

## ARTRITE REUMATÓIDE

CASTOR JORDÃO COBRA \*

HERNANI D'AURIA \*\*

A artrite reumatóide é doença sistêmica, de caráter eminentemente crônico, de duração e intensidade muito variáveis e de localização predominantemente articular; evolui, quase na totalidade dos casos, para a fase final de fibrose. Os casos de regressão completa, com restitio ad integrum, são raríssimos e muito discutidos. Até hoje não se conhece a causa direta da doença; admite-se, entretanto, a existência de elementos desencadeantes, agravantes e atenuantes, e que há tendência familiar transmitida por fatores hereditários (gens). A evolução do processo se faz por ciclos de duração e intensidade variáveis. Não é raro haver remissão espontânea temporária.

É moléstia conhecida sob várias denominações: poliartrite crônica evolutiva, artrite deformante, artrite reumática, artrite atrófica, artrite proliferativa, poliartrite simétrica progressiva, reumatismo proliferativo.

É muito mais freqüente em climas temperados do que em climas tropicais. Inicia-se com maior freqüência entre os 20 e 50 anos, com o acme nas proximidades dos 40 anos. Em relação ao sexo, a artrite reumatóide genuína acomete de preferência a mulher, aproximadamente na razão de 3:1. Tôdas as raças parecem ter a mesma suscetibilidade à doença.

A etiologia é muito discutida, sendo considerada como de natureza in-

fecciosa, metabólica, endócrina, circulatória periférica, nervosa, psicogênica, de hipersensibilidade. A tendência atual é aceitar não apenas um fator etiológico, mas uma constelação de fatores dos quais uns agiriam mais, outros menos, de acôrdo com as tendências particulares de cada caso.

### PATOLOGIA

A artrite reumatóide é descrita como doença sistêmica que lesa a substância interfibrilar do tecido conectivo. Esta substância é de tipo coloidal, transparente e existe nos espaços que separam as células e fibras de origem mesenquimal. Este conceito explica a distribuição universal das lesões reumatóides, uma vez que os tecidos mesenquimais são universalmente distribuídos pelo organismo.

*Lesões articulares* — Variam muito segundo o estágio e gravidade da doença. Entretanto, desde a fase inicial há proliferação de células sinoviais, com espessamento da membrana sinovial. A cartilagem perde o brilho habitual e pode exibir ulcerações superficiais. À medida que a doença progride, a cartilagem articular se apresenta branco-acinzentada.

---

Trabalho da Secção de Reumatologia da Cadeira de Terapêutica Clínica da Fac. Med. da Univ. de São Paulo (Prof. Cantídio de Moura Campos).

Chefe.

\*\* Médico auxiliar.

da, mais frouxa e pode mostrar ulcerações maiores. Nos espaços medulares subcondrais desenvolve-se tecido conectivo proliferativo; do mesmo modo, da proliferação de vilosidades sinoviais, freqüentemente iniciada ao nível do ângulo condro-sinovial, resulta a formação do chamado pannus sinovial, que tende a invadir a cavidade articular e a promover a destruição da cartilagem hialina (a êsse processo proliferativo se filia a denominação artrite proliferativa, já atribuída à artrite reumatóide). A cartilagem é comprimida entre o pannus articular e o tecido proliferativo dos espaços subcondrais, do que resulta a sua destruição, constituindo-se verdadeira "ponte fibrosa" entre as duas epífises, pela aderência dos pannus sinoviais entre si e dêstes com os elementos epifisários; constitui-se assim, em última análise, a ancilose fibrosa que, em consequência da ação de osteoblastos, pode evoluir para a ancilose óssea.

O pannus articular e o infiltrado inflamatório periarticular determinam o aumento de volume das articulações acometidas. As proliferações subcondrais são um dos fatores responsáveis pela osteoporose, assim como pela formação de cistos epifisários. A atrofia e destruição da cartilagem, causando a aproximação das extremidades ósseas, são traduzidas radiologicamente pelo pinçamento articular.

Microscopicamente, na fase ativa da doença, o tecido sinovial mostra proliferação das células de revestimento, vascularização aumentada e graus variáveis de infiltração celular, que pode ou não ser perivascular. A maioria das células infiltrativas é representada por linfócitos. As alterações histopatológicas não

são específicas, pelo que não é possível, muitas vezes, fazer diagnóstico seguro partindo apenas do aspecto microscópico.

*Lesões extra-articulares* — Os nódulos subcutâneos da artrite reumatóide constituem as únicas lesões patológicas características da doença. Êstes nódulos são semelhantes aos da febre reumática, diferindo apenas no maior tamanho e duração mais longa na artrite reumatóide. No nódulo reumático existem, como características mais notáveis, a exsudação de plasma e a infiltração de células sangüíneas; no nódulo reumatóide predominam a proliferação e a degeneração, sendo discretos os fenômenos exsudativos. As alterações vasculares variam desde o infiltrado perivascular de células inflamatórias (linfócitos e plasmócitos), até a inflamação e a degeneração difusas de tôda a parede do vaso. Encontram-se trombozes mais comumente nos nódulos reumatóides. Últimamente tem-se admitido que a lesão primária dêstes nódulos é um processo inflamatório, instalado na parede de um vaso sangüíneo, que evolui para necrose.

As infiltrações nos músculos esqueléticos são representadas por linfócitos, como em outras doenças, e não podem ser consideradas patologicamente específicas. Infiltrados idênticos têm sido descritos nas bainhas dos nervos periféricos na artrite reumatóide.

