



## CADERNOS BRASILEIROS DE MEDICINA

JAN A DEZ - 2021 - VOL. XXXIV - N<sup>os</sup> 1-4

Editorial - Humanidades e Medicina. Esperança

*Mario Barreto Corrêa Lima* ..... 06

1. Análise dos Fatores Associados a Pior Prognóstico da Infecção por SARS-Cov-2 em Pacientes Reumatológicos

**Analysis of factors associated with worse prognosis of SARS-Cov-2 infection in rheumatologic patients**

*Yuri Quintans Araujo, Tiago de Sousa Viana, Anne Karoline Araújo Rocha, Camila Fernandes* ..... 08

2. Atualização Bibliográfica em Hidroxicloroquina

**Bibliographic Update in Hydroxychloroquine**

*Fernanda Neres Ribeiro de Lima, João Luiz Pereira Vaz, Angelo Accetta Vieira, Karina Figueiredo, Sávio Otto Schneider Motta, Felipe Cesar Freire, Maria Cecília da Fonseca Salgado* ..... 19

3. Doença Indiferenciada do Tecido Conjuntivo, Doença Mista do Tecido Conjuntivo e Síndromes de Sobreposição

**Undifferentiated Connective Tissue Disease, Mixed Connective Tissue Disease and Overlap Syndromes**

*Anna Beatriz de Sant'Anna Nery Andrade Magalhães, João Luiz Pereira Vaz, Leonardo Guedes Costa, Gabriel Ferreira Diaz Abreu, Maria Eduarda de Barros Pardelhas, Felipe Cesar Freire, Maria Cecília da Fonseca Salgado* ... 26

4. Índices de Atividade de Doença em Artrite Reumatóide

**Disease Activity Index in Rheumatoid Arthritis**

*Bruna Pelielo Amorim de Mattos, João Luiz Pereira Vaz, Eduarda Vieira Rodrigues, Luíza Preza Rodrigues, Felipe Cesar Freire, Maria Cecília da Fonseca Salgado* ..... 34

5. Segurança na Abreviação do Jejum Préoperatório em Pacientes Submetidos a Colectomia Videolaparoscópica

**Safety in the abbreviation of preoperative fasting in patients undergoing videolaparoscopic cholecystectomy**

*Pedro Henrique Stussi Cunha, Aline de Quadros Teixeira, Thiago Scharth Montenegro, Camila Rodrigues de Almeida, Regis Santana Cunha de Oliveira, Sandoval Lage Sobrinho, Alfredo Jorge Vasconcelos Duarte, Maria Ribeiro Ribeiro Santos Morard, Stênio Karlos Alvim Fiorelli, Agostinho Manuel da Silva Ascensão, Rossano Kepler Alvim Fiorelli* ... 39

6. Síndrome de Felty: Uma Atualização Bibliográfica

**Felty's syndrome: a bibliographic update**

*Claudio Garcia Pereira Resende, João Luiz Pereira Vaz, Sarah Regina Pereira de Matos, Carlos Vinicius Mello Nogueira Cerqueira, Felipe Cesar Freire, Maria Cecília da Fonseca Salgado* ..... 44

7. Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo Catastrófica

**Catastrophic Antiphospholipid Syndrome**

*Bruna Vitor de Almeida Rito, João Luiz Pereira Vaz, Lucas Paulo Lourenço de Almeida, Stéphanie Monnerat Magalhães, Tais Paim Fidalgo do Nascimento, Felipe Cesar Freire, Maria Cecília da Fonseca Salgado* ..... 48



**EDITOR CHEFE**

Mário Barreto Corrêa Lima

**EDITORES ADJUNTOS**

Aureo do Carmo Filho

Fernando Raphael de Almeida Ferry

Lucas Pereira Jorge de Medeiros

Marcelo Costa Velho Mendes de Azevedo

Maria Aparecida de Assis Patroclo

Max Kopti Fakoury

Max Rogério Freitas Ramos

**CONSELHO EDITORIAL**

Carlos Alberto Basílio de Oliveira (Anatomia Patológica)

Carlos Eduardo Brandão Mello (Gastroenterologia)

Luiz Eduardo da Motta Ferreira (Clínica Médica)

Maria Cecília da Fonseca Salgado (Reumatologia)

