirros em salva.
B) Anosmia ou hiposmia persistente.
C) Epistaxe recorrente.
D) Odinofagia.

Pergunta 4

Qual tratamento biológico está aprovado para pacientes com polipose nasossinusal grave não controlada?

A) Omalizumabe.
B) Dupilumabe.
C) Rituximabe.
D) Tocilizumabe.

Pergunta 5

Qual paciente apresenta maior indicação para tratamento com dupilumabe?

A) Paciente com sinusite aguda.
B) Paciente com pólipo nasal unilateral.
C) Paciente com polipose bilateral recorrente, necessidade frequente de corticosteroides sistêmicos ou cirurgia e inflamação tipo 2.
D) Paciente com rinite viral.

Gabarito: 1-B | 2-B | 3-B | 4-B | 5-C

Discussão

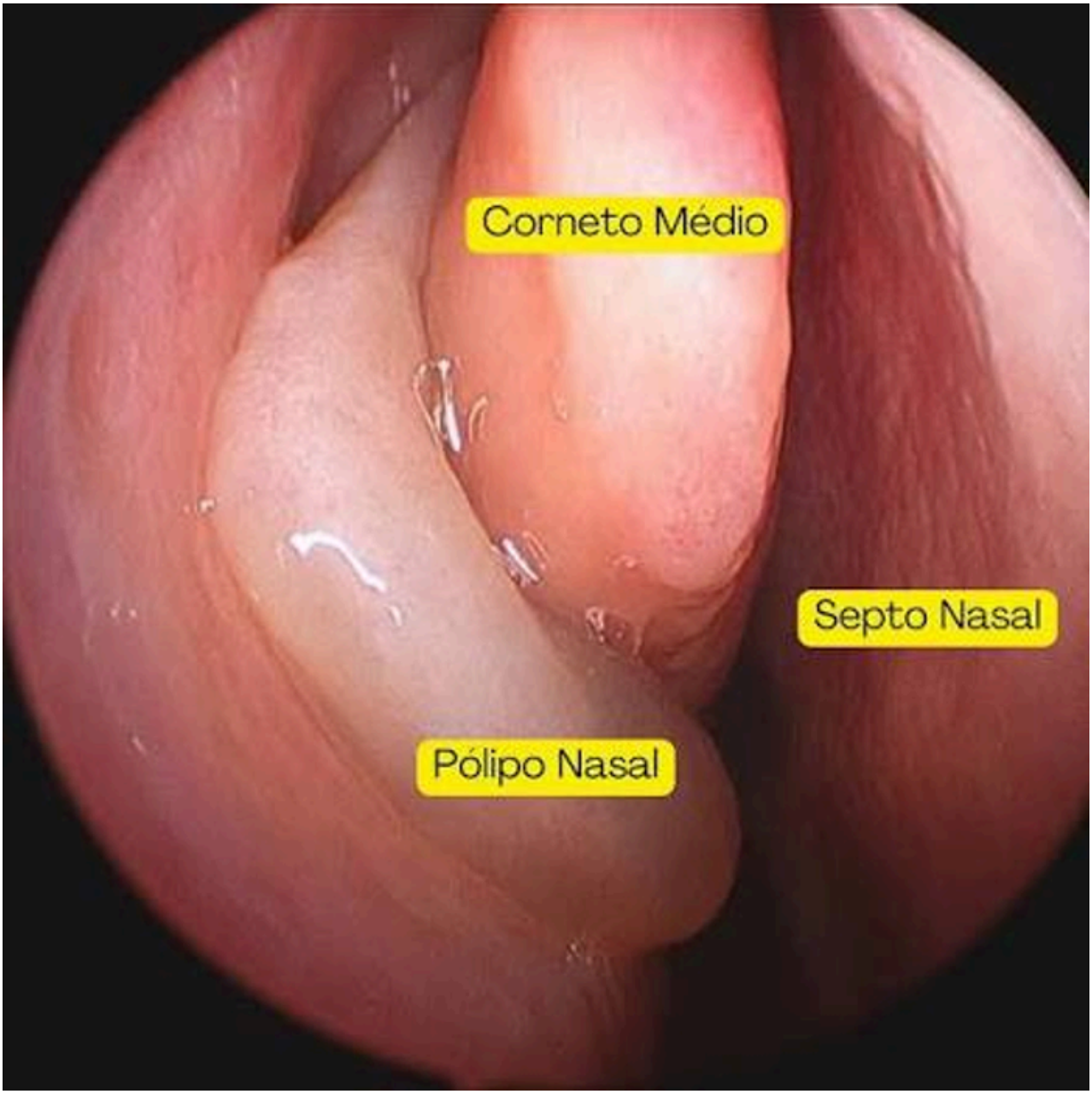
A rinossinusite crônica com pólipos nasais é uma doença inflamatória caracterizada por inflamação persistente da mucosa dos seios paranasais e da cavidade nasal por mais de 12 semanas. Na maioria dos pacientes, predomina a inflamação do tipo 2, mediada por IL-4, IL-5 e IL-13, com eosinofilia tecidual.

Os principais sintomas são obstrução nasal persistente, rinorreia, pressão facial e redução ou perda do olfato. Muitos pacientes apresentam associação com asma eosinofílica e doença respiratória exacerbada por AAS (DREA ou tríade de Samter).

A tomografia computadorizada evidencia acometimento difuso dos seios paranasais, enquanto a nasofibroscopia demonstra pólipos nasais bilaterais.

O tratamento inicial inclui lavagem nasal com solução salina, corticosteroides intranasais e, quando necessário, cursos curtos de corticosteroides sistêmicos. A cirurgia endoscópica funcional dos seios da face está indicada quando o tratamento clínico é insuficiente.

Nos pacientes com doença grave, recorrente após cirurgia ou dependência de corticosteroides sistêmicos, o **dupilumabe**, anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor da IL-4 e IL-13, reduz significativamente o tamanho dos pólipos, melhora a obstrução nasal, restaura parcialmente o olfato e diminui a necessidade de novas cirurgias e corticosteroides.



