

# BMJ Best Practice

## Artrite reativa

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
<b>Prevenção</b>	<b>7</b>
<b>Diagnóstico</b>	<b>8</b>
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	13
Critérios de diagnóstico	16
<b>Tratamento</b>	<b>18</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	18
Visão geral do tratamento	19
Opções de tratamento	20
Novidades	22
<b>Acompanhamento</b>	<b>23</b>
Recomendações	23
Complicações	23
Prognóstico	24
<b>Diretrizes</b>	<b>25</b>
Diretrizes de tratamento	25
<b>Referências</b>	<b>26</b>
<b>Imagens</b>	<b>33</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>36</b>

## Resumo

- ◇ Os pacientes podem relatar história de infecção geniturinária ou disentérica prévia de 1 a 4 semanas antes do início da artrite.
- ◇ As características incluem sintomas sistêmicos como febre, artrite periférica e axial, entesite (inflamação do local de ligação entre tendões e ossos), dactilite (edema de um dedo inteiro do pé ou da mão), conjuntivite e irite, lesões cutâneas incluindo balanite circinada e ceratodermia blenorragica.
- ◇ A artrite periférica na artrite reativa (ARe) geralmente é uma artrite oligoarticular assimétrica que afeta as grandes articulações dos membros inferiores, embora a artrite monoarticular e poliarticular também possa ocorrer.
- ◇ Não existe um exame específico para diagnóstico da ARe. Em vez disso, um grupo de exames é usado para confirmar a suspeita em alguém que apresente sintomas clínicos sugestivos de artrite inflamatória no período após infecção venérea ou disenteria.
- ◇ O objetivo do tratamento é o alívio sintomático e a prevenção ou interrupção de danos articulares adicionais. Os agentes típicos incluem anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), corticosteroides e medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (MARMDs).
- ◇ Aproximadamente 30% a 50% dos pacientes desenvolverão alguma forma de ARe crônica.

## Definição

Uma artrite inflamatória que ocorre após a exposição a determinadas infecções gastrointestinais e geniturinárias. A tríade clássica de artrite pós-infecciosa, uretrite não gonocócica e conjuntivite é descrita com frequência, mas encontrada somente em uma minoria dos casos e não é necessária para o diagnóstico.[1] Essa tríade de sintomas foi descrita por Hans Reiter em 1916. Contudo, o termo "doença de Reiter" caiu em desuso devido aos vínculos dele com o Partido Nazista e seus experimentos clínicos em prisioneiros de campos de concentração.[2] A ARe pertence à família das espondiloartropatias, que compartilham características clínicas, radiográficas e laboratoriais semelhantes, incluindo inflamação espinhal e uma associação com o HLA-B27. Elas incluem artrite psoriática, espondilite anquilosante, artrite relacionada a doença inflamatória intestinal e espondiloartropatia indiferenciada.

## Epidemiologia

A incidência de artrite reativa (ARE) varia entre os estudos epidemiológicos. Acredita-se que múltiplos fatores contribuam para essa disparidade, incluindo as diferenças na composição genética (como prevalência de HLA-B27) e nos fatores ambientais (como taxas variáveis de infecção de organismos causadores). A falta de critérios específicos de diagnóstico também limita a estimativa precisa da prevalência.[3] [4]

A ARE ocorre principalmente em adultos.[5] [6] Acredita-se que a prevalência seja de 30 a 40 casos por 100,000 adultos, com uma incidência anual de 4.6 por 100,000 para a artrite induzida por Chlamydia e 5 por 100,000 para artrite induzida por enterobactérias.[7] [8] A taxa de ataque da ARE depois de uma infecção por C trachomatis é estimada em 4% a 8%, [9] [10] e o da artrite reativa após disenteria varia de 1.5% a cerca de 30%. [11] [12] Um estudo constatou que a artrite persistiu aos 2 anos em quase a metade (47%) dos pacientes afetados.

## Etiologia

As bactérias associadas à artrite reativa (ARE) são causas comuns de doenças venéreas e de disenterias infecciosas. Elas são organismos gram-negativos com um componente lipopolissacarídeo dentro de sua parede celular, e as bactérias e os componentes bacterianos foram identificados no tecido sinovial.[13] [14] [15] [16] [17] [18] [19] [20] [21] As espécies bacterianas mais comumente envolvidas são espécies de Chlamydia, Salmonella, Campylobacter, Shigella e Yersinia, embora a ARE tenha sido descrita após muitas outras infecções bacterianas.

Considera-se tradicionalmente que espécies de Chlamydia sejam a causa mais comum de ARE.[22] C trachomatis e C pneumoniae são gatilhos conhecidos. No entanto, a C trachomatis é um causador mais comum. Em um estudo, a C trachomatis foi encontrada em 50% dos pacientes com infecções urogenitais que desenvolveram ARE.[23] Um estudo observacional sugere que as clamídias também constituam um fator etiológico desencadeante comum da espondiloartrite indiferenciada.[24] Portanto, o verdadeiro impacto das clamídias como agentes etiológicos da artrite inflamatória pode ser pouco reconhecido.

O Campylobacter jejuni é, provavelmente, a causa mais comum de ARE após disenteria nos EUA.[25] A taxa de ataque da ARE induzida por Campylobacter varia entre os estudos, oscilando entre 1% e 7%. Não há evidência conclusiva de que o genótipo HLA-B27 aumente o risco de ARE depois de infecção por Campylobacter.[11] [26] [27]

A *Salmonella enteritidis* causa uma das infecções entéricas mais comuns nos EUA, e aproximadamente de 6% a 30% de todos os pacientes com infecções agudas por *Salmonella* desenvolvem subsequente ARe.[12] [28] Antígenos bacterianos de *Salmonella* foram encontrados no líquido sinovial de pacientes com ARe induzida por *Salmonella*. [19]

O ácido desoxirribonucleico (DNA) bacteriano de *Shigella* foi identificado no tecido sinovial de pacientes com ARe.[15] [17] Um estudo finlandês de 2005 mostrou um índice de infecção geral de 7%. [29]

Dados de 2 surtos de infecção por *Yersinia* em 1998 revelaram que 12% dos indivíduos infectados desenvolveram ARe, e um estudo mais recente com 37 adultos sugeriu que a taxa de ataque pode ser maior (22%). [30] [31] [32] Antígenos bacterianos de *Yersinia* foram identificados no tecido sinovial.[18] e um estudo sugere que essas bactérias sinoviais são metabolicamente ativas.[16]

## Fisiopatologia

Vários ácidos desoxirribonucleicos (DNAs) de bactérias desencadeadoras de infecção conhecidas foram identificados no tecido sinovial de pacientes com artrite reativa (ARe). Os ácidos nucleicos bacterianos foram identificados em indivíduos afetados utilizando técnicas de reação em cadeia da polimerase. Transcrições de ácido ribonucleico (RNA) ribossômico tanto da *Chlamydia trachomatis* quanto da *C pneumoniae* foram encontradas no tecido sinovial de pacientes com ARe pós-clamídia, provando que organismos viáveis estão nas articulações.[13] [14] [15] [33] Além disso, o DNA de enterobactérias foi identificado no tecido sinovial de pacientes com ARe pós-disenteria. Embora patógenos persistentes localizados na membrana sinovial tenham sido documentados na ARe pós-clamídia e pós-entérica, o verdadeiro significado disso permanece indefinido.[34] No entanto, dados de um modelo de camundongo com ARe demonstram que camundongos SKG suscetíveis desenvolvem sinovite periférica, sacroileíte, espondilite, entesite e erupção cutânea psoriasiforme 5 semanas após infecção vaginal por *C muridarum*. Essa infecção por clamídia desencadeou ARe relacionada ao TNF que era dependente de uma infecção viva. A gravidade da ARe correlacionou-se com carga bacteriana aliada a uma taxa de eliminação bacteriana reduzida.[35]