Maria Lúcia Elias Pires (Endocrinologia)

Omar da Rosa Santos (Nefrologia)

Omar Lupi da Rosa Santos (Dermatologia)

Paulo Henrique Murtinho Couto (Ortopedia)

Pietro Novellino (Cirurgia Geral)

Terezinha de Souza Agra Belmonte (Endocrinologia Infantil)

**ASSISTÊNCIA ADMINISTRATIVA**

Pedro Antonio André da Costa

**PROJETO GRÁFICO E DIAGRAMAÇÃO**

Luiz Eduardo da Cruz Veiga

Apoio:



## INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Os Cadernos Brasileiros de Medicina (ISS 0103-4839/ISSN 1677-7840), é originalmente, produto do interesse científico na comunidade acadêmica do grupo docente e discente do Serviço do Professor Mário Barreto Corrêa Lima e dos demais serviços da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

A abertura da revista para os grupos de pesquisa de outros centros de reconhecimento é uma realidade a qual esta publicação vem atendendo nos últimos anos e que só vem a contribuir para o desenvolvimento da divulgação do saber médico.

A finalidade da revista é a publicação de trabalhos originais das diversas áreas da ciência e arte médicas. O conselho editorial, com plenos poderes de avaliação e julgamento, reconhecendo originalidade, relevância, metodologia e pertinência, arbitrará a decisão de aceitação dos artigos. O conteúdo do material publicado deve ser inédito no que se refere à publicação anterior em outro periódico, sendo, ainda de responsabilidade exclusiva dos autores os dados, afirmações e opiniões emitidas. As publicações dos Cadernos Brasileiros de Medicina versarão estruturadas a partir dos seguintes modelos:

**Editorial:** comentário em crítica produzido por editores da revista ou por escritor de reconhecida experiência no assunto em questão.

**Artigos originais:** artigos que apresentam ineditismo de resultado de pesquisa e sejam completos no que consta à reprodutibilidade por outros pesquisadores que se interessem pelo método descrito no artigo. Deverá observar, salvo desnecessário à regra, a estrutura formalizada de: introdução, método, resultados, discussão e conclusões.

**Artigos de revisão:** revisão da literatura científica disponível sobre determinado tema, respeitando, se pertinente, a estrutura formal anteriormente citada.

**Artigos de atualização:** contemplam atualização - menos abrangente que o anterior - de evidências científicas definitivas para o bom exercício da ciência médica.

**Breves comunicações:** artigos sobre assuntos de importância premente para saúde pública ou que não se enquadre no rigor de artigos originais.

**Relatos de casos:** estudo descritivo de casos peculiares, em série ou isolados, que mereçam, pela

representatividade científica e/ou riqueza de comentário, o interesse da comunidade profissional. **Cartas:** Opiniões e comentários sobre publicação da revista ou sobre temas de notório interesse da comunidade científica.

**Resenhas:** crítica em revisão de conteúdos publicados em livros, a fim de nortear o leitor da revista às características de tais publicações.

**Formatação do escrito:**

- envio de arquivo word, digitado em espaço duplo, com margens de 2,5 cm e com formato e tamanho de letra Arial, tipo 12.

- todas as páginas devem ser numeradas

- a primeira página deve conter: o título do trabalho - estreito e explicativo / nome completo dos autores com afiliação institucional / nome do departamento e instituição a qual o trabalho deve ser vinculado / nome, endereço, fax, endereço eletrônico (e-mail) do autor responsável e a quem deve ser encaminhada correspondência caso necessário.

- a segunda página deve constar de: resumo em português - onde se sugere a estrutura formalizada em apresentação de artigos originais -, e as palavras-chave - três descritores que indiquem a natureza do tema em questão (sugestão em Descritores em Ciências da Saúde - DECS: <http://decs.bvs.br>)

- a terceira página constará de título e resumo em inglês (abstract) nos moldes do anterior associado às palavras-chave traduzidas em inglês (key words).

- a quarta página iniciará o corpo do texto:

\* A formatação do texto deve respeitar o modelo ao qual se propõe (artigo original, carta, editorial, etc...).

\* Abreviação de termos deverá ser precedida por escrito anterior em que se inclua o texto completo sucedido pela abreviação referente entre parênteses.

\* Os nomes dos medicamentos devem respeitar a nomenclatura farmacológica.