Diagnóstico diferencial

- Rinite alérgica.
- Rinossinusite crônica sem pólipos.
- Papiloma invertido.
- Tumores nasossinusais.
- Pólipo antrocoanal.

Pérolas Clínicas

- A perda progressiva do olfato é um dos sintomas mais característicos da polipose nasossinusal.

- A presença de **asma e intolerância ao AAS** deve levantar suspeita de doença respiratória exacerbada por AAS (DREA ou tríade de Samter).
- A tomografia e a nasofibroscopia são fundamentais para confirmar o diagnóstico e avaliar a extensão da doença.
- O **dupilumabe** está indicado para pacientes com polipose nasossinusal bilateral grave, recorrente ou dependente de corticosteroides sistêmicos, especialmente quando associada à inflamação tipo 2.
- O tratamento biológico reduz a necessidade de novas cirurgias e melhora significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

Questão 29

Homem de 20 anos apresentava história de crises de falta de ar desde a infância, com episódios recorrentes de tosse, chiado no peito e dispneia, principalmente durante exercícios físicos, à noite e após exposição à poeira domiciliar.

Nos últimos anos vinha utilizando regularmente corticosteroide inalatório associado a broncodilatador de longa ação (Seretide 50/250 mcg) e tiotrópio (Spiriva®), mantendo controle parcial dos sintomas. Recebeu orientação para rigoroso controle ambiental contra ácaros e iniciou imunoterapia específica (vacina dessensibilizante) com extratos de **Dermatophagoides pteronyssinus e Dermatophagoides farinae**, evoluindo com redução das exacerbações.

A investigação alérgica mostrou: IgE total: **485 UI/mL**

A espirometria demonstrou distúrbio ventilatório obstrutivo com aumento do VEF_1 de 18% após broncodilatador.

Pergunta 1

Qual o diagnóstico mais provável?

A) DPOC.
B) Asma alérgica.
C) Bronquiectasias.
D) Disfunção de cordas vocais.

Pergunta 2

Qual exame confirma sensibilização aos principais alérgenos responsáveis neste paciente?

A) FAN.
B) Teste cutâneo de puntura (Prick test).
C) Hemograma.
D) Radiografia de tórax.

Pergunta 3

Qual o mais frequente alérgeno que pode ser identificado?

A) Pólen de gramíneas.
B) Epitélio de cão.
C) Ácaros da poeira domiciliar (Dermatophagoides pteronyssinus e Dermatophagoides farinae).
D) Antígenos da barata.

Pergunta 4

Além do tratamento farmacológico, qual intervenção pode modificar a evolução da doença alérgica nesse paciente?

A) Antibioticoterapia contínua.
B) Imunoterapia específica com extratos de ácaros.
C) Corticosteroide oral diário.
D) Anti-histamínicos contínuos.

Pergunta 5

Qual medida ambiental deve ser recomendada como parte do tratamento?

A) Retirar colchões.
B) Controle da exposição aos ácaros da poeira domiciliar, incluindo capas impermeáveis para colchão e travesseiros, redução da umidade e limpeza frequente da casa.
C) Evitar frutas cítricas.
D) Suspender atividade física.

Gabarito: 1-B | 2-B | 3-C | 4-B | 5-B

Discussão

A asma alérgica é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, caracterizada por hiperresponsividade brônquica e obstrução variável do fluxo aéreo. Os ácaros da poeira domiciliar, principalmente **Dermatophagoides pteronyssinus** e **Dermatophagoides farinae**, representam os principais aeroalérgenos associados à asma no Brasil.

O diagnóstico baseia-se na história clínica, demonstração de limitação variável do fluxo aéreo por espirometria e identificação da sensibilização alérgica por testes cutâneos ou IgE específica.

O tratamento deve seguir abordagem escalonada, incluindo corticosteroides inalados associados a broncodilatadores de longa ação. Em pacientes com doença persistente e sensibilização comprovada aos ácaros, a **imunoterapia específica** pode reduzir sintomas, exacerbações e necessidade de medicação, além de modificar a evolução da doença alérgica.

O controle ambiental permanece uma medida complementar importante, embora isoladamente raramente seja suficiente para controlar a asma.



Diagnóstico diferencial

- DPOC.
- Bronquiectasias.
- Disfunção de pregas vocais.
- Insuficiência cardíaca.
- Aspiração de corpo estranho.

Pérolas Clínicas

- Os **ácaros da poeira domiciliar** são os principais aeroalérgenos relacionados à asma alérgica no Brasil.
- O **Prick test** é o método de escolha para demonstrar sensibilização IgE-mediada.
- A **espirometria com reversibilidade** confirma limitação variável do fluxo aéreo, característica da asma.
- A **imunoterapia específica** com ácaros é indicada em pacientes com sensibilização comprovada e sintomas persistentes apesar das medidas convencionais.
- O tratamento farmacológico deve ser sempre associado ao **controle ambiental** e à educação do paciente sobre técnica inalatória e adesão ao tratamento.

Questão 30

Mulher de 40 anos apresentava urticas diárias havia aproximadamente seis meses, acometendo tronco e membros. As lesões eram intensamente pruriginosas, porém permaneciam no mesmo local por vários dias, frequentemente acompanhadas por sensação de queimação. Após o desaparecimento, permaneciam manchas acastanhadas residuais na pele.

Recebeu tratamento com anti-histamínicos H1 de segunda geração em dose quatro vezes superior à habitual, sem resposta satisfatória. Posteriormente utilizou omalizumabe 300 mg a cada quatro semanas e, em seguida, ciclosporina A 3 mg/kg/dia, também sem controle adequado da doença.

A investigação laboratorial mostrou:

- FAN: negativo
- Anti-DNA: negativo
- ENA: negativos
- C3 e C4: normais

Pergunta 1

Qual o diagnóstico mais provável?

A) Urticária crônica espontânea.
B) Urticária vasculite.
C) Dermatite atópica.
D) Eritema multiforme.

Pergunta 2

Qual achado clínico favorece o diagnóstico de urticária vasculite em relação à urticária crônica espontânea?