Produtos da degradação bacteriana são encontrados no tecido sinovial de pacientes com ARe pós-entérica; no entanto, existem clamídias localizadas na membrana sinovial em um estado persistente metabolicamente ativo. Embora essas clamídias sejam persistentes, elas existem em um estado anormal, o que explica por que esses organismos intracelulares não podem ser prontamente cultivados.[36] [37] [38] Organismos pós-entéricos persistentes viáveis não foram detectados no tecido sinovial de pacientes com ARe, com a possível exceção de organismos do gênero *Yersinia*. [16] Durante esse estado persistente, a expressão gênica está alterada. A expressão do gene da proteína de membrana externa (omp 1), utilizada na divisão celular, é diminuída em espécies de *Chlamydia* persistentes em comparação com bactérias em um estado produtivo. Achados adicionais de up-regulation da proteína de choque térmico (PCT) de 60 KDa na *C trachomatis* e na *C pneumoniae* são importantes para manter um estado persistente.[33] [36] [39] [40] Demonstrou-se também que pacientes com ARe têm atividade bactericida diminuída de seus monócitos quando expostos às espécies de *Chlamydia*. [41] As espécies de *Chlamydia* têm diversos métodos para evasão da resposta imune do hospedeiro.

Descobriu-se que o antígeno de histocompatibilidade classe I HLA-B27 desempenha um papel importante na fisiopatologia das espondiloartropatias. Sua prevalência na maioria das vezes variou de 30% a 50% em estudos epidemiológicos de ARe.[27] [29] [42] [43] [44] [45] [46] [47] O papel genético exato do HLA-B27 não é claro; contudo, sua presença não é exigida para diagnóstico. Têm sido descritos diversos possíveis

mecanismos patogênicos. Esses mecanismos incluem o mimetismo molecular, apresentando material bacteriano artritogênico para as células T e provocando uma resposta autoimune,[47] fazendo com que as bactérias modifiquem a autotolerância ao antígeno B27[48] [49] e com que a resposta do hospedeiro se modifique em relação à invasão dos micróbios no intestino,[50] e facilitação do estado persistente de espécies de Chlamydia.[51]





## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um estudante de 21 anos apresenta história de 4 semanas de joelho esquerdo dolorido, quente e edemaciado, lombalgia com dor bilateral nas nádegas e dor no calcanhar esquerdo. Ele nega trauma e afirma que os sintomas começaram agudamente. Ele nega febre ou qualquer outra artralgia significativa. Uma análise adicional dos sintomas indica que o paciente foi tratado para uma infecção por clamídia após ter desenvolvido disúria há aproximadamente 8 semanas (com administração de uma dose única de azitromicina). Ele admite relação sexual sem proteção com uma nova parceira 2 dias antes do início de sua disúria. Além de dor e edema, o paciente relata que desenvolveu rigidez matinal no joelho esquerdo e na região lombar com duração de mais de 1 hora. Ele continua a ter episódios de disúria. Os achados do exame físico são significativos para um derrame importante do joelho esquerdo com calor. A amplitude de movimento está levemente diminuída. Há dor na palpação do calcanhar esquerdo no local da inserção do tendão de Aquiles. Os achados laboratoriais são significativos para velocidade de hemossedimentação (VHS) de 35 mm/hora, e os níveis do hemograma completo e de ácido úrico estão dentro dos limites normais. O paciente é HLA-B27 positivo, fator reumatoide negativo e fator antinuclear (FAN) negativo. A análise do líquido sinovial é negativa para cristais, com uma celularidade nucleada total de 22,000 células/microlitro (65% de neutrófilos). Um swab uretral foi positivo por reação em cadeia da polimerase para *Chlamydia trachomatis* há 9 semanas na apresentação inicial de disúria. Não havia evidências de diplococos Gram-negativos na coloração de Gram.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Não existe exame específico para diagnóstico de artrite reativa (ARe). Em vez disso, um grupo de exames é usado para confirmar a suspeita em um paciente que apresente sintomas clínicos sugestivos de artrite inflamatória no período pós-infecções venéreas ou pós-disenteria.

### Reagentes de fase aguda e HLA-B27

Os reagentes da fase aguda, como velocidade de hemossedimentação (VHS) ou proteína C-reativa, muitas vezes estão elevados no estágio agudo, mas tendem a se normalizar caso a doença se torne crônica. Os testes para fator reumatoide, observados na artrite reumatoide, e para fator antinuclear (FAN), encontrado em muitas doenças autoimunes, geralmente são negativos. Embora a prevalência de HLA-B27 em estudos prévios tenha variado de 0% a 80%, a maioria dos estudos de ARe relata uma prevalência de HLA-B27 de 30% a 50%.<sup>[29] [42] [43] [44] [26] [27] [45] [46]</sup> O gene não é específico ou exigido para o diagnóstico da ARe, mas sua presença no contexto clínico adequado aumenta a precisão do diagnóstico.<sup>[53]</sup>

### Exames laboratoriais

A identificação de organismos causadores usuais que desencadeiam infecções é útil no estabelecimento de um diagnóstico. Coproculturas e culturas de material urogenital são muito úteis no momento da infecção provocadora; contudo, essas culturas geralmente são negativas após o início da artrite. Todavia, são de fácil realização e devem ser executadas no início da artrite.



Culturas de rotina e culturas para descartar gonorreia e outros processos infecciosos devem ser realizadas no líquido sinovial. A análise de cristais também deve ser realizada no líquido sinovial para descartar gota ou outros tipos de artrite induzida por cristais.

A análise por reação em cadeia da polimerase de componentes bacterianos no tecido ou no líquido sinovial é útil para confirmar um diagnóstico, mas não é prática. A análise por reação em cadeia da polimerase também deve ser realizada na urina no início da artrite; contudo, ela também muitas vezes é negativa nesse estágio.

Testes de amplificação de ácido nucleico são indicados em homens ou mulheres assintomáticos com suspeita de artrite reativa sexualmente adquirida.[54]

É possível verificar as sorologias dos agentes bacterianos causadores conhecidos, mas ainda é difícil provar a causalidade; portanto, geralmente não se recomenda pedir esses testes.[55]

## Radiografia

Radiografias devem ser realizadas no esqueleto axial de todo paciente com suspeita de ARe crônica. As radiografias das articulações periféricas podem mostrar algumas características da ARe, embora sejam menos específicas para a ARe.

Não há achados radiográficos específicos no início da doença, exceto por edema dos tecidos moles. Na forma crônica da doença, estenose do espaço articular e erosões podem ser encontradas nas pequenas articulações das mãos e dos pés. Radiografias simples do esqueleto axial mostram sacroileíte assimétrica em um terço dos pacientes com ARe crônica.[56] [57] A entesite pode ser observada na ARe crônica como formação óssea periosteal esponjosa nos locais de inserções de tendões e ligamentos. Calcificações na área do tendão de Aquiles e esporões exuberantes no calcâneo são comumente observados. Sindesmófitos não marginais podem ser encontrados na região lombar e torácica da coluna vertebral como resultado de entesite crônica dos ligamentos paraespinais.