As lesões reumatóides são relativamente raras nas serosas ou nas vísceras. Sinais de valvulite cardíaca aparecem com a mesma freqüência em pacientes reumatóides e na população em geral. A autópsia de pacientes reumatóides revela lesões cardíacas, comparáveis às da febre

reumática, em percentagens variáveis, segundo os diversos autores, entre 15 e 50%.

#### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O início da artrite reumatóide é freqüentemente insidioso; as manifestações iniciais são de cansaço, mal-estar geral, astenia, distúrbios vasomotores, parestesias, hipertonia muscular e perda de peso. Alguns autores admitem a existência de período prodromico que seria representado pelos mesmos fenômenos associados ou isolados, mas em grau menos intenso, uma vez que eles continuam presentes e em geral mais acentuados nos demais períodos evolutivos da doença, que são o inicial, já referido, o de estado e o final.

As *manifestações articulares* que acompanham as fases mais precoces são insidiosas na maioria dos casos, outras vèzes pouco mais evidentes e, em proporção menor de casos, nitidamente evidentes. Nos casos de início insidioso, o processo inflamatório articular atinge uma ou mais articulações, estendendo-se em seguida lentamente a outras. O início agudo se caracteriza por poliartrite, febre alta e leucocitose, ao contrário dos casos de início brando, em que a febre e a leucocitose são muito menos acentuadas. A artrite reumatóide de início agudo, nas fases mais precoces, pode simular a febre reumática; o diagnóstico diferencial dessas duas doenças é importantíssimo, pois deste dependerá a orientação terapêutica exata que, embora tenha alguns pontos em comum, é bastante diversa principalmente no que diz respeito ao repouso, como veremos mais adiante.

Nos casos típicos de artrite reumatóide o acometimento articular é distribuído simetricamente e, de preferência, nas articulações interfalan-

gianas proximais dos dedos; por motivos desconhecidos são poupadas as interfalangianas distais, ao contrário do que sucede na osteoartrite. Nos casos graves de artrite reumatóide são atingidas praticamente todas as articulações.

A artrite reumatóide típica apresenta aspecto característico, com inflamação, dor e limitação de movimentos. Em virtude do espessamento dos tecidos periarticulares e da atrofia dos músculos adjacentes, a articulação assume aspecto fusiforme.

Os *músculos* que atuam sobre determinada articulação se dividem em dois grupos que agem como antagonistas, havendo em geral predominância de um deles. Quando a articulação se torna inflamada e dolorosa, advém reflexamente hipertonia muscular, com limitação de movimentos. Sendo os flexores os músculos predominantes, ocorre contração em flexão, motivo pelo qual se afirma que a artrite reumatóide é "doença de flexão". Quando a inflamação periarticular se abrande, as contraturas assumem maior importância porque condicionam freqüentemente as seqüelas do surto superado. As articulações mais acometidas são as das mãos, punhos, cotovelos, joelhos e dedos dos pés; o acometimento das têmporo-mandibulares é praticamente patognômico da artrite reumatóide. Nos casos avançados, como já referimos, pode ocorrer ancilose fibrosa e óssea, acompanhada de subluxação ou de desvio do eixo da articulação atingida. Atrofia e fraqueza musculares são freqüente e insistentemente referidas pelos pacientes reumatóides. Na opinião de muitos observadores, a atrofia muscular é parte integrante da doença e por isso não deve ser atribuída apenas ao de-

suso e à desnutrição que decorrem da contratura persistente.

A *pele* das extremidades frequentemente se torna lisa, brilhante e atrófica, podendo haver rubor das eminências ténar e hipoténar. As mãos usualmente são frias e úmidas.

Em cêrca de 15 a 20% dos pacientes reumatóides surgem *nódulos subcutâneos*, freqüentemente localizados na face posterior do antebraço, sôbre o cúbito, um pouco abaixo da apófise olecraniana; podem existir também sôbre outras proeminências ósseas; o tamanho dêsses nódulos é variável, atingindo até o volume de uma azeitona; não são dolorosos, a não ser quando expostos a pressão indevida ou quando ulcerados e posteriormente infectados; na maioria dos casos estão localizados em áreas sujeitas a traumatismos freqüentes. Êstes nódulos persistem de meses a anos, ao contrário dos da febre reumática, que duram de semanas a meses.

Em geral existe *febre* pouco intensa nas fases iniciais de atividade da doença; em alguns poucos casos os níveis térmicos mostram-se altos por algumas semanas. Além de febre encontra-se discreta taquicardia e deficiência da circulação periférica.

A *nutrição* geral se vê sèriamente comprometida; nos casos mais graves pode sobrevir caquexia. O paciente apresenta aspecto nitidamente doentio, fisionomia abatida, palidez e traços marcantes de sofrimento intenso; sob êste prisma difere muito dos portadores de outras afecções reumáticas, tais como osteoartrite, artrite úrica, lumbago, que em regra mantêm aspecto sadio.

Embora seja referida na literatura a existência de sinais de *pericardite*, de *miocardite* e de *lesões valvulares* na artrite reumatóide, deve

lembrar-se a possibilidade de tais lesões estarem relacionadas com surtos progressos ou concomitantes de febre reumática, pelo menos em alguns casos.

*Irites* e *uveítes* muitas vêzes rebeldes aos vários tratamentos disponíveis, podem preceder ou acompanhar a artrite reumatóide e levar até à cegueira completa.