A) Prurido intenso.
B) Lesões persistindo por mais de 48 horas e deixando hiperpigmentação residual.
C) Presença de angioedema.
D) Associação com alimentos.

Pergunta 3

Qual exame imprescindível para o diagnóstico?

A) IgE total.
B) Prick test.
C) Biópsia de pele.
D) Dosagem de triptase.

Pergunta 4

Qual seria o principal achado histopatológico?

A) Edema dérmico com infiltrado eosinofílico.
B) Vasculite leucocitoclástica com infiltrado neutrofílico, leucocitoclasia, extravasamento de hemácias e necrose fibrinoide da parede vascular.
C) Granulomas não caseosos.
D) Deposição de mucina dérmica.

Pergunta 5

Após falha dos anti-histamínicos, omalizumabe e ciclosporina A (3 mg/kg/dia), qual medicamento pode apresentar resposta clínica?

A) Adrenalina.
B) Dapsona.
C) Montelucaste.
D) Hidroxicloroquina.

Gabarito: 1-B | 2-B | 3-C | 4-B | 5-B

Discussão

A urticária vasculite é uma vasculite de pequenos vasos que pode simular urticária crônica espontânea. Entretanto, diferentemente da UCE, as lesões permanecem por mais de **24 horas**, frequentemente entre **48 e 72 horas**, apresentam dor ou sensação de queimação e deixam **hiperpigmentação residual** após a resolução.

A confirmação diagnóstica depende da **biópsia de pele**, que demonstra **vasculite leucocitoclástica**, caracterizada por infiltrado neutrofílico perivascular, leucocitoclástica, extravasamento de hemácias e necrose fibrinoide da parede vascular.

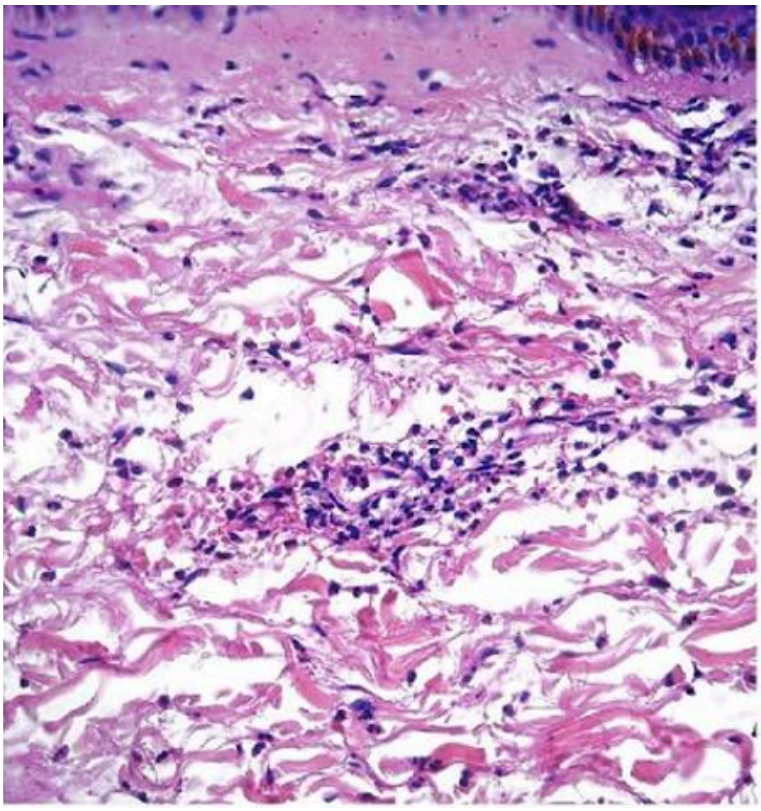
A investigação laboratorial deve incluir pesquisa de doenças autoimunes, especialmente na forma hipocomplementêmica. Neste caso, os autoanticorpos foram negativos e os níveis de complemento permaneceram normais, caracterizando uma forma cutânea isolada.

O tratamento difere da urticária crônica espontânea. Embora anti-histamínicos, omalizumabe e ciclosporina sejam eficazes na UCE, muitos pacientes com urticária vasculite apresentam resposta limitada. Nesses casos, a dapsona constitui uma das terapias de escolha, principalmente quando predomina infiltrado neutrofílico.

A biópsia de pele evidenciou vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos, com infiltrado predominantemente neutrofílico, leucocitoclasia, extravasamento de hemácias e necrose fibrinoide da parede vascular.

A dapsona é um antibiótico e anti-inflamatório usado na hanseníase e que na dosagem de 100 mg/dia pode ser importante para o controle da doença.





Histopatologia da urticária vasculite (HE, 200×–400×). Biópsia de pele demonstrando vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos, caracterizada por infiltrado inflamatório perivascular predominantemente neutrofílico, leucocitoclasia (poeira nuclear), extravasamento de hemácias, edema dérmico e lesão da parede vascular, podendo haver necrose fibrinoide. Esses achados confirmam o diagnóstico de urticária vasculite e permitem diferenciá-la da urticária crônica espontânea.

Diagnóstico diferencial

- Urticária crônica espontânea.
- Urticária induzível.
- Eritema multiforme.
- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Síndrome de Schnitzler.
- Doenças autoinflamatórias.

Pérolas Clínicas

- Lesões urticariformes que persistem por **mais de 24 horas** devem sempre levantar suspeita de urticária vasculite.
- **Hiperpigmentação residual** é um dos achados clínicos mais úteis para diferenciá-la da urticária crônica espontânea.
- A **biópsia de pele** é o padrão-ouro para confirmação diagnóstica.
- A **vasculite leucocitoclástica** caracteriza-se por infiltrado neutrofílico, leucocitoclasia e necrose fibrinoide da parede vascular.
- A **dapsona** apresenta excelente eficácia em muitos casos refratários, especialmente quando há predomínio de inflamação neutrofílica.
- A ausência de resposta ao **omalizumabe** e à **ciclosporina** deve levar à reconsideração do diagnóstico e indicar a realização de biópsia cutânea.