## RNM

A RNM pode ser mais sensível na detecção precoce da sacroileíte, mas nenhum estudo controlado foi realizado. A análise da RNM das articulações sacroilíacas pode ser especialmente útil em qualquer paciente com suspeita de ARe com lombalgia ou dor nas nádegas. A RNM pode revelar não apenas alterações erosivas ou anquilose das articulações sacroilíacas, mas também alterações na medula óssea em torno das articulações sacroilíacas indicativas de sacroileíte ativa.

## Fatores de risco

### Fortes

#### sexo masculino

- A artrite reativa (ARe) induzida por espécies de *Chlamydia* tem uma proporção de incidência entre homens e mulheres de 9:1. A proporção homem-mulher de incidência de ARe pós-disenteria é de aproximadamente 1:1.[52]

### genótipo HLA-B27

- A prevalência de HLA-B27 na maioria das vezes variou de 30% a 50% em estudos epidemiológicos de pacientes com ARe.[29] [42] [43] [44] [27] [45] [46] [47] No entanto, o papel genético exato do HLA-B27 não é claro.

### infecção gastrointestinal ou por clamídias anterior

- A ARe ocorre após exposição a certas infecções gastrointestinais e geniturinárias, sobretudo por espécies de Chlamydia, Campylobacter jejuni, Salmonella enteritidis, Shigella e Yersinia.

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco incluem sexo masculino, genótipo HLA-B27 e infecção gastrointestinal ou por clamídias prévia.

#### artrite periférica (comum)

- Os sintomas clínicos geralmente começam de 1 a 4 semanas após o início da infecção. A latência no desenvolvimento de artrite associada a infecções pós-clamídia pode ser maior que a associada a infecções após disenteria.[58]
- A artrite é mais comumente uma oligoartrite assimétrica. Contudo, a artrite poliarticular e monoarticular pode ocorrer.
- Geralmente, há uma predileção pelas grandes articulações nos membros inferiores. A inflamação muitas vezes causa articulações doloridas, edemaciadas, quentes, vermelhas e rígidas, especialmente pela manhã. O inchaço de todo o dedo (ou de pododáctilos), chamado de dactilite, é um achado específico dentro das espondiloartropatias decorrentes de tenossinovite flexora. Geralmente, os pacientes têm artrite reativa (ARE) crônica quando os sintomas articulares estão presentes há mais de 6 meses.

#### artrite axial (comum)

- A inflamação na coluna vertebral, especialmente nas articulações sacroilíacas e na região lombossacral da coluna, é um achado comum. Os sintomas manifestam-se como lombalgia inespecífica e/ou dor e rigidez nas nádegas, especialmente durante períodos de inatividade. Os sintomas geralmente são aliviados por exercícios, o que distingue a artrite inflamatória da coluna de causas mecânicas de dorsalgia. Ocorre comprometimento da coluna torácica e cervical na presença da ARE crônica.

### Outros fatores de diagnóstico

#### sintomas constitucionais (comum)

- Febre, fadiga e perda de peso são comuns.

#### entesite (comum)

- É a inflamação em locais onde os tendões se inserem nos ossos. Os locais comuns incluem o tendão de Aquiles e a fásia plantar no calcâneo, que se manifestam como dor no calcanhar.

**comprometimento da membrana mucosa (incomum)**

- Os pacientes podem desenvolver úlceras orais indolores superficiais junto com uretrite e disúria estéril. A inflamação da bexiga e da próstata pode causar cistite e prostatite.

[Fig-1]

**erupção cutânea (incomum)**

- A ceratoderma blenorrágica é um distúrbio da pele caracterizado por pele hiperkeratótica em cerca de 12% dos pacientes. Ele aparece como uma lesão vesicular que adquire forma de placa ou pustulosa e é microscopicamente indistinguível da psoríase pustular. Essas lesões ocorrem com mais frequência nas regiões plantar ou palmar, mas foram descritas em outras partes.

[Fig-2]

**balanite circinada (incomum)**

- Úlceras indolores e lesões tipo placa no corpo ou na glândula do pênis.

[Fig-3]

**manifestações oculares (incomum)**

- A inflamação ocular na forma de conjuntivite pode causar vermelhidão, lacrimejamento e uma secreção purulenta estéril durante o período agudo. A uveíte anterior (irite), associada à positividade do HLA-B27, provoca sintomas de dor, vermelhidão e fotofobia. Muitas vezes a irite se torna crônica.

**manifestações cardíacas (incomum)**

- A inflamação da aorta pode levar à aortite, que pode causar regurgitação aórtica, desencadeando uma insuficiência cardíaca. Ocorrem arritmias secundárias à cicatrização do sistema condutor por inflamação crônica.

## Exames diagnósticos

**Primeiros exames a serem solicitados**

Exame	Resultado
<b>Velocidade de hemossedimentação (VHS)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Há uma elevação inespecífica da VHS, especialmente no estágio agudo. A sensibilidade e a especificidade deste teste são baixas.</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>proteína C-reativa</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Há uma elevação inespecífica da proteína C-reativa, especialmente no estágio agudo. A sensibilidade e a especificidade deste teste são baixas.</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>fator antinuclear (FAN)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Para descartar outras formas de artrite ou outras doenças que causam sintomas similares.</li> </ul>	<b>negativo</b>
<b>fator reumatoide</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Para descartar outras formas de artrite ou outras doenças que causam sintomas similares.</li> </ul>	<b>negativo</b>

Exame	Resultado
<b>coproculturas e culturas de material urogenital</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Coproculturas e culturas de material urogenital são muito úteis no momento da infecção provocadora; contudo, essas culturas geralmente são negativas após o início da artrite.</li> </ul>	<b>negativas a menos que os pacientes sejam testados muito cedo após o início da infecção</b>
<b>radiografias simples</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Geralmente, há evidência de sacroileíte assimétrica. Também há evidências de entesite, especialmente do tendão de Aquiles. No entanto, esses achados não tendem a aparecer no estágio agudo e são mais comumente observados na artrite reativa (ARe) crônica. A sensibilidade e a especificidade dos exames de imagem são baixas.</li> </ul>	<b>sacroileíte ou entesopatia</b>
<b>artrocentese com análise do líquido sinovial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Para descartar a artrite induzida por cristais, como a gota. Este mesmo teste também poderia ser considerado como um teste subsequente em surtos futuros.</li> </ul>	<b>negativo</b>