*Formas clínicas da artrite reumatóide* — De acôrdo com certas características especiais, individualizam-se em Reumatologia tipos distintos de artrite reumatóide, que guardam entre si relações estreitas e que devem ser considerados como simples variantes de uma só doença, até que se conheça minuciosamente a patogênese de cada uma delas: 1) *Artrite reumatóide genuína*, ou do adulto, cujas características principais já foram discriminadas. Aparece no adulto, iniciando-se de preferência entre os 20 e 50 anos de idade, atingindo predominantemente pacientes do sexo feminino e existindo tendências nitidamente ancilosantes em relação às articulações periféricas. 2) *Síndrome de Still*, ou *artrite reumatóide juvenil*. É a artrite reumatóide da criança, caracterizando-se por poliartrite evolutiva, raramente ancilosante, freqüentemente acompanhada de subluxações e de desvios do eixo articular, assim como de hepatosplenomegalia e de poliadenopatia. São freqüentes nesta forma, distúrbios do crescimento ósseo, traduzidos na vida adulta por braquidactilia e braquignatia. 3) *Síndrome de Felty*, em que estão presentes tôdas as características da artrite reumatóide genuína, além de hepatosplenomegalia. 4) *Artrite psoriática*, forma especialmente rebelde de artrite reumatóide, associada a lesões cutâneas de psorí-

se. Corresponde a 3% dos casos de artrite reumatóide. Em alguns casos coincidem lesões articulares interfalangianas distais com lesões ungueais psoriásicas. 5) *Espondilite ancilosante*, também chamada espondilite ancilopoiética, espondilite reumatóide, espondilite rizomélica, doença de Marie-Strümpell, doença de Mendel-Bechterew, é considerada por muitos autores como forma especial da artrite reumatóide, com localização vertebral, encontrada com maior freqüência em pacientes do sexo masculino, na razão de 9:1. Cerca de 20% dos pacientes portadores de espondilite ancilosante apresentam lesões das articulações periféricas, que em nada diferem das lesões da artrite reumatóide genuína.

#### DADOS LABORATORIAIS

A *anemia* normocítica e hipocrômica que acompanha a artrite reumatóide responde muito pouco ao tratamento pelo ferro; nem por isso se justifica a exclusão desse medicamento do programa terapêutico do artrítico reumatóide. Os leucócitos

e plaquetas não apresentam desvios apreciáveis dos padrões normais.

Nos casos típicos, geralmente a *hemossedimentação* se apresenta acelerada e a *reação de Weltmann*, desviada para a esquerda; entretanto, não é raro encontrar-se a reação de Weltmann desviada para a direita mesmo nas fases ativas da artrite reumatóide genuína. A *reação do Octab* e a *dosagem das mucoproteínas* carecem de pesquisas mais amplas, para que possam ser utilizadas na prática.

A *aglutinação de estreptococos hemolíticos* do grupo A por soros de pacientes reumatóides se verifica na grande maioria dos casos; porém, sendo prova de difícil realização, prefere-se, por ser de execução mais simples, a *prova de aglutinação de hemácias de carneiro sensibilizadas*, que apresenta grande especificidade. Em estudo por nós realizado, em 1955, com relação a esta última prova, obtivemos cerca de 85% de positividade nos 44 casos de artrite reumatóide genuína e negatividade nos 5 casos de espondilite ancilossante:

Especificação	Freqüência de títulos			Nº de amostras estudadas
	Inferior a 16	Igual a 16	Superior a 16	
Febre reumática .....	8	5	1	14
Coréia de Sydenhann .....	5	4	0	9
Artrite reumatóide genuína ativa ..	7	6	31	44
Artrite reumatóide genuína inativa ..	1	—	—	1
Espondilite ancilopoiética .....	5	—	—	5
Osteoartrite .....	4	1	3	8
Lupus eritematoso disseminado .....	1	—	1	2
Afecção não reumática .....	6	1	3	10
Indivíduos sadios .....	136	16	—	152
Totais .....	173	33	39	245

Os valores considerados positivos são os iguais e os superiores a 16.

Pelo quadro acima, podemos verificar que a especificidade e sensibilidade da prova são relativamente satisfatórias para justificarem seu emprêgo habitual.

Quando comparados os títulos de *antistreptolisinas O* em casos de artrite reumatóide e na população geral, não se notam diferenças dignas de nota.

Os níveis sangüíneos de *ácido úrico* estão, habitualmente, dentro dos limites normais.

O *líquido sinovial* apresenta número aumentado de leucócitos e de polimorfonucleares; costuma ser turvo e mais coagulável do que o normal.

#### RADIOLOGIA

O quadro radiológico varia muito de acôrdo com as diferentes fases da artrite reumatóide; por conveniência, as fases iniciais e finais são descritas separadamente.

Precocemente pode não haver anormalidades radiológicas, mas gradualmente vão aparecendo alterações características, como: *aumento do espaço articular* conseqüente ao aparecimento de derrame intra-articular; *velamento radiológico da articulação*, devido à inflamação dos tecidos moles peri-articulares; *desmineralização difusa do esqueleto*, um pouco mais acentuada nas epífises das articulações comprometidas (a maior desmineralização epifisária decorre do desuso, do processo geral de osteoporose e da presença na epífise de tecido conectivo proliferativo); *pinçamento do espaço articular*, pela destruição da cartilagem hialina. Ainda precocemente pode aparecer destruição cortical das cabeças metatarsianas.