Questão 31

Mulher de 32 anos foi encaminhada pelo dermatologista para realização de testes de contato devido à presença de eritema persistente na face havia aproximadamente oito meses.
Referia sensação predominante de ardência e queimação, com discreto prurido. Os sintomas pioravam após exposição ao sol, bebidas alcoólicas, alimentos quentes e estresse emocional.
Ao exame físico observava-se eritema simétrico envolvendo região malar, nariz, fronte e mento, sem eczema evidente.
Foi realizada bateria latino-americana de testes de contato, cujos 40 alérgenos apresentaram resultados negativos.



Bateria Latino Americana

Substância	Resultado	Substância	Resultado
1. Bicromato de potássio	Negativo	21. Quartenium 15	Negativo
2. Parafenilenodiamina	Negativo	22. Própolis	Negativo
3. Tiuram mix	Negativo	23. Kathon CG	Negativo
4. Neomicina	Negativo	24. Budesonida	Negativo
5. Cloreto de cobalto	Negativo	25. Hidrocortisona	Negativo
6. Caina Mix	Negativo	26. Metil Glutaronitrilo	Negativo
7. Sulfato de níquel	Negativo	27. Flagrância Mix II	Negativo
8. Clioquinol	Negativo	28. Liral	Negativo
9. Colofônia	Negativo	29. Resina Tonsila/Formaldeido	Negativo
10. Paraben Mix	Negativo	30. CocoAmidopropil Betaina	Negativo
11. PPD parafenilenodiamina	Negativo	31. Diazolinidil uréia	Negativo
12. Alcool de Lanolina	Negativo	32. Galato de Propila	Negativo
13. Mercapto Mix	Negativo	33. Tetracloropaladato de sódio	Negativo
14. Resina Epoxi – Bisfenol	Negativo	34. Timerosal	Negativo
15. Balsamo do Perú	Negativo	35. Disperse Blue Mix	Negativo
16. Butil fenol p-terceario	Negativo	36. Dialquil tiouréia Mix	Negativo
17. Mercaptobenzotiazol	Negativo	37. Metilisotiazolinona	Negativo
18. Formaldeido	Negativo	38. Carba Mix	Negativo
19. Flagrância Mix 1	Negativo	39. Hidrocortisona 17 butirato	Negativo
20. Sesquiterpeno L. Mix	Negativo	40. Imidazolidi uréia Germal 115	Negativo

Pergunta 1

Paciente de 32 anos apresenta eritema persistente em região malar, nariz e fronte, acompanhado principalmente de ardência, discreto prurido e piora após bebidas alcoólicas, alimentos quentes e exposição solar. Qual o diagnóstico mais provável?

A) Dermatite de contato alérgica.
B) Rosácea.
C) Dermatite atópica.
D) Lúpus eritematoso cutâneo.

Pergunta 2

Qual achado da história clínica torna menos provável o diagnóstico de dermatite de contato alérgica?

A) Eritema facial.
B) Ardência predominando sobre o prurido.
C) Acometimento da face.
D) Sexo feminino.

Pergunta 3

Neste caso, qual foi a principal contribuição dos testes de contato (Patch tests)?

A) Confirmar o diagnóstico de dermatite de contato.
B) Identificar o cosmético responsável.
C) Tornar pouco provável a existência de dermatite de contato alérgica como causa do quadro clínico.
D) Confirmar o diagnóstico de rosácea.

Pergunta 4

Qual dos achados abaixo é mais característico da rosácea do que da dermatite de contato alérgica?

A) Flushing desencadeado por calor, álcool e alimentos quentes.
B) Prurido intenso.
C) Eczema com vesículas.
D) Testes epicutâneos positivos.

Pergunta 5

Após história clínica compatível e testes de contato negativos, qual a conduta mais apropriada?

A) Repetir a bateria de testes de contato com mais substâncias
B) Prescrever corticosteroide tópico potente por tempo prolongado.
C) Instituir tratamento específico para rosácea e orientar o paciente a evitar fatores desencadeantes.
D) Solicitar IgE total e testes cutâneos para aeroalérgenos.

Gabarito: 1-B | 2-B | 3-C | 4-A | 5-C

Discussão

A rosácea é uma dermatose inflamatória crônica da face caracterizada por eritema persistente, flushing, telangiectasias e episódios de exacerbação desencadeados por fatores ambientais. Muitos pacientes referem **ardência, queimação e aumento da sensibilidade cutânea**, enquanto o prurido costuma ser discreto ou ausente.

Como o quadro pode simular dermatite de contato, é frequente o encaminhamento para realização de testes epicutâneos. Entretanto, quando a rosácea ocorre isoladamente, **os testes de contato geralmente são negativos**, como ocorreu neste caso.

O diagnóstico é essencialmente clínico e deve ser lembrado principalmente diante de eritema centrofacial persistente, piora após calor, exposição solar, bebidas alcoólicas, alimentos condimentados, bebidas quentes e estresse emocional.

O tratamento inclui identificação e controle dos fatores desencadeantes, fotoproteção diária, cuidados com a barreira cutânea e terapias tópicas (metronidazol, ácido azelaico ou ivermectina). Casos moderados ou graves podem necessitar de doxiciclina em dose anti-inflamatória ou outras terapias específicas.

Diagnóstico diferencial

- Dermatite de contato alérgica.
- Dermatite de contato irritativa.
- Dermatite seborreica.
- Lúpus eritematoso cutâneo.
- Dermatomiosite.
- Eritema facial induzido por corticosteroides.

Pérolas Clínicas

- A ardência e a sensação de queimação são sintomas muito característicos da rosácea.
- O prurido intenso favorece dermatite de contato, enquanto a rosácea costuma cursar com pouco ou nenhum prurido.
- Testes de contato negativos ajudam a afastar dermatite de contato alérgica quando a suspeita clínica de rosácea é elevada.
- A distribuição centrofacial simétrica (nariz, bochechas, fronte e mento) é típica da rosácea.
- Evitar fatores desencadeantes e utilizar fotoproteção diária são medidas fundamentais para o controle da doença.