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>HLA (antígeno leucocitário) B27</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Este teste pode estabelecer a presença ou a ausência do HLA-B27. A sensibilidade e a especificidade deste teste são baixas.</li> </ul>	<b>positivos ou negativos</b>
<b>testes de amplificação nucleica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indicados para homens ou mulheres assintomáticos com suspeita de artrite reativa sexualmente adquirida.<sup>[54]</sup></li> </ul>	<b>pode ser positivo para <i>Chlamydia trachomatis</i> ou <i>Neisseria gonorrhoeae</i></b>
<b>RNM</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Geralmente, há evidência de sacroileíte assimétrica. Também há evidências de entesite, especialmente do tendão de Aquiles. No entanto, esses achados não tendem a aparecer no estágio agudo e são mais comumente observadas na ARe crônica. A sensibilidade e a especificidade dos exames de imagem são baixas.</li> </ul>	<b>sacroileíte ou entesopatia</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Espondilite anquilosante (EA)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Envolvimento vertebral similar à artrite reativa (ARe), mas de uma forma mais simétrica, especialmente nas articulações sacroilíacas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiografias axiais revelam sindesmófitos (ossificação dos ligamentos da coluna vertebral que formam pontes ósseas entre as vértebras) que tendem a ser marginais em vez de não marginais. Evidência de coluna em "bambu" é indicativa de EA. A EA tem um envolvimento articular periférico menos proeminente que a ARe.</li> </ul>
<b>Artrite psoriática</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As 2 doenças podem ser difíceis de distinguir, especialmente em pacientes com artrite psoriática que não têm psoríase e em ambos os grupos de pacientes com envolvimento da pele. As lesões cutâneas podem parecer semelhantes a olho nu e são histologicamente idênticas às da ARe. Na artrite psoriática, as articulações interfalângianas distais (IFD) são mais comumente afetadas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiografias das mãos revelam erosão de uma extremidade da articulação IFD com expansão da base do metacarpo adjacente; reabsorção das falanges terminais.</li> </ul>
<b>Artrite reumatoide (AR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uma poliartrite simétrica que comumente afeta as pequenas articulações das mãos e dos pés. A AR não afeta a coluna lombar nem as articulações sacroilíacas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O fator reumatoide e os anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) podem ser positivos na AR. Radiografias das mãos revelam alterações erosivas típicas.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Febre reumática</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A febre reumática está associada ao sistema respiratório superior antes do início da artrite. Febres são comuns em ambas as entidades. A febre reumática começa como uma artrite migratória aguda que envolve os membros superiores e inferiores. Não há envolvimento da coluna vertebral, incluindo as articulações sacroilíacas. A ARe pós-estreptocócica é uma artrite aguda associada à infecção por estreptococos antecedente em pacientes que não atendem aos critérios de Jones para febre reumática aguda. A ARe pós-estreptocócica provavelmente tem predominância nos membros inferiores e, portanto, deve ser incluída no diagnóstico diferencial de pacientes com artrite nos membros inferiores. Não está claro se essa é uma doença separada ou uma forma frusta de febre reumática.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os anticorpos antiestreptolisina O, os anticorpos anti-DNase B e a cultura faríngea e/ou o teste rápido de antígeno para estreptococo do grupo A podem ser positivos.</li> </ul>
<b>Doença de Still de início tardio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tanto os pacientes com a doença de Still como aqueles com ARe podem apresentar febre. No entanto, na doença de Still a febre é cotidiana e apresenta 2 picos por dia. Uma erupção cutânea característica passageira e de cor salmão ocorre ao mesmo tempo que as febres na doença de Still.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode-se observar leucocitose e trombocitose na contagem do hemograma completo, lactato desidrogenase (LDH) elevada, testes da função hepática anormais e ferritina sérica elevada. Radiografias das mãos podem mostrar estenose do espaço articular intercarpal e carpometacarpal sem erosões.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Doença gonocócica disseminada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A artrite da doença gonocócica ocorre como uma poliartrite migratória aguda com tenossinovite, muitas vezes envolvendo as mãos. Outra característica da infecção gonocócica inclui pequenas lesões maculopapulares, pustulosas ou vesiculares indolores em uma base eritematosa envolvendo os membros.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cultura de material geniturinário para <i>Neisseria gonorrhoeae</i>.</li> </ul>
<b>Artrite associada à doença inflamatória intestinal (DII)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A presença de DII documentada distingue a artrite associada à DII da ARe.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não há exames de diferenciação. No entanto, pacientes com artrite DII tendem a ter sacroileíte bilateral e simétrica, ao passo que pacientes com ARe tendem a ter envolvimento assimétrico das articulações sacroilíacas em radiografias simples. Além disso, os pacientes com artrite DII podem apresentar sindesmófitos marginais em radiografias simples, e os pacientes com ARe normalmente apresentam sindesmófitos não marginais.</li> </ul>
<b>Gota</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os pacientes têm mais envolvimento da articulação IFD na gota. Os pacientes também podem ter tofos de ácido úrico, por exemplo, na pina da orelha.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cristais no líquido sinovial das articulações afetadas.</li> </ul>
<b>Artrite séptica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Afeta uma única articulação na maioria dos casos. A articulação afetada muitas vezes está edemaciada, eritematosa e quente, e os pacientes podem ter febre.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cultura do organismo a partir do líquido sinovial de uma articulação afetada. Muitas vezes, a celularidade do líquido sinovial excede 50,000 por mm<sup>3</sup>, com mais de 75% de leucócitos polimorfonucleares. Também pode haver hemoculturas positivas.</li> </ul>



Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Artrite pós-viral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As artralgias são precedidas por uma doença semelhante à gripe (influenza) na infecção por parvovírus. É típica a distribuição do tipo reumatoide (poliartrite simétrica das pequenas articulações) de artralgias. Ocasionalmente, os pacientes podem apresentar um exantema maculopapular.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Na infecção por parvovírus B19, pode-se observar sorologia positiva e imunoglobulina M (IgM) positiva nas primeiras 6 semanas de exposição é diagnóstica.</li> </ul>
<b>Artrite de Lyme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A doença de Lyme produz uma erupção cutânea característica chamada eritema migratório no local da picada de carrapato. Os sintomas constitucionais inespecíficos como cefaleia, febre e fadiga são comuns na doença de Lyme. A artrite pode ser migratória e muitas vezes afeta apenas 1 articulação por vez, principalmente as grandes articulações, como os joelhos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Título de Lyme positivo com Western blot.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Critérios do European Spondyloarthritis Study Group (ESSG)

Não há critérios de diagnóstico para artrite reativa (ARe). A ARe é um dos tipos de artrite conhecidos como espondiloartropatias. Dois esquemas de classificação foram propostos para auxiliar o diagnóstico de espondiloartropatias. Desenvolvido em 1990, o primeiro esquema, conhecido por critérios Bernard Amor, foi baseado em estudos de caso-controle da família das espondiloartropatias.[59] O esquema mais recente, o ESSG, foi publicado em 1991.[60] Após a realização do diagnóstico de espondiloartropatia, a história clínica adicional e os sintomas permitem a identificação da espondiloartropatia específica, incluindo a ARe.

O ESSG utiliza 2 parâmetros iniciais de rastreamento para avaliação adicional de uma espondiloartropatia:

1. Dor inflamatória na coluna, definida como dor na coluna com ao menos 4 dos seguintes fatores:
  - Início antes dos 45 anos de idade
  - Início insidioso
  - Melhora com exercícios
  - Associação com rigidez matinal
  - Ao menos 3 meses de duração.
2. Sinovite assimétrica ou que afeta predominantemente os membros inferiores, e 1 ou mais dos seguintes fatores:

- História familiar, que é descrita por parente de primeiro ou segundo grau portador de: espondilose anquilosante, psoríase, uveíte aguda, ARe ou doença inflamatória intestinal
- Psoríase atual ou anterior, diagnosticada por um médico
- Doença inflamatória intestinal (doença de Crohn ou colite ulcerativa) atual ou anterior, diagnosticada por um médico e confirmada por exames de radiografia e endoscopia
- Dor alternada nas nádegas
- Entesopatia, definida como dor ou sensibilidade espontânea, atual ou anterior, durante exames físicos do local de inserção do tendão de Aquiles ou da fáscia plantar
- Diarreia aguda que ocorreu 1 mês antes da artrite
- Uretrite ou cervicite não gonocócica com ocorrência no período de 1 mês antes da artrite
- Evidência radiográfica de sacroileíte.

## Abordagem passo a passo do tratamento

Como com muitas das síndromes inflamatórias de artrite, o objetivo do tratamento é o alívio sintomático e a prevenção ou interrupção de danos articulares adicionais. Os agentes típicos incluem anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), corticosteroides e medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (MARMDs).

### anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

Os AINEs são muitas vezes usados como terapia de primeira linha. Nenhum AINE específico mostrou ser superior a outro.[61] Os AINEs parecem ter eficácia moderada para o tratamento de sintomas clínicos de artralguas axiais e periféricas. Contudo, nenhum estudo clínico prospectivo analisou sua eficácia na artrite reativa (ARe). Todavia, a vasta experiência clínica sugere que são eficazes. São utilizados no início da evolução da doença para melhorar o status funcional. O parecer de especialistas sugere como tentativa inicial a administração de indometacina ou de naproxeno. O uso de AINEs é limitado por sua toxicidade renal e hepática juntamente com complicações com hemorragia digestiva.

### Corticosteroides

Diferentemente dos AINEs, os corticosteroides têm efeito limitado sobre sintomas axiais e mais efeitos sobre as articulações periféricas na ARe.[5] Os corticosteroides podem ser usados se os pacientes não forem responsivos aos AINEs ou durante um surto agudo. Injeções intra-articulares nas formas monoarticular e oligoarticular podem proporcionar alívio em curto prazo, mas corticosteroides sistêmicos podem ser necessários se muitas articulações estiverem afetadas. Os corticosteroides sistêmicos podem ser úteis no tratamento de manifestações oculares, como na irite. Os corticosteroides tópicos podem ser usados para tratar envolvimento cutâneo, como a balanite circinada e a ceratoderma blenorrágica.

[Fig-3]

[Fig-2]

### MARMDs

Os MARMDs são considerados agentes de segunda linha quando os AINEs falham ou quando são necessários tratamentos mais agressivos para evitar a destruição radiográfica das articulações. O único MARMD que foi formalmente avaliado em um ensaio prospectivo, duplo cego é a sulfassalazina.[62] Neste estudo, 2 g diários de sulfassalazina mostraram alguma melhora comparados com o placebo. O medicamento deve ser descontinuado se não for eficaz por um período de 3 a 4 meses.

### A - antibióticos

Não há dados para sugerir que antibióticos administrados em longo prazo tenham qualquer efeito terapêutico no tratamento de ARe pós-entérica. Em casos de ARe pós-clamídia, os dados relacionados a antibióticos administrados em longo prazo para tratamento são controversos. É importante lembrar que existe a ARe aguda e a ARe crônica. A maioria dos estudos foi realizada em pacientes com ARe aguda pós-clamídia. Como a doença muitas vezes entra em remissão espontânea, pode ser difícil provar que antibióticos em longo prazo possam ser benéficos durante o período agudo. Um estudo não encontrou nenhum benefício apreciável da combinação de ofloxacina e roxitromicina em pacientes com ARe aguda pós-disenteria ou pós-infecção geniturinária, em comparação com o placebo.[63] A maioria dos dados sugere que essa opção de tratamento não funciona, exceto por um estudo, que sugere o contrário.[64] Para a ARe crônica pós-clamídia, um estudo usando uma abordagem antimicrobiana combinada em

longo prazo apresentou resultados positivos.[65] Uma metanálise produziu resultados heterogêneos que sugerem que os potenciais benefícios dos antibióticos na ARe permanecem incertos.[66]

## Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

Agudo ( resumo )	
alívio sintomático	
1a	anti-inflamatório não esteroide (AINE)
2a	corticosteroides

  

Em curso ( resumo )	
artrite reativa persistente ou crônica	
1a	medicamento antirreumático modificador da doença

# Opções de tratamento

## Agudo

### alívio sintomático

#### 1a anti-inflamatório não esteroidal (AINE)

##### Opções primárias

» **indometacina**: 25 mg por via oral duas a três vezes ao dia quando necessário

##### OU

» **naproxeno**: 250-500 mg por via oral duas vezes ao dia quando necessário, máximo de 1250 mg/dia

##### OU

» **ibuprofeno**: 300-400 mg por via oral três a quatro vezes ao dia quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

##### OU

» **diclofenaco potássico**: 50 mg por via oral (liberação imediata) duas ou três vezes ao dia quando necessário

##### OU

» **diclofenaco sódico**: 100 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia quando necessário

» Nenhum AINE específico mostrou ser superior a outro na artrite reativa (ARe).

» O parecer de especialistas sugere a tentativa de indometacina e naproxeno como agentes de primeira linha, embora muitos outros estejam disponíveis e possam ser igualmente eficazes.

#### 2a corticosteroides

##### Opções primárias

» **prednisolona**: 0.5 a 1 mg/kg/dia por via oral, diminuir a dose gradualmente assim que possível

##### Opções secundárias

» **metilprednisolona**: consulte um especialista para obter orientação adicional sobre a dose intra-articular

## Agudo

- » Usar somente em pacientes com doença grave ou poliarticular ou em pacientes com doença ocular grave que não estejam controlados por AINEs.
- » Injeções intra-articulares podem proporcionar alívio das formas monoarticular e oligoarticular em curto prazo.
- » Os corticosteroides tópicos podem ser usados para tratar envolvimento cutâneo, como a balanite circinada e a ceratoderma blenorrágica. [Fig-3]

## Em curso

### artrite reativa persistente ou crônica

#### 1a medicamento antirreumático modificador da doença

##### Opções primárias

» **sulfassalazina**: 500 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 500 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 2 g/dia administrados em 2-3 doses fracionadas

» O único medicamento antirreumático modificador de doença (MARMD) que foi formalmente avaliado em um ensaio prospectivo, duplo cego e controlado é a sulfassalazina.[62]

» Outros MARMDs, como o metotrexato, podem ser igualmente eficazes.

## Novidades

### Inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa)

Foram aprovados e mostram grande benefício no tratamento da espondilite anquilosante e da artrite psoriática, mas não existem ensaios duplo cegos controlados por placebo para avaliar a eficácia na artrite reativa (ARe). Um pequeno estudo retrospectivo aberto e relatos de caso sugeriram benefícios clínicos com eles no tratamento da ARe.[67] [68] [69] [70] elevações brandas do TNF foram identificadas no soro de paciente de ARe comparados aos controles,[71] indicando que o inibidor de TNF-alfa pode ser útil, mas acredita-se que a ARe seja uma doença mais induzida por linfócitos T auxiliares do tipo 2.[72] [73] [74] Uma maior duração da doença foi observada em pacientes com ARe com menor secreção de TNF-alfa.[75] Além disso, dados in vitro sugerem que níveis persistentes de espécies de Chlamydia são inversamente proporcionais aos níveis de TNF-alfa.[76] [77] [78] Os inibidores de TNF-alfa devem ser usados com cuidado em casos de ARe de difícil controle. No entanto, permanece a possibilidade de que o uso de antagonistas do TNF-alfa na ARe possa reativar o fator desencadeante infeccioso, especialmente em casos de ARe induzidos por espécies de Chlamydia.[54] Portanto, o lugar dessa terapia nesses pacientes ainda não está estabelecido.