\* Tabelas devem ser enviadas em folha separada, numeradas com algarismos arábicos, na seqüência em que aparecem no texto, com legenda pertinente e auto-explicativa que deve se dispor na parte superior da tabela. Rodapés com informações relevantes sucintas são permitidos.

\* Figuras e gráficos devem ser enviados em folha separada, na seqüência em que aparecem no texto, numerados com algarismos arábicos, com legenda

pertinente e auto-explicativa que deve se dispor na parte superior da tabela. Rodapés com informações relevantes sucintas são permitidos.

\* Tabelas, figuras e gráficos devem ser enviados em formato que permita a reprodução, e se necessário, devem ser mandadas individualmente. Observamos que deve ser sugerido com clareza pelos autores o local exato em que a inserção do anexo está indicada no texto.

\* Referências bibliográficas devem ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos. Estas referências vão dizer sobre citações de autores - sobrescritas e numeradas sequencialmente (ex: "são as hepatites"1) - que serão colocadas durante o corpo do texto, não cabendo, durante o texto, qualquer informação além sobre a referência. A apresentação das referências deve ser baseada no formato do grupo de Vancouver (<http://www.icmje.or>) e os títulos dos periódicos deverão ser formatados de acordo com a National Library of Medicine da List of Journal Indexed Medicus. (<http://nlpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>) ou escritos por inteiro sem abreviação.

Exemplos do estilo de referências bibliográficas:

Artigos:

1. Vianna RR. A prevalência da demência de Alzheimer numa população de um bairro de idosos. *Arq Bras Psiquiatr.* 1997;18(3):111-5.
2. Teixeira A, Jonas J, Lira M, Oliveira G. A encefalopatia hepática e o vírus da hepatite c. *Arch Eng Hepat.* 2003;25(6):45-7.
3. Cardoso V, Jorge T, Motta F, Pereira C. Endo-

cardite infecciosa e cirurgia de troca valvar. *Jour Int Cardiol.* 2001;77980:34.

Livros:

1. Rodrigues RH, Pereira J, Ferreira RL. *A semiologia médica.* 3ª ed. Rio de Janeiro: Medica-rio editores; 2000.

Capítulo livro:

2. Lant FC, Cerejo PM, Castelo RB, Lage LL. Quedas em idosos. In: Barboza BZ, Azevedo VM, Salomão RC, editores. *O idoso frágil.* 1ª ed. São Paulo: Chateau e machara editora; 1992. p. 234-40.

- Agradecimentos são permitidos ao final do artigo.

Os trabalhos devem ser enviados por correio eletrônico ou por correio tradicional (via impressa com cópia em disquete ou CD-ROM).

Prof. Mário Barreto Corrêa Lima - Editor Chefe

Rua Figueiredo Magalhães, 286/309 -  
Copacabana. Rio de Janeiro - RJ  
CEP: 22031-010

E-mail: [cadbrasmed@gmail.com](mailto:cadbrasmed@gmail.com)

Endereço eletrônico: [www.cadbrasmed.com.br](http://www.cadbrasmed.com.br)

CBM. Cadernos Brasileiros de Medicina (on line)  
ISSN: 1677-7840  
ISS: 0103-4839

## Editorial

Mario Barreto Corrêa Lima<sup>1</sup>

### Humanidades e Medicina. Esperança

Desde tempos imemoriais, por solidariedade, os indivíduos cuidavam dos semelhantes.

Séculos e séculos se passaram para que houvesse aprimoramento desses cuidados e só quando o desenvolvimento do conhecimento científico ocorreu de maneira apreciável a medicina se estabeleceu.

Com o progresso da ciência o diagnóstico foi se aperfeiçoando, ocorrendo um melhor conhecimento da causalidade das doenças e da história natural das mesmas, com o que estas passaram, ultimamente, ao centro das atividades médicas, tendo constituído-se a medicina das doenças, em detrimento daquela dos doentes. Embora estes não possam ser jamais esquecidos, sendo obrigatório o bom encontro médico-paciente.

Houve verdadeira explosão do desenvolvimento de técnicas e de exames laboratoriais com métodos e aparelhos que assumem, com sucesso, prerrogativas dos especialistas. O que esperar-se ainda mais, com o advento da inteligência artificial?