Em fases mais avançadas, essas áreas de destruição óssea vão-se ge-

neralizando gradualmente e tomando aspecto de "saca-bocados" observado com freqüência na artrite reumatóide e na gôta. Nos casos avançados pode haver fusão dos segmentos articulares, por ancilose fibrosa ou óssea. Freqüentemente se instalam subluxações, com ou sem destruição das extremidades ósseas. Coincidentemente com estas alterações pode ocorrer certo grau de hipertrofia óssea, labiamento e formação de osteófitos, fatos êsses próprios da artropatia degenerativa e que surgem secundariamente à artrite reumatóide. Em raras eventualidades, pode haver completa perda das extremidades ósseas, que leva à chamada deformidade em "franja de tapete" (carpet tack).

#### DIAGNÓSTICO

Os critérios para diagnóstico da artrite reumatóide já estão bem estabelecidos, sendo possível distinguir quase sempre, nos casos típicos, esta afecção de outras formas de artrite.

O *diagnóstico diferencial com a osteoartrite* é muito importante, em virtude da grande diferença no prognóstico e no tratamento e porque estas duas afecções correspondem, numericamente, a cerca de dois terços das artrites crônicas. O paciente reumatóide apresenta aspecto nitidamente doentio; o osteoartrítico não tem outras queixas, nem sintomas gerais, além dos referentes às articulações. Com referência à localização articular, a osteoartrite predomina nas interfalangianas distais e nas articulações de sustentação, como os joelhos, as coxofemorais, os tornozelos.

A *febre reumática* é de início mais agudo, na maioria dos casos; quanto ao comprometimento articular é em geral assimétrico, iniciando-se

em grandes articulações, com caráter fugaz e sem deixar seqüelas. Os comemorativos cárdio-circulatórios são evidentes nesta afecção e mais raros na artrite reumatóide; o eletrocardiograma e a radiologia cardíaca apresentam sinais característicos na febre reumática e em geral são inexpressivos na artrite reumatóide. Seqüelas valvulares cardíacas mais ou menos intensas são quase que regra na febre reumática; admite-se que a gravidade das seqüelas em parte decorre da extensão das lesões e da orientação terapêutica. A velocidade de hemossedimentação é habitualmente maior na febre reumática, na qual atinge, com grande freqüência, níveis superiores a 80 mm na primeira hora.

A *gôta* é freqüentemente monoarticular, podendo ser migratório e poliarticular; seu início é bastante abrupto; depois de algumas horas de iniciada a dor, a articulação atingida apresenta-se vermelha, quente, inchada e intensamente dolorosa à pressão. Não costuma haver, na gôta, artropatia de caráter simétrico. Em cerca de 50% dos casos de gôta, há comprometimento da articulação metatarso-falangiana do hallux. A evolução da artrite úrica se faz por surtos de duração relativamente curta. Na gôta os níveis de ácido úrico habitualmente estão acima dos normais, que são aproximadamente de 6,0 mg/100 ml para homens e de 5,5 mg/100 ml para mulheres. Na artrite úrica encontram-se muito freqüentemente tofos de biurato de sódio, localizados de preferência nos bordos do pavilhão da orelha e no pé.

As *artrites supurativas* são mono ou panciarticulares e, na quase totalidade dos casos, têm caráter intenso e rapidamente destrutivo em relação à cartilagem. Em nossa experiência, nunca vimos artrites supurativas po-

liarticulares. O início é rápido, a articulação se torna quente, inchada, dolorosa e apresenta derrame articular intenso. A cultura ou esfregaço freqüentemente revela o agente etiológico; o hemograma é característico de processo supurativo. A freqüência destas artrites está diminuindo progressivamente em virtude da ação eficiente dos antibióticos e das sulfonamidas.

A *artrite metastática* ou focal se manifesta com início insidioso como a artrite reumatóide genuína; falta, entretanto, o caráter simétrico do comprometimento articular e quase sempre é possível suspeitar de foco séptico, que tenha desencadeado ou que esteja mantendo a atividade do processo de artrite. A artrite metastática parece traduzir resposta exagerada de um organismo de constituição reumática a determinado foco infeccioso; com freqüência relativa pode acusar-se a lues, a tuberculose, as infecções a cocos, a brucelose, assim como outras infecções bacterianas.

A *artrite traumática* é muito semelhante à artrite reumatóide quanto aos fenômenos inflamatórios da articulação comprometida, mas a anamnese refere o trauma local. Em certos casos não há um trauma definido, mas, se fizermos investigação rigorosa, chegaremos à conclusão de que as articulações afetadas já vinham sofrendo microtraumas longa e continuamente.

A *artropatia do lupus eritematoso* simula muito as manifestações articulares da artrite reumatóide, principalmente nas fases iniciais; entretanto, a acometimento sistêmico múltiplo (coração, rim, pulmão, pleura, pericárdio, peritônio, pele) e a presença de células L.E. reforçam o diagnóstico de lupus eritematoso disseminado.

## PROGNÓSTICO

Em vista da natureza da doença e de sua evolução caprichosa, o prognóstico é de difícil determinação. Há raros casos que, em certa fase evolutiva, entram em remissão mesmo sem tratamento e o paciente volta às atividades habituais sem grandes limitações da capacidade funcional; em outras eventualidades, uma forma benigna pode tornar-se brusca e rapidamente grave, ou vice-versa. Em síntese, é muito difícil e frequentemente quase impossível prever a evolução dos fatos em cada caso particular.