### A - antibióticos

O papel exato dos antibióticos na ARe ainda está sob investigação. Um estudo de 3 meses com uso de limeciclina na ARe detectou uma melhora estatisticamente significativa comparada ao placebo na ARe pós-venérea, mas não na pós-entérica.[64] Um estudo semelhante com uso de ciprofloxacino não demonstrou diferença significativa comparado ao placebo para todas as formas de ARe; no entanto, foi observada alguma melhora no subgrupo infectado com C trachomatis.[79] Outros estudos não demonstraram benefícios com antibióticos.[80] Dados in vitro demonstraram que a monoterapia crônica com diversos antibióticos (como monoterápicos) pode promover a persistência intracelular de clamídias.[81] [82] [83] [84] No entanto, antibióticos combinados poderiam representar um meio eficaz de erradicar espécies de Chlamydia persistentes, curando assim a doença. Um estudo in vitro avaliou a combinação de rifampicina e azitromicina, demonstrando erradicação bem-sucedida de clamídias persistentes.[82] Um estudo in vivo demonstrou benefício significativo da combinação de rifampicina e doxiciclina como tratamento para espondiloartropatia supostamente induzida por clamídias.[45] Em conjunto, os dados existentes não sugerem potenciais benefícios advindos da antibioticoterapia para a ARe pós-entérica, mas possivelmente um papel na ARe induzida por espécies de Chlamydia. Isso corrobora a observação de espécies de Chlamydia viáveis no tecido sinovial na ARe pós-clamídia e a presença de organismos pós-entéricos não viáveis no tecido sinovial em pacientes pós-entéricos. São necessários mais estudos para definir o papel exato dos antibióticos na ARe. Um ensaio comparativo, realizado durante 9 meses, utilizando doxiciclina e a combinação de doxiciclina e rifampicina demonstrou que a combinação era significativamente melhor que a monoterapia.[45] Ciclos de tratamento mais longos (4 meses) de doxiciclina como monoterapia não demonstraram ser superiores ao tratamento em curto prazo (10 dias) em pacientes com ARe induzida por espécies de Chlamydia.[80] Um ensaio prospectivo, duplo-cego e controlado por placebo comparou ciclos de 6 meses de azitromicina e rifampicina ou doxiciclina e rifampicina com placebo em pacientes com ARe induzida por espécies de Chlamydia. O estudo demonstrou que ambas as combinações de antibióticos eram superiores em termos de eficácia comparadas ao placebo e que pacientes randomizados para essa terapêutica antimicrobiana combinada eram estatisticamente mais propensos a eliminar sua infecção persistente por clamídia.[65] Um estudo com modelo animal demonstrou que os dendrímeros funcionalizados com folatos poderiam ser usados para controlar tecidos infectados por Chlamydia na ARe.[85] No modelo de camundongo com ARe, a artrite inflamatória pós-clamídia demonstrou resposta clínica a terapia antifator de necrose tumoral (anti-TNF), e combinação de antibióticos administrados 1 dia pós-inoculação para prevenir a doença.[35] Isso proporciona grande esperança ao futuro tratamento desse tipo específico de ARe.



## Recomendações

### Monitoramento

O parecer de especialistas recomenda acompanhamento rigoroso de pacientes diagnosticados com artrite reativa. Normalmente, as consultas de retorno devem ser marcadas mensalmente para os primeiros 3 a 6 meses. O tratamento clínico então é ajustado de acordo com a resposta do paciente. Os pacientes devem ser acompanhados por um reumatologista e também por um oftalmologista e um dermatologista, se for apropriado.

### Instruções ao paciente

Recomenda-se repousar e evitar o uso das articulações afetadas nos estágios iniciais da doença. Uma vez que os sintomas comecem a melhorar, é importante implementar a fisioterapia e exercícios físicos para aumentar a força e melhorar a amplitude de movimento das articulações afetadas.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>osteoartrite secundária</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>A artrite inflamatória pode causar destruição da cartilagem e erosões ósseas com osteoartrite secundária resultante. A artrite crônica pode desenvolver-se em aproximadamente 50% dos pacientes com artrite reativa (ARe).<sup>[45] [84] [86] [87] [88] [89]</sup></p> <p>Se os pacientes desenvolverem uma ARe crônica (&gt;6 meses de duração), administra-se imunossuppressores na tentativa de desacelerar ou interromper a destruição articular.</p>		
<b>irite/uveíte</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Os pacientes podem apresentar visão turva e dolorida com fotofobia e vermelhidão nos olhos.</p> <p>Essa complicação é tratada com corticosteroides oftálmicos. Ocasionalmente, corticosteroides orais ou imunossuppressores são usados.</p>		
<b>ceratoderma blenorrágica</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Lesões pustulares ou tipo placas, caracteristicamente nas regiões plantar ou palmar. <sup>[Fig-2]</sup></p> <p>Usa-se para tratamento preparações de corticosteroides tópicos.</p>		

## Prognóstico

Pode-se esperar que os sintomas remitam nos primeiros 6 meses em aproximadamente 50% dos pacientes.<sup>[45] [84]</sup> No entanto, 30% a 50% dos pacientes desenvolverão artrite reativa crônica.<sup>[86] [87] [88] [89]</sup>

# Diretrizes de tratamento

## Europa

### United Kingdom national guideline on the management of sexually acquired reactive arthritis

**Publicado por:** British Association for Sexual Health and HIV

**Última publicação em:**  
2008

## Artigos principais

- Parker CT, Thomas D. Reiter's syndrome and reactive arthritis. J Am Osteopath Assoc. 2000;100:101-104.
- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum. 1991;34:1218-1227.
- Toivanen A. Managing reactive arthritis. Rheumatology (Oxford). 2000;39:117-119.
- Carter JD, Espinoza LR, Inman RD, et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. Arthritis Rheum. 2010;62:1298-1307.
- Colmegna I, Espinoza LR. Recent advances in reactive arthritis. Curr Rheumatol Rep. 2005;7:201-207.

## Referências

1. Parker CT, Thomas D. Reiter's syndrome and reactive arthritis. J Am Osteopath Assoc. 2000;100:101-104.
2. Lu DW, Katz KA. Declining use of the eponym "Reiter's syndrome" in the medical literature, 1998-2003. J Am Acad Dermatol. 2005;53:720-723.
3. Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, et al. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations of reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3-6, 1999. J Rheumatol. 2000;27:2185-2192.
4. Michet CJ, Machado EB, Ballard DJ, et al. Epidemiology of Reiter's syndrome in Rochester, Minnesota: 1950-1980. Arthritis Rheum. 1988;31:428-431.
5. Flores D, Marquez J, Garza M, et al. Reactive arthritis: newer developments. Rheum Dis Clin North Am. 2003;29:37-59.
6. Rudwaleit M, Richter S, Braun J, et al. Low incidence of reactive arthritis in children following a salmonella outbreak. Ann Rheum Dis. 2001;60:1055-1057.
7. Kvien TK, Glennas A, Melby G, et al. Reactive arthritis: incidence, triggering agents and clinical presentation. J Rheumatol. 1994;21:115-122.
8. Toivanen A, Toivanen P. Reactive arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2004;18:689-703.
9. Rich E, Hook EW 3rd, Alarcon GS, et al. Reactive arthritis in patients attending an urban sexually transmitted diseases clinic. Arthritis Rheum. 1996;39:1172-1177.