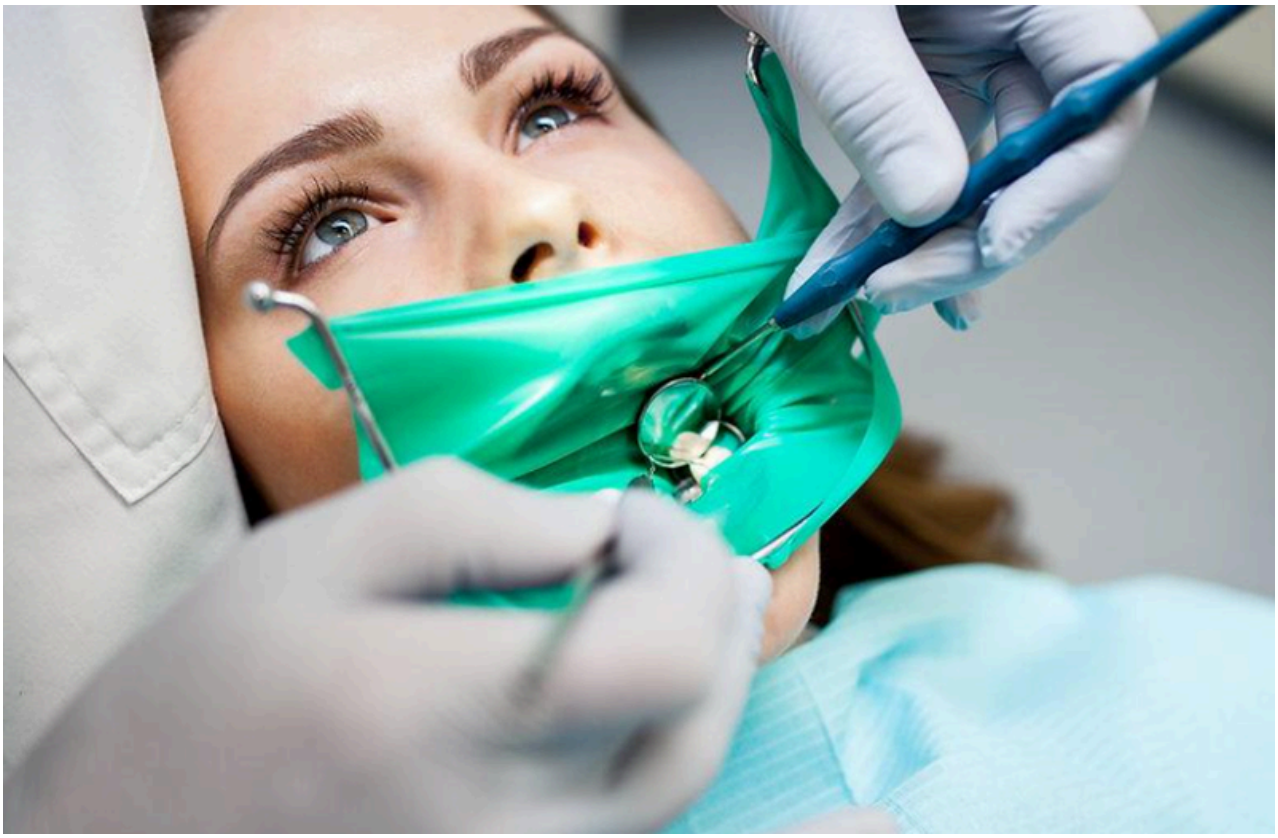
Questão 32

Caso Clínico

Mulher de 28 anos, auxiliar de enfermagem, procura atendimento por episódios recorrentes de prurido oral e edema dos lábios após a ingestão de algumas frutas. Refere que, há cerca de um ano, passou a apresentar prurido nas mãos e urticária localizada após o uso de luvas durante procedimentos no trabalho.

Nos últimos seis meses, observou também episódios de rinite, espirros e prurido nasal ao manipular materiais de borracha, especialmente luvas e balões. Durante procedimentos odontológicos com uso de dique de borracha, apresentou em duas ocasiões urticária, prurido oral e edema labial.

Relata que os sintomas após alimentos são mais evidentes com banana, abacate e kiwi, iniciando poucos minutos após a ingestão. Nega episódios prévios de hipotensão ou perda de consciência. Ao exame físico, encontra-se assintomática e com dermografismo negativo.



Pergunta 1

Qual é o diagnóstico mais provável?

A) Alergia alimentar primária a múltiplas frutas
B) Dermatite de contato alérgica inespecífica.
C) Alergia ao látex associada à síndrome látex-fruta
D) Dermatite de contato irritativa
E) Urticária crônica espontânea

Pergunta 2

Qual mecanismo imunológico explica melhor as manifestações imediatas após contato com o látex e ingestão das frutas?

A) Hipersensibilidade tipo II mediada por IgG
B) Formação e deposição de imunocomplexos
C) Hipersensibilidade imediata mediada por IgE específica
D) Hipersensibilidade tardia mediada por linfócitos T
E) Ativação do complemento independente de anticorpos

Pergunta 3

Qual exame é mais apropriado para demonstrar sensibilização IgE-mediada ao látex?

A) Teste de contato (patch test)
B) Dosagem de IgE total
C) Teste cutâneo de puntura com preparação adequada para látex e/ou pesquisa de IgE específica para látex
D) Dosagem de C3 e C4
E) Teste intradérmico com látex

Pergunta 4

Qual grupo de alimentos apresenta associação clássica com a síndrome látex-fruta?

A) Maçã, pera e arroz
B) Banana, abacate e kiwi
C) Uva, laranja e morango
D) Abacaxi, limão e melancia
E) Arroz, milho e trigo

Pergunta 5

Qual é a orientação mais adequada para essa paciente?

A) Manter o uso de luvas de látex, desde que utilize anti-histamínico previamente
B) Evitar somente o kiwi, pois é a fruta mais frequentemente associada ao látex
C) Evitar exposição ao látex e evitar as frutas que tenham provocado manifestações clínicas
D) Realizar imunoterapia específica com extrato de látex
E) Substituir as luvas de látex por luvas de vinil somente quando apresentar sintomas

Gabarito: 1-C | 2-C | 3-C | 4-B | 5-C

Discussão

A alergia ao látex pode ocorrer por mecanismo de hipersensibilidade imediata mediada por IgE contra proteínas presentes no látex natural. Profissionais da área da saúde constituem um grupo de risco em razão da exposição ocupacional repetida a luvas e outros materiais contendo látex.