## TRATAMENTO

Na falta do conhecimento exato da etiologia, não se conseguiu ainda chegar ao tratamento específico; é possível, entretanto, beneficiar o paciente, especialmente quanto à gravidade das seqüelas articulares, mas também quanto às manifestações gerais.

Na avaliação dos resultados terapêuticos, não devemos deixar de considerar que a doença está sujeita a remissões espontâneas, pelo que pode ser atribuída erroneamente essa melhora à última terapêutica usada.

*Tratamento geral* — Diante de pacientes emagrecidos e desnutridos, devemos procurar manter boa nutrição através de estímulo do apetite, de dietas bem balanceadas e de complementos vitamínicos.

Merecem também especial atenção o funcionamento intestinal regular, os cuidados dentários e os possíveis focos de infecção. A remoção de focos, entretanto, não altera diretamente a evolução da artrite reumatóide; por isso, o afastamento de dentes, amígdalas, apêndice, vesícula,

deve ser realizado somente quando houver indicação indiscutível para o ato cirúrgico.

O repouso deve ser prescrito de acordo com as peculiaridades de cada caso; deve ser proporcionado ao corpo todo e a cada articulação comprometida. Não é necessário repouso absoluto, pois a atividade articular deve aumentar progressivamente à medida que diminui a atividade inflamatória. Mesmo durante as fases agudas devem ser realizados exercícios suaves para evitar, tanto quanto possível, a atrofia muscular por desuso.

Para garantir repouso articular completo pode recorrer-se a talas, a goteiras ou a outros meios de imobilização; o repouso articular não deve durar o dia todo, sendo muito útil a sua alternância com sessões de mobilização ativa ou passiva, de caráter progressivo.

*Tratamento medicamentoso* — Todas as drogas antipiréticas ou analgésicas, já estudadas no tratamento da febre reumática, podem e devem ser empregadas na artrite reumatóide, embora o seu efeito seja apenas sintomático, segundo a maioria dos autores. A fim de evitar repetições, não estudaremos aqui os salicílicos, os cincofênicos e os para-aminofenólicos; dos pirazolônicos focalizaremos especialmente a fenilbutazona, uma vez que o piramido já foi estudado.

A descoberta da fenilbutazona foi ocasional; surgiu quando se buscava um solubilizante do piramido para que este pudesse ser empregado por via parenteral. É usada na prática médica desde 1949. A absorção da fenilbutazona se faz em cerca de 2 horas quando administrada por via oral e em cerca de 8 horas quando por via intramuscular. As concen-

trações sangüíneas se estabilizam rapidamente num platô, cujo nível não se consegue aumentar consideravelmente por meio de doses adicionais. A observação tem mostrado que, no adulto, a dose diária de fenilbutazona capaz de proporcionar a concentração máxima oscila em torno de 400 e 600 mg. Além desse limite, o aumento da dose diária expõe mais o paciente a fenômenos tóxicos e não proporciona aumento apreciável do efeito terapêutico. A excreção diária é de 15 a 25% da dose administrada; assim sendo, a fenilbutazona só desaparece completamente da circulação cêrca de 10 dias após a suspensão de seu uso. A desintegração no organismo é rápida em cães, coelhos e ratos e lenta no homem, sendo pouco conhecida a sua natureza íntima. Parece que o fígado exerce papel predominante por ser o local onde se processa a conjugação do radical fenil e a transformação da pirazolona em ácido glutâmico, que depois se transforma em glutamina. A fenilbutazona diminui temporariamente a diurese, provavelmente por reabsorção tubular aumentada; ao mesmo tempo produz retenção dos íons sódio e cloro, não se alterando a excreção do potássio. Dêsses fatos decorre a retenção hídrica, notada pelo aumento de pêso logo a partir dos primeiros dias de tratamento. Suspensa a droga, há tendência para o reequilíbrio hídrico. A retenção de sódio é mais evidente em pacientes acima dos 60 anos, em casos de insuficiência renal e em casos de descompensação cardíaca limítrofe.

Com certa freqüência se verifica o aparecimento de náuseas e desconforto abdominal, mesmo usando drágeas entéricas; a via intramuscular retarda, em parte, o aparecimento dêsses sintomas. Às vêzes

aparecem prurido e lesões cutâneas que impõem a suspensão do medicamento. A anemia prôgressiva que se pode verificar é devida, em parte, à hidremia e pode assumir graus acentuados como refere Boots. De 1954 a 1955, tivemos ocasião de observar, no Ambulatório, 16 pacientes que foram tratados com uma série de 15 injeções de Irgapirin, aplicadas por via intramuscular em dias alternados e não encontramos indícios clínicos ou laboratoriais de depressão hemopoiética. Há, entretanto, na literatura, referência a casos de leucopenia, trombocitopenia e mesmo agranulocitose, pelo emprêgo da fenilbutazona; êsses casos responderiam bem a transfusões de sangue ou a períodos curtos de administração de ACTH. Mesmo nos casos em que exerce ação analgésica intensa, parece ter efeito anti-reumático muito pouco nítido, em virtude de não diminuir apreciavelmente o grau de inflamação. A fenilbutazona está sendo exaustivamente estudada em muitos centros de pesquisa e dentro de alguns anos será bem conhecido o seu real valor. Até o presente momento sabe-se não ser "droga maravilhosa" embora seja arma terapêutica utilíssima.