10. Carter JD, Rehman A, Guthrie JP, et al. Attack rate of Chlamydia-induced reactive arthritis and effect of the CCR5-Delta-32 mutation: a prospective analysis. *J Rheumatol*. 2013;40:1578-1582.
11. Eastmond CJ, Rennie JA, Reid TM. An outbreak of Campylobacter enteritis - a rheumatological followup survey. *J Rheumatol*. 1983;10:107-108.
12. Dworkin MS, Shoemaker PC, Goldoft MJ, et al. Reactive arthritis and Reiter's syndrome following an outbreak of gastroenteritis caused by Salmonella enteritidis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1010-1014.
13. Gerard HC, Branigan PJ, Schumacher HR Jr, et al. Synovial Chlamydia trachomatis in patients with reactive arthritis/Reiter's syndrome are viable but show aberrant gene expression. *J Rheumatol*. 1998;25:734-742.
14. Gerard HC, Schumacher HR, El-Gabalawy H, et al. Chlamydia pneumoniae present in the human synovium are viable and metabolically active. *Microb Pathog*. 2000;29:17-24.
15. Granfors K, Jalkanen S, Toivanen P, et al. Bacterial lipopolysaccharide in synovial fluid cells in Shigella triggered reactive arthritis. *J Rheumatol*. 1992;19:500.
16. Gaston JS, Cox C, Granfors K. Clinical and experimental evidence for persistent Yersinia infections in reactive arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2239-2242.
17. Braun J, Tuszewski M, Ehlers S, et al. Nested polymerase chain reaction strategy simultaneously targeting DNA sequences of multiple bacterial species in inflammatory joint diseases. II. Examination of sacroiliac and knee joint biopsies of patients with spondyloarthropathies and other arthritides. *J Rheumatol*. 1997;24:1101-1105.
18. Nikkari S, Merilahti-Palo R, Saario R, et al. Yersinia-triggered reactive arthritis. Use of polymerase chain reaction and immunocytochemical staining in the detection of bacterial components from synovial specimens. *Arthritis Rheum*. 1992;35:682-687.
19. Nikkari S, Rantakokko K, Ekman P, et al. Salmonella-triggered reactive arthritis: use of polymerase chain reaction, immunocytochemical staining, and gas chromatography-mass spectrometry in the detection of bacterial components from synovial fluid. *Arthritis Rheum*. 1999;42:84-89.
20. Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Thomas BJ, et al. Detection of Chlamydia trachomatis DNA in joints of reactive arthritis patients by polymerase chain reaction. *Lancet*. 1992;340:81-82.
21. Viitanen AM, Arstila TP, Lahesmaa R, et al. Application of the polymerase chain reaction and immunofluorescence techniques to the detection of bacteria in Yersinia-triggered reactive arthritis. *Arthritis Rheum*. 1991;34:89-96.
22. Barth WF, Segal K. Reactive arthritis (Reiter's syndrome). *Am Fam Physician*. 1999;60:499-503, 507.
23. Rahman MU, Hudson AP, Schumacher HR Jr. Chlamydia and Reiter's syndrome (reactive arthritis). *Rheum Dis Clin North Am*. 1992;18:67-79.
24. Carter JD, Gerard HC, Espinoza LR, et al. Chlamydiae as etiologic agents in chronic undifferentiated spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1311-1316. [Texto completo](#)

25. Altekruze SF, Stern NJ, Fields PI, et al. *Campylobacter jejuni* - an emerging foodborne pathogen. *Emerg Infect Dis*. 1999;5:28-35.
26. Hannu T, Mattila L, Rautelin H, et al. *Campylobacter*-triggered reactive arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:312-318.
27. Hannu T, Kauppi M, Tuomala M, et al. Reactive arthritis following an outbreak of *Campylobacter jejuni* infection. *J Rheumatol*. 2004;31:528-530.
28. Buxton JA, Fyfe M, Berger S, et al. Reactive arthritis and other sequelae following sporadic *Salmonella typhimurium* infection in British Columbia, Canada: a case control study. *J Rheumatol*. 2002;29:2154-2158.
29. Hannu T, Mattila L, Siitonen A, et al. Reactive arthritis attributable to *Shigella* infection: a clinical and epidemiological nationwide study. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:594-598. [Texto completo](#)
30. Hannu T, Mattila L, Nuorti JP, et al. Reactive arthritis after an outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis* serotype O:3 infection. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:866-869.
31. Press N, Fyfe M, Bowie W, et al. Clinical and microbiological follow-up of an outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis* serotype Ib. *Scand J Infect Dis*. 2001;33:523-526.
32. Vasala M, Hallanvuo S, Ruuska P, et al. High frequency of reactive arthritis in adults after *Yersinia pseudotuberculosis* O:1 outbreak caused by contaminated grated carrots. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1793-1796.
33. Gerard HC, Whittum-Hudson JA, Schumacher HR, et al. Differential expression of three *Chlamydia trachomatis* hsp60-encoding genes in active vs. persistent infections. *Microb Pathog*. 2004;36:35-39.
34. Gracey E, Inman RD. *Chlamydia*-induced ReA: immune imbalances and persistent pathogens. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;8:55-59.
35. Baillet AC, Rehaume L, Benham H, et al. High *Chlamydia* burden promotes TNF-dependent reactive arthritis in SKG mice. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1535-1547.
36. Zugel U, Kaufmann SH. Role of heat shock proteins in protection from and pathogenesis of infectious diseases. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12:19-39.
37. Gérard HC, Carter JD, Hudson AP. *Chlamydia trachomatis* is present and metabolically active during the remitting phase in synovial tissues from patients with chronic *chlamydia*-induced reactive arthritis. *Am J Med Sci*. 2013;346:22-25.
38. Morris D, Inman RD. Reactive arthritis: developments and challenges in diagnosis and treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14:390-394.
39. Airenne S, Surcel HM, Tuukkanen J, et al. *Chlamydia pneumoniae* inhibits apoptosis in human epithelial and monocyte cell lines. *Scand J Immunol*. 2002;55:390-398.

40. Dean D, Powers VC. Persistent Chlamydia trachomatis infections resist apoptotic stimuli. *Infect Immun*. 2001;69:2442-2447.
41. Chen YJ, Li RN, Lin CH, et al. The role of monocytes and SLC11A1 polymorphisms in the pathogenesis of Chlamydia-induced reactive arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42:146-149.
42. Inman RD, Johnston ME, Hodge M, et al. Postdysenteric reactive arthritis: a clinical and immunogenetic study following an outbreak of salmonellosis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:1377-1383.
43. Mattila L, Leirisalo-Repo M, Koskimies S, et al. Reactive arthritis following an outbreak of Salmonella infection in Finland. *Br J Rheumatol*. 1994;33:1136-1141.
44. Matilla L, Leirisalo-Repo M, Pelkonen P, et al. Reactive arthritis following an outbreak of Salmonella bovismorbificans infection. *J Infect*. 1998;36:289-295.
45. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Doxycycline versus doxycycline and rifampin in undifferentiated spondyloarthropathy with special reference to chlamydia-induced arthritis. A prospective, randomized 9-month comparison. *J Rheumatol*. 2004;31:1973-1980.
46. Kvien TK, Gaston JS, Bardin T, et al. Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double-blind, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1113-1119.
47. Dulphy N, Peyrat MA, Tieng V, et al. Common intra-articular T cell expansions in patients with reactive arthritis: identical beta-chain junctional sequences and cytotoxicity toward HLA-B27. *J Immunol*. 1999;162:3830-3839.
48. Popov I, Dela Cruz CS, Barber BH, et al. Breakdown of CTL tolerance to self HLA-B\*2705 induced by exposure to Chlamydia trachomatis. *J Immunol*. 2002;169:4033-4038.
49. Alvarez-Navarro C, Cragolini JJ, Dos Santos HG, et al. Novel HLA-B27-restricted epitopes from Chlamydia trachomatis generated upon endogenous processing of bacterial proteins suggest a role of molecular mimicry in reactive arthritis. *J Biol Chem*. 2013;288:25810-25825.
50. Saarinen M, Ekman P, Ikeda M, et al. Invasion of Salmonella into human intestinal epithelial cells is modulated by HLA-B27. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:651-657.
51. Kuipers JG, Bialowons A, Dollmann P, et al. The modulation of chlamydial replication by HLA-B27 depends on the cytoplasmic domain of HLA-B27. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:47-52.
52. Keat AC, Maini RN, Pegrum GD, et al. The clinical features and HLA associations of reactive arthritis associated with non-gonococcal urethritis. *Q J Med*. 1979;48:323-342.
53. Sieper J, Rudwaleit M, Braun J, et al. Diagnosing reactive arthritis: role of clinical setting in the value of serologic and microbiologic assays. *Arthritis Rheum*. 2002;46:319-327.
54. British Association for Sexual Health and HIV. United Kingdom national guideline on the management of sexually acquired reactive arthritis. January 2008. <http://www.bashh.org> (last accessed 21 March 2016). [Texto completo](#)