As manifestações podem incluir prurido e urticária de contato, rinite, conjuntivite, angioedema, asma e, nos casos mais graves, anafilaxia.

A síndrome látex-fruta decorre da reatividade cruzada entre determinadas proteínas do látex e proteínas estruturalmente semelhantes presentes em alguns alimentos. Entre os alimentos classicamente associados encontram-se banana, abacate, kiwi e castanha, embora outras frutas também possam apresentar reatividade cruzada.

O diagnóstico deve ser baseado na história clínica associada à demonstração de sensibilização IgE-mediada ao látex, por IgE específica sérica e/ou teste cutâneo de puntura realizado de forma apropriada.

O tratamento baseia-se principalmente na evitação do látex, com substituição por materiais sem látex. A simples demonstração de sensibilização ou de reatividade cruzada não significa que o paciente deva excluir indiscriminadamente todas as frutas relacionadas à síndrome. A restrição alimentar deve ser orientada principalmente pela história de reação clínica a cada alimento.

Neste caso, a associação entre exposição ocupacional ao látex, sintomas imediatos ao contato e manifestações orais/angioedema após banana, abacate e kiwi é fortemente sugestiva de alergia ao látex com síndrome látex-fruta.

Questão 33

Menino de 8 anos é encaminhado para investigação imunológica devido a infecções bacterianas e fúngicas recorrentes desde os primeiros anos de vida. Apresentou vários episódios de pneumonia, linfadenites e abscessos cutâneos profundos, alguns necessitando drenagem cirúrgica. Em duas ocasiões houve isolamento de Staphylococcus aureus e, durante uma pneumonia grave, foi identificado Aspergillus.

Apesar do tratamento antimicrobiano adequado, as infecções apresentam tendência à recorrência. O hemograma mostra número normal de neutrófilos e as concentrações séricas de IgG, IgA e IgM encontram-se dentro dos valores de referência.

Diante da suspeita de um defeito funcional dos fagócitos, foi realizado o teste da di-hidrorodamina (DHR) por citometria de fluxo, que demonstrou ausência de aumento adequado da fluorescência dos neutrófilos após estimulação.

Pergunta 1

Qual é o diagnóstico mais provável?

A) Agamaglobulinemia ligada ao X
B) Deficiência de adesão leucocitária

C) Doença Granulomatosa Crônica
D) Imunodeficiência comum variável
E) Deficiência seletiva de IgA

Pergunta 2

Qual é o principal defeito imunológico responsável por essa doença?

A) Deficiência na produção de imunoglobulinas
B) Deficiência do complexo NADPH oxidase dos fagócitos
C) Ausência de linfócitos T CD4+
D) Deficiência da expressão de CD18
E) Deficiência do componente C3 do complemento

Pergunta 3

Por que esses pacientes apresentam maior susceptibilidade a determinadas infecções bacterianas e fúngicas?

A) Os neutrófilos não conseguem realizar fagocitose
B) Há ausência completa de neutrófilos circulantes
C) Os fagócitos apresentam deficiência na produção de espécies reativas de oxigênio necessárias à destruição intracelular dos microrganismos
D) Os linfócitos B não produzem anticorpos contra polissacarídeos
E) Há deficiência da formação do complexo de ataque à membrana

Pergunta 4

Qual exame é atualmente mais utilizado para avaliar o burst oxidativo dos neutrófilos na investigação dessa doença?

A) CH50
B) Dosagem de IgE sérica
C) Teste de Coombs
D) Teste da di-hidrorodamina (DHR) por citometria de fluxo
E) Teste de contato

Pergunta 5

Qual grupo de microrganismos está particularmente associado às infecções na Doença Granulomatosa Crônica?

A) Microrganismos catalase-positivos
B) Exclusivamente vírus respiratórios
C) Micobactérias exclusivamente
D) Bactérias sem cápsula exclusivamente
E) Protozoários intestinais

Gabarito: 1-C | 2-B | 3-C | 4-D | 5-A

Discussão

A Doença Granulomatosa Crônica (DGC) é uma imunodeficiência primária dos fagócitos causada por alterações nos componentes do complexo NADPH oxidase. Esse complexo é fundamental para a produção de espécies reativas de oxigênio durante a explosão respiratória dos neutrófilos.

Os fagócitos desses pacientes conseguem reconhecer e ingerir os microrganismos, mas apresentam dificuldade para destruí-los adequadamente no meio intracelular. Por esse motivo, são características as infecções bacterianas e fúngicas recorrentes, particularmente por microrganismos catalase-positivos, além de abscessos profundos, pneumonias, linfadenites, osteomielites e formação de granulomas.