As conclusões a que se pode chegar até o presente momento, em relação à fenilbutazona, são as seguintes: 1) tem efeito analgésico bem evidente; 2) tem praticamente a mesma eficiência quando usada só ou em associação com o piramido; 3) tem efeitos tóxicos em certa proporção de casos que, a nosso ver, não é muito grande e pode ser diminuída ainda mais quando usada com os devidos cuidados; 4) é tão eficiente que se justifica o seu emprêgo na artrite reumatóide antes de se recorrer aos glicocorticóides ou ao ACTH.

Os produtos comerciais disponíveis entre nós são: *Butazona* (ampôlas para via intramuscular de 500 mg, drágeas de 200 mg, supositórios de 250 mg); *Butazolidina* (ampôlas para via intramuscular de 600 mg, drágeas de 200 mg, supositórios de 250 mg); *Irgapirin* (ampôlas para via intramuscular com fenilbutazona 750 mg e piramido 750 mg, drágeas com fenilbutazona 125 mg e piramido 125 mg, supositórios com fenilbutazona 250 mg e piramido 250 mg).

Os glicocorticóides e a corticotropina constituirão objeto de estudo especial e por isso não serão explicados aqui.

Apesar do advento dos hormônios mencionados que, segundo se depreendia das primeiras observações publicadas em 1949, iriam dominar por completo o campo da terapêutica medicamentosa das doenças reumáticas, os sais de ouro ainda têm o seu lugar garantido no arsenal terapêutico da artrite reumatóide porque, em muitos casos, a crisoterapia proporciona resultados dignos de estudo apurado.

Em 1890, Koch relatou que o cianureto áurico é capaz de inibir o crescimento do bacilo da tuberculose in vitro. Subseqüentemente, foram preparados e estudados sais orgânicos e inorgânicos, com capacidade para inibir o crescimento de bactérias. Em 1924, Mollgard relatou seus estudos experimentais e experiências clínicas com o uso da crisoterapia na tuberculose. Este fato estimulou estudos clínicos com preparados à base de ouro no tratamento de certas afecções de pele que se pensava estarem relacionadas com a tuberculose (psoríase, eczema e lupus eritematoso). O primeiro estudo sobre a ação do ouro na artrite reumatóide foi realizado por Lande, em 14 pacientes, em 1927. Em 1929, Forestier achou razoável o emprego da crisoterapia na artrite reumatóide, baseado no fenômeno observado por Koch em 1890, nas melhoras obtidas por

alguns tuberculosos tratados com ouro e também em algumas semelhanças clínicas entre a artrite reumatóide e a tuberculose. Na última década têm sido realizadas inúmeras investigações na Europa e na América e todas chegam à conclusão favorável ao uso dos sais de ouro na artrite reumatóide, embora com algumas restrições.

Depois desses estudos, pôde-se tirar muitas conclusões que permitem o uso mais sensato dos compostos de ouro na artrite reumatóide. Os vários sais que entram na composição dos produtos comerciais são orgânicos ou inorgânicos, hidrossolúveis ou insolúveis. Cada um deles tem riqueza própria em ouro metálico e ação terapêutica proporcional. Para que se possa fazer estudo comparativo do valor terapêutico dos diferentes sais empregados, deve-se conhecer seu teor em ouro metálico; o tiosulfato de ouro e sódio, por exemplo, tem 37% de ouro metálico, enquanto a aurotioglicose tem 50%.

Fizeram-se dosagens de ouro no plasma, na urina e nas fezes, por longos períodos, durante e depois de injeções semanais dos diferentes compostos de ouro. Não se sabe, ainda, em que estado químico o ouro é eliminado nas fezes e na urina; no sangue, encontra-se no plasma sob a forma de complexo químico ouro-proteína, existindo em traços insignificantes nas células sangüíneas. Injetado na forma de solução aquosa é excretado predominantemente na urina. O ouro se acumula no organismo, pois, mesmo vários meses depois de suspenso o tratamento ainda aparece no sangue e é excretado na urina. O organismo retém cerca de 75% da dose injetada semanalmente.

Desde que a excreção de ouro não aumenta significativamente depois que são empregadas doses consecutivas

tivas, o grau de retenção durante o tratamento pode ser avaliado. Depois de suspenso o tratamento, o ouro é encontrado no sangue e excretado por longos períodos de tempo, cuja duração é função da dose semanal administrada. De modo geral, quanto maior fôr a dose semanal, maior será o tempo de excreção. Dessa forma, é interessante usar doses úteis, as menores possíveis, para que seja abreviado o tempo de retenção e conseqüentemente os perigos de crisotoxicose, embora assim se possa diminuir em parte a eficiência terapêutica. As suspensões oleosas são absorvidas mais lentamente e produzem concentrações variáveis e discretamente menores de ouro plasmático do que as obtidas com soluções aquosas de sais de ouro; os efeitos menos consistentes decorrem do retardo na absorção.

Ainda se desconhece o mecanismo de ação do ouro no processo reumatóide. Entretanto, não parece provável que o seu efeito na artrite reumatóide se relacione com as suas propriedades bacteriostática e bactericida, uma vez que ainda não foi demonstrado que a artrite reumatóide seja doença infecciosa. O encontro de partículas de ouro coloidal fagocitadas por células do sistema retículo-endotelial suscitou a teoria de que o ouro exerce ação estimulante sôbre o referido sistema. Admitem outros autores que os efeitos anti-reumáticos do ouro decorrem de suas propriedades diuréticas, de seus efeitos tóxicos, ou de sua ação estimulante sôbre o córtex supra-renal. Entretanto, nenhuma destas teorias está substancialmente provada.