55. Tuuminen T, Lounamo K, Leirisalo-Repo M. A review of serological tests to assist diagnosis of reactive arthritis: critical appraisal on methodologies. *Front Immunol*. 2013;4:418. [Texto completo](#)
56. Martel W, Braunstein EM, Borlaza G, et al. Radiologic features of Reiter disease. *Radiology*. 1979;132:1-10.
57. Russell AS, Davis P, Percy JS, et al. The sacroiliitis of acute Reiter's syndrome. *J Rheumatol*. 1977;4:293-296.
58. Ozgul A, Dede I, Taskaynatan MA, et al. Clinical presentations of chlamydial and non-chlamydial reactive arthritis. *Rheumatol Int*. 2006;26:879-885.
59. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990;57:85-89.
60. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1218-1227.
61. Toivanen A. Managing reactive arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:117-119.
62. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1996;39:2021-2027.
63. Kuuliala A, Julkunen H, Paimela L, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of three-month treatment with the combination of ofloxacin and roxithromycin in recent-onset reactive arthritis. *Rheumatol Int*. 2013;33:2723-2729.
64. Lauhio A, Leirisalo-Repo M, Lahdevirta J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with special reference to Chlamydia arthritis. *Arthritis Rheum*. 1991;34:6-14.
65. Carter JD, Espinoza LR, Inman RD, et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1298-1307.
66. Barber CE, Kim J, Inman RD, et al. Antibiotics for treatment of reactive arthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Rheumatol*. 2013;40:916-928.
67. Flagg SD, Meador R, Hsia E, et al. Decreased pain and synovial inflammation after etanercept therapy in patients with reactive and undifferentiated arthritis: an open-label trial. *Arthritis Rheum*. 2005;53:613-617.
68. Oili KS, Niinisalo H, Korpilahde T, et al. Treatment of reactive arthritis with infliximab. *Scand J Rheumatol*. 2003;32:122-124.
69. Haibel H, Brandt J, Rudwaleit M, et al. Therapy of chronic enteral reactive arthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:ABO380.

70. Meyer A, Chatelus E, Wendling D, et al. Safety and efficacy of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy in ten patients with recent-onset refractory reactive arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:1274-1280. [Texto completo](#)
71. Rihl M, Gu J, Baeten D, et al. Alpha beta but not gamma delta T cell clones in synovial fluids of patients with reactive arthritis show active transcription of tumour necrosis factor alpha and interferon gamma. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1673-1676.
72. Braun J, Yin Z, Spiller I, et al. Low secretion of tumor necrosis factor alpha, but no other Th1 or Th2 cytokines, by peripheral blood mononuclear cells correlates with chronicity in reactive arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2039-2044.
73. Thiel A, Wu P, Lauster R, et al. Analysis of the antigen-specific T cell response in reactive arthritis by flow cytometry. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2834-2842.
74. Yin Z, Braun J, Neure L, et al. Crucial role of interleukin-10/interleukin-12 balance in the regulation of the type 2 T helper cytokine response in reactive arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1788-1797.
75. Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:348-369.
76. Ishihara T, Aga M, Hino K, et al. Inhibition of Chlamydia trachomatis growth by human interferon-alpha: mechanisms and synergistic effect with interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha. *Biomed Res.* 2005;26:179-185.
77. Perry LL, Feilzer K, Caldwell HD. Immunity to Chlamydia trachomatis is mediated by T helper 1 cells through IFN-gamma-dependent and -independent pathways. *J Immunol.* 1997;158:3344-3352.
78. Takano R, Yamaguchi H, Sugimoto S, et al. Cytokine response of lymphocytes persistent infected with Chlamydia pneumoniae. *Curr Microbiol.* 2005;50:160-166.
79. Sieper J, Fendler C, Laitko S, et al. No benefit of long-term ciprofloxacin in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis: a three-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1386-1396.
80. Putschky N, Pott HG, Kuipers JG, et al. Comparing 10-day and 4-month doxycycline courses for treatment of Chlamydia trachomatis-reactive arthritis: A prospective, double-blind trial. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1521-1524. [Texto completo](#)
81. Dreses-Werringloer U, Padubrin I, Jurgens-Saathoff B, et al. Persistence of Chlamydia trachomatis is induced by ciprofloxacin and ofloxacin in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:3288-3297.
82. Dreses-Werringloer U, Padubrin I, Zeidler H, et al. Effects of azithromycin and rifampin on Chlamydia trachomatis infection in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:3001-3008.
83. Morrissey I, Salman H, Bakker S, et al. Serial passage of Chlamydia spp. in sub-inhibitory fluoroquinolone concentrations. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49:757-761.
84. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med.* 2002;136:896-907.

85. Benchaala I, Mishra MK, Wykes SM, et al. Folate-functionalized dendrimers for targeting Chlamydia-infected tissues in a mouse model of reactive arthritis. *Int J Pharm.* 2014;466:258-265.
86. Colmegna I, Espinoza LR. Recent advances in reactive arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2005;7:201-207.
87. Leirisalo-Repo M, Helenius P, Hannu T, et al. Long-term prognosis of reactive salmonella arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1997;56:516-520.
88. Yli-Kerttula T, Terti R, Toivanen A. Ten-year follow up study of patients from a Yersinia pseudotuberculosis III outbreak. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13:333-337.
89. Rihl M, Klos A, Kohler L, et al. Infection and musculoskeletal conditions: reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:1119-1137.

## Imagens



*Figura 1: Úlceras mucosas em um paciente com artrite reativa.*

*Imagem fornecida pela CDC Public Health Image Library*



*Figura 2: Ceratoderma blenorrágica em um paciente com artrite reativa.*

*Imagem fornecida pela CDC Public Health Image Library*





*Figura 3: Balanite em um paciente com artrite reativa.*

*Imagem fornecida pela CDC Public Health Image Library*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**



O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**John D. Carter, MD**

Professor of Medicine

Division of Rheumatology, Chief, University of South Florida College of Medicine, Tampa, FL

DIVULGAÇÕES: JDC is a co-author of several references cited in this monograph.

### // Reconhecimentos:

Dr John D. Carter would like to gratefully acknowledge Dr Jason P. Guthrie, a previous contributor to this monograph. JPG declares that he has no competing interests.

### // Colegas revisores:

---

**J.S.H. Gaston, MA, PhD, BM, BCh, FRCP, FMedSci**

Professor of Rheumatology

University of Cambridge, Cambridge, UK

DIVULGAÇÕES: JSHG declares that he has no competing interests.

---

**Luis R. Espinoza, MD**

Professor and Chief

Section of Rheumatology, Department of Internal Medicine, LSU Health Sciences Center, New Orleans, LA

DIVULGAÇÕES: LRE is a co-author of several references cited in this monograph.