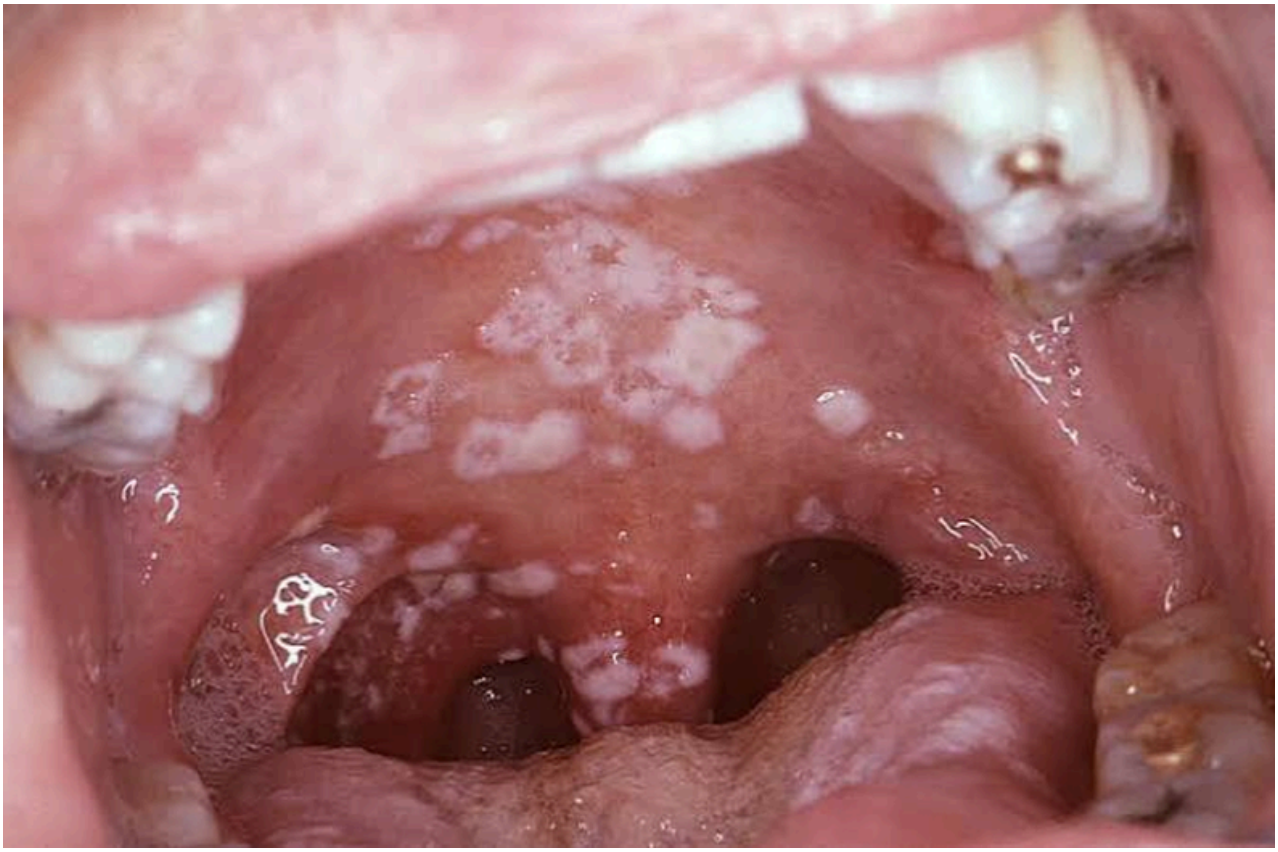
O exame funcional mais utilizado é o teste da di-hidrorodamina (DHR) realizado por citometria de fluxo. Após estimulação, os neutrófilos normais produzem espécies reativas de oxigênio e oxidam a DHR, originando rodamina fluorescente. Na DGC, a deficiência da NADPH oxidase determina ausência ou redução importante desse aumento da fluorescência.

Assim, a associação de abscessos profundos recorrentes, pneumonias de repetição e infecções bacterianas ou fúngicas características deve levar à investigação da DGC por avaliação do burst oxidativo dos neutrófilos.

Questão 34

Menino de 7 anos é encaminhado para investigação imunológica por apresentar, desde os primeiros anos de vida, candidíase mucocutânea recorrente e persistente. Apresenta episódios frequentes de candidíase oral, comprometimento de várias unhas e lesões cutâneas por fungos de difícil controle, com recidivas após a suspensão dos antifúngicos. Ao longo da evolução apresentou também infecções incomuns, incluindo, abscesso amigdaliano, pneumonia bacteriana e episódio de meningite por Cryptococcus neoformans.

A investigação imunológica demonstrou IgG, IgA e IgM normais, discreta redução dos linfócitos CD3+ e CD4+ e concentração extremamente baixa de IL-17. O estudo molecular identificou uma variante (mutação) no gene STAT1.



Pergunta 1

Qual é o diagnóstico mais provável?

A) Doença Granulomatosa Crônica
B) Síndrome Hiper-IgE
C) Candidíase Mucocutânea Crônica
D) Agamaglobulinemia ligada ao X
E) Imunodeficiência comum variável

Pergunta 2

Qual alteração molecular está classicamente relacionada a essa forma de candidíase mucocutânea crônica?

A) Mutação com perda de função do gene BTK
B) Mutação com ganho de função do gene STAT1 (transdutor de sinal e ativador da transcrição 1)
C) Deficiência do gene ITGB2
D) Mutação do gene WAS
E) Deficiência do complexo NADPH oxidase

Pergunta 3

Qual alteração imunológica explica principalmente a susceptibilidade à candidíase nesses pacientes?

A) Redução da resposta Th17 e da produção de IL-17
B) Ausência de linfócitos B maduros
C) Deficiência dos componentes C5–C9 do complemento
D) Deficiência da produção de IgA exclusivamente
E) Ausência do burst oxidativo dos neutrófilos

Pergunta 4

Qual é a principal função da IL-17 relacionada à manifestação clínica dessa doença?

A) Estimular a produção de anticorpos IgE
B) Ativar exclusivamente linfócitos T CD8+
C) Participar da defesa das superfícies cutâneas e mucosas contra fungos, especialmente Candida
D) Formar o complexo de ataque à membrana
E) Promover a troca de classe de IgM para IgG

Pergunta 5

Qual achado, neste caso, mais reforça a investigação de um defeito da via Th17/STAT1?

A) Candidíase mucocutânea recorrente associada à concentração muito baixa de IL-17
B) IgG sérica elevada isoladamente
C) Neutropenia grave persistente
D) Ausência de linfócitos B CD19+
E) CH50 indetectável

Gabarito: 1-C | 2-B | 3-A | 4-C | 5-A

Discussão

A Candidíase Mucocutânea Crônica (CMC) caracteriza-se por infecções persistentes ou recorrentes por Candida, principalmente envolvendo mucosa oral, pele e unhas. Algumas formas estão associadas a alterações genéticas que comprometem a resposta imunológica mediada pelos linfócitos Th17.

No caso apresentado no Atlas, o paciente apresentava candidíase mucocutânea recorrente, acometimento das unhas e infecções fúngicas

incomuns. A investigação mostrou imunoglobulinas normais, discreta redução de CD3 e CD4 e IL-17 extremamente baixa, além da identificação de variante no STAT1.