A observação tem mostrado que os únicos benefícios que os sais de ouro podem proporcionar no tratamento da artrite reumatóide são di-

minuir ou inibir a atividade da doença e suprimir as alterações inflamatórias. Em estudos realizados separadamente por vários autores, nos Estados Unidos da América do Norte, num total de 6.467 casos, desde 1935 até 1949, verificou-se que a grande maioria dos pacientes obteve melhoras com a crisoterapia; cêrca de 30% dos casos apresentaram manifestações tóxicas, se bem que apenas 4,5% foram de gravidade que exigisse a interrupção do tratamento. Em cêrca de 25% de todos os casos houve remissão durante espaços de tempo variáveis. É necessário salientar que os critérios de avaliação de resultados e os métodos empregados por êsses autores não foram uniformes.

O ouro é útil quando usado em pacientes com sinovite ativa, pois sua ação se faz no sentido de diminuir a atividade inflamatória. Assim sendo, não se emprega o ouro com o intuito de modificar o estado de articulações deformadas ou anquilosadas. Quando o paciente já se encontra nesta fase da doença, o ouro pode ser empregado com a finalidade de inibir a atividade inflamatória e, conseqüentemente, prevenir comprometimento de articulações ainda não lesadas. Diante de inatividade inflamatória bem comprovada, não se deve empregar sais de ouro. A maior indicação da crisoterapia reside nas fases ativas iniciais da artrite reumatóide periférica, sem deformidades nem anquiloses articulares.

O paciente que se vai submeter à crisoterapia deve ser informado da longa duração do tratamento, da regularidade a ser mantida e da necessidade de exames laboratoriais periódicos. Nunca se deve lançar mão da crisoterapia pela simples presunção da artrite reumatóide.

Na artrite reumatóide juvenil e na artrite reumatóide psoriática, a crisoterapia tem as mesmas indicações e limitações relacionadas à artrite reumatóide. Na espondilite anquilosante os efeitos do ouro são desanimadores e parece haver maior freqüência de sintomas tóxicos; por isso, nesta eventualidade, deve dar-se preferência a outras formas de tratamento (roentgenterapia, glicocorticóides, corticotrofina, fenilbutazona).

O maior problema em relação à crisoterapia é o da toxicidade potencial do ouro. Vários órgãos e sistemas são atingidos, no homem; as manifestações cutâneas são as mais comuns. Na maioria dos casos, a primeira manifestação cutânea é o prurido, que pode ser discreto ou intenso, localizado ou generalizado. Em geral, o prurido se faz sentir nos locais que futuramente serão sede de lesões cutâneas, as quais variam desde o simples eritema até a dermatite esfoliativa, que é a mais grave. De modo geral, manifestações tóxicas só aparecem depois de decorridas algumas semanas de tratamento. Qualquer erupção cutânea que surja durante a crisoterapia, principalmente se fôr erupção pruriginosa, deve ser bem interpretada antes que se continue o tratamento que, quando suspenso, só deve ser reiniciado depois de desaparecidos todos os sintomas tóxicos e mesmo assim em caráter prudentemente progressivo.

Muitas vêzes, junto com a dermatite, aparece estomatite; esta pode surgir, entretanto, sem a erupção cutânea e pode ser precedida de gôsto metálico. As lesões inflamatórias mucosas podem ulcerar-se e, portanto, transformar-se em glossite, estomatite ou gengivite ulcera-

tivas. Como a dermatite, estas lesões podem tornar-se crônicas e muito desagradáveis. De modo geral, melhoram lentamente depois da suspensão da crisoterapia.

As lesões de outros segmentos do aparelho digestivo são muito raras. Têm sido descritos alguns casos de nefrite tóxica com albuminúria, hematuria e hipertensão. São raras as discrasias sangüíneas, mas quando ocorrem são graves e quase sempre fatais.

Em geral, depois das primeiras injeções observa-se aumento de intensidade das dôres articulares, que diminuem depois de algumas injeções.

A percentagem de incidência de intoxicação é muito variável segundo os vários autores; entretanto, em 6.467 casos observados em parcelas, por vários autores, desde 1935 até 1948, a média de casos tóxicos foi de 37,1%. Neste número incluem-se os casos cujas manifestações eram tão discretas que não exigiram a suspensão do tratamento. Observando várias publicações recentes, a incidência de intoxicação grave ocorreu em 4,5%.

A mortalidade se reduziu de 3% em 1935 para 0,4%, atualmente; isso se conseguiu através do emprêgo de menores doses individuais de sais de ouro, do aperfeiçoamento de alguns compostos áuricos, do melhor conhecimento do metabolismo do ouro e da resposta clínica ao ouro e do melhor tratamento da intoxicação.

Com o objetivo de reduzir a percentagem de fenômenos tóxicos, deve-se tomar as seguintes precauções: a) injeção aplicada semanalmente pelo próprio médico, que interrogará o paciente quanto a prurido, gôsto metálico, náuseas, vômitos, diarréia, erupção cutânea; b) exames do se-

dimento urinário e pesquisas de proteínas na urina, cada 7 dias ou, no máximo, cada 14 dias, principalmente nas fases iniciais do tratamento; c) hemograma completo cada 14 dias; o ideal será fazer hemograma antes de cada injeção.

Nos casos em que tenha sido necessária a suspensão do tratamento, este só deve ser reiniciado depois de desaparecidos completamente os fenômenos tóxicos e somente sob vigilância absoluta; ao mínimo sinal de intoxicação, o ouro deverá ser novamente suspenso; diante de intoxicações graves a suspensão deve ser definitiva.