No mundo desenvolvido ocorreu a tentativa de estender a atividade médica à população por inteiro. De todo desejável, particularmente em nosso país, onde ela não foi absolutamente executada, a par da referida explosão de técnicas e de exames laboratoriais, de imagem e instrumentais, sem o adequado financiamento dos cuidados, que se tornaram excessivamente caros, sem que tivesse sido resolvido o problema da formação profissional, resultaram em notória e geral insatisfação.

Muitos profissionais se “desumanizaram” ou não chegaram a humanizar-se, o que acontecia com o que eles traziam de casa, a par de um lento processo autodidático, que acontecia no decorrer do curso e no início do exercício da profissão, pela observação da ação dos mais velhos, pelo bom exemplo.

O Brasil tem em 2021 353 escolas médicas, 173 das quais foram abertas entre 2011 e 2021 (17,3 por ano). Há algum tempo, quando tínhamos 336, éramos o 2º país do mundo em número de escolas, a Índia liderava com 392, enquanto os

USA tinham 184. A Índia tinha então uma população de 1 bilhão e 210 milhões de habitantes, os Estados Unidos tinham 317,6 milhões e a nossa população era de 201 milhões.

Tínhamos 450 mil médicos em 2018, 10,35 profissionais por 100 mil habitantes, enquanto na OCDE este percentual é de 10,56, no entanto, no interior temos 1,23/100mil e 4,84/100 mil nas capitais. As faculdades privadas representam 59,26% do total.

Acresce que de 2019 para cá tivemos uma queda orçamentária de 36% nas universidades federais, a par de uma redução de 94% no orçamento do MEC para a educação de adultos e jovens, bem como uma redução de 58% nas verbas reservadas para creches e pré-escolas. Uma verdadeira catástrofe.

Com o desenvolvimento rápido e intenso da tecnologia e o estabelecimento de robôs que têm passado a substituir o trabalho humano, cada vez mais vão desaparecer os trabalhos simples, executados por aqueles menos qualificados, com o que a necessidade de uma instrução mais aprimorada de todos os cidadãos se torna imperiosa. A educação de todos, desde a mais tenra idade é uma necessidade absoluta. O que não dizer de nosso país onde ela sempre foi muito fraca?

É mandatório, através da execução de um programa bem elaborado, o que precisa e deve ser feito já no próximo quadriênio governamental, visando desde a educação das crianças pequenas, e passando por todas etapas, até a formatura, dos cursos mais diversos, bem como a pós-graduação, de maneira qualificada, para que nosso país possa desenvolver-se efetivamente, e o povo consiga ser próspero e feliz.

Essa é a grande esperança que se apresenta e que precisa ser efetivamente perseguida e alcançada.

É preciso trazer as ciências humanas à atenção do médico. Como fazê-lo? Psicologia, economia, sociologia, antropologia e filosofia? Com a exceção da psicologia que já está no currículo da imensa maioria das faculdades de medicina, e com toda razão não há como incluir as demais em sua totalidade. Uma boa tática consiste em basear o ensino médico na discussão de casos, na resolução de problemas, com larga participação da bioética, dando importantes noções das demais, dentro deste quadro.

Nos parece pertinente, como exceção a esta regra, a inclusão da literatura, talvez como

matéria optativa, no currículo ,à semelhança do que já ocorre em várias faculdades médicas, em muitos países do mundo. Sua utilização e prática permitem ao médico um melhor conhecimento do doente e de si mesmo, uma organização mais

racional de suas próprias ideias, ajudando-o a comunicar-se melhor com doentes, familiares, colegas, membros da equipe de saúde e a bem exercer o seu mister, com toda certeza de forma mais humana.

<sup>1</sup>Professor Titular Emérito de Clínica Médica e de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Escola de Medicina e Cirurgia da UNIRIO, Membro Titular da Academia Nacional de Medicina e Fundador e Editor Chefe dos Cadernos Brasileiros de Medicina.

# Análise dos Fatores Associados a Pior Prognóstico da Infecção por SARS-Cov-2 em Pacientes Reumatológicos

Yuri Quintans Araujo<sup>1</sup>, Tiago de Sousa Viana<sup>1</sup>, Anne Karoline Araújo Rocha<sup>1</sup>, Camila Fernandes<