Nas formas associadas ao STAT1, mutações com ganho de função (GOF) provocam hiperatividade da proteína STAT1. Essa alteração interfere na diferenciação e na função dos linfócitos Th17, reduzindo a produção de IL-17 e IL-22, citocinas fundamentais para a defesa das mucosas contra fungos.

A associação entre candidíase mucocutânea recorrente desde a infância, infecções fúngicas incomuns e IL-17 muito baixa deve, portanto, motivar a investigação da via Th17 e de variantes com ganho de função do STAT1.

Questão 35

Mulher de 38 anos procura atendimento por lesões cutâneas recorrentes há vários anos. Refere períodos de melhora e piora, sem conseguir relacionar claramente as manifestações ao contato com produtos químicos, cosméticos ou medicamentos.

Ao exame, apresenta placas eritematosas bem delimitadas, recobertas por escamas esbranquiçadas, localizadas principalmente nas superfícies extensoras dos cotovelos e joelhos. Há também descamação do couro cabeludo que ultrapassa discretamente a linha de implantação dos cabelos. Algumas unhas apresentam pequenas depressões puntiformes. Nega vesículas nas mãos ou nos pés.





Pergunta 1

Qual é o diagnóstico mais provável?

A) Dermatite alérgica de contato
B) Dermatite seborreica

C) Desidrose
D) Psoríase
E) Dermatite atópica

Pergunta 2

Qual característica clínica favorece o diagnóstico de psoríase em relação aos diferentes tipos de eczema?

A) Vesículas intensamente pruriginosas nas faces laterais dos dedos
B) Placas bem delimitadas com escamas esbranquiçadas em superfícies extensoras
C) Eczema restrito ao local de contato com determinada substância
D) Eritema e descamação predominantemente em áreas sebáceas, com escamas mais oleosas
E) Lesões eczematosas predominantes nas regiões flexurais

Pergunta 3

Qual achado ungueal pode ser observado na psoríase?

A) Pitting ungueal (depressões pontuais nas unhas)
B) Unhas exclusivamente frágeis por deficiência de ferro
C) Paroníquia por Candida obrigatoriamente associada
D) Ausência congênita das unhas
E) Hemorragia subungueal traumática como manifestação característica

Pergunta 4

Um paciente apresenta eczema das mãos que piora após contato profissional com conservantes e apresenta teste de contato positivo para metilisotiazolinona. Qual diagnóstico é mais provável?

A) Psoríase
B) Dermatite seborreica
C) Dermatite alérgica de contato
D) Desidrose
E) Dermatite atópica

Pergunta 5

Outro paciente apresenta pequenas vesículas profundas, muito pruriginosas, recorrentes nas palmas, faces laterais dos dedos e plantas dos pés. Qual é o diagnóstico mais provável?

A) Dermatite seborreica
B) Psoríase

C) Dermatite de contato irritativa
D) Desidrose
E) Urticária

Gabarito: 1-D | 2-B | 3-A | 4-C | 5-D

Discussão

O diagnóstico diferencial das doenças eczematosas depende principalmente da morfologia e distribuição das lesões e da relação com possíveis desencadeantes. Na dermatite de contato, a localização das lesões e a exposição a determinada substância são fundamentais, e o teste de contato auxilia no diagnóstico da forma alérgica. A desidrose caracteriza-se por pequenas vesículas intensamente pruriginosas, principalmente nas palmas, plantas e faces laterais dos dedos. A dermatite seborreica predomina em regiões ricas em glândulas sebáceas, como couro cabeludo, sobrancelhas, região retroauricular e sulcos nasolabiais.

A psoríase não é propriamente um eczema. É uma doença inflamatória crônica imunomediada da pele, com importante participação do eixo IL-23/Th17 e IL-17, que provoca aumento da proliferação dos queratinócitos. Clinicamente, a forma em placas apresenta lesões eritematosas bem delimitadas recobertas por escamas esbranquiçadas, frequentemente nos cotovelos, joelhos, região sacral e couro cabeludo. Alterações ungueais, como pitting, onicólise e hiperqueratose subungueal, podem ocorrer.

A psoríase pode ainda estar associada à artrite psoriásica. O reconhecimento é importante porque, além dos tratamentos tópicos para formas limitadas, casos moderados ou graves podem necessitar fototerapia, medicamentos sistêmicos ou terapias biológicas, incluindo agentes dirigidos contra TNF, IL-17 e IL-23.

Ponto essencial para o diagnóstico diferencial: eczema tende a apresentar prurido, eritema, vesiculação/exsudação ou liquenificação conforme a fase; já a psoríase em placas apresenta tipicamente placas mais nitidamente delimitadas, espessas e descamativas, com predomínio em superfícies extensoras.

ATLAS DE
IMUNOLOGIA CLÍNICA E ALERGIA

Na formação médica, os fundamentos da Imunologia são habitualmente apresentados nos primeiros anos do curso, enquanto as doenças imunológicas e suas manifestações clínicas são estudadas alguns anos mais tarde. Esse intervalo pode dificultar a recuperação e a aplicação dos conceitos fundamentais no momento em que o estudante passa a estudar o paciente e suas doenças.

Os três volumes desta coleção foram concebidos para aproximar esses diferentes momentos do aprendizado, integrando os mecanismos da resposta imune às suas manifestações clínicas e à imunologia dos transplantes.

Neste segundo volume, os princípios da Imunologia são aplicados às doenças imunológicas, com ênfase na Alergia e Imunologia Clínica, apresentando os mecanismos envolvidos nas reações de hipersensibilidade, nas doenças alérgicas, na imunodeficiência, na autoimunidade, nas doenças inflamatórias e em outras condições clínicas mediadas pelo sistema imune.

A proposta é permitir que o estudante compreenda como os mecanismos fundamentais da resposta imune participam das doenças imunológicas, integrando conhecimento básico e prática clínica desde o início da graduação.

Da Imunologia Básica à prática clínica: integrar os mecanismos imunológicos às doenças do sistema imune.

Luiz Fernando Jobim • Mariana Jobim