Existem vários esquemas de tratamento e todos eles aproximadamente se equivalem. Em nosso meio há dois produtos comerciais disponíveis: um é o Solganal B oleoso (Schering), que é sal hidrossolúvel (aurotioglicose), em cuja molécula há 50% de ouro metálico e é apresentado em suspensão oleosa para injeções intramusculares; o outro é a Crisalbine (Rhodia), também sal hidrossolúvel (tiosulfato de ouro e sódio) com 37% de ouro metálico e apresentado em cristais para serem dissolvidos em soro fisiológico imediatamente antes da injeção, que pode ser intramuscular ou intravenosa.

Nos pacientes de ambulatório temos empregado, com maior frequência, Crisalbine por via intramuscular. São vários os esquemas de tratamento que se podem seguir. Por exemplo, injeções semanais de 20 a 50 mg, excepcionalmente até 100 mg, repetidas até a dose total de 750 mg a 1 g. Completada esta série, pode prosseguir-se por muito tempo com injeções semanais, quinzenais ou mensais de 20, 50 ou, excepcionalmente, 100 mg; por outro

lado, pode proceder-se a uma pausa de 2 a 3 meses, para garantir a eliminação da droga acumulada e instituir nova série igual à primeira. A escolha entre o método contínuo e o intermitente fica na dependência das circunstâncias peculiares a cada caso. É de se notar, entretanto, que o uso de pequenas doses quinzenais e até mensais costuma proporcionar resultados práticos satisfatórios.

*Tratamento ortopédico* — Em nenhuma doença do grupo reumático se faz tão necessária a prevenção de deformidades, que muitas vezes resultam de negligência e em geral são melhoradas e mesmo evitadas pelo uso de goteiras. Se a ancilose representa o resultado final mais indesejável nas articulações comprometidas, é preferível que se processe em posição funcional, diferente para cada articulação. Quando já existirem anciloses em posições viciosas, há indicação para cirurgia ortopédica, que só deverá ser realizada em fase inativa da doença.

*Fisioterapia* — É coadjuvante de grande valor no tratamento da artrite reumatóide e se destina principalmente a aliviar a dor, proporcionar limites amplos de movimentação articular e manter a força muscular. O calor é o agente fisioterápico mais freqüentemente usado. A terapêutica ocupacional tem grande valor no sentido de despertar o interesse do paciente em exercitar as articulações e músculos em geral e especialmente comprometidos.

*Roentgenterapia* — Utiliza-se de preferência nos casos de espondilite reumatóide e de artrite reumatóide periférica mono ou pauciarticular.

*Reabilitação* — Consiste em orientar o paciente incapacitado no sentido de conseguir melhor aproveitamento de sua capacidade funcional.

*Psicoterapia* — Parece grande a importância dos fatores psíquicos na artrite reumatóide, mas o assunto ainda não está suficientemente esclarecido.

#### BIBLIOGRAFIA ACONSELHADA

1. Barkin, R. E.; Stillman, S. et al. — The spondylitis of juvenile rheumatoid arthritis. *New England J. Med.*, 253: 1107, 1955.
2. Fellingner, K.; Schmid, J. — *Reumatismo Articular Crônico*. Trad. Vedia, E. B., Edit. Mundi S. R. L., Buenos Aires, 1955.
3. Hersperger, W. G. — Gold therapy for rheumatoid arthritis: a current evaluation. *Ann. Int. Med.*, 36:571, 1952.
4. Hinz, C. et al. — Agranulocytosis following the use of Phenylbutazone (Butazolidin). *J.A.M.A.*, 151:38, 1953.
5. Hollander, J. L. — *Comroe's Arthritis and Allied Conditions*, ed. 5. Lea and Febiger, Filadélfia, 1953.
6. Kzell, W. C. et al. — Phenylbutazone; further clinical evaluation. *Arch. Int. Med.*, 92:646, 1953.
7. Leonard, J. C. — Toxic effects of phenylbutazone, with special reference to disorders of the blood. *Brit. M. J.*, 1:1311, 1953.
8. Moreno, A. R. — *Reumatismo*, ed. 4, El Ateneo, Buenos Aires, 1946.
9. Ragan, C. et al. — *Primer on rheumatic diseases* (Prep. Comm. Am. Rheum. Ass.). *J.A.M.A.*, 152:323; 405; 522, 1953.
10. Rose, H. M.; Ragan, C.; Pearce, E.; Lipman, M. O. — Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoids arthritis. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 68:1, 1948.
11. Tarnopolsky, S. — *Reumatismo y Enfermedades Relacionadas*. Libreria Hachette, Buenos Aires, 1945.
12. Waaler, E. — On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. *Acta Path. et Microbiol. Scandinav.*, 17:172, 1940.
13. Wager, C. A. — On the factor producing agglutination of sensitized red cells and its relation to the agglutination of hemolytic streptococci in rheumatoid arthritis sera. *Ann. Med. Exper. et Biol. Fenniae*, vol. 28, supl. 8, 1950.
14. Wilkinson, E. L.; Brown, H. — Effects of Butazolidin (Phenylbutazone) on water and electrolyte excretion. *Am. J. M. Sc.*, 225:153, 1953.
15. Ziff, M.; Brown, P.; Badin, J.; Moewen, C. — A hemagglutination test for rheumatoid arthritis with enhanced sensitivity using the euglobulin fraction. *Bull. Rheumat. Dis.*, 5:76, 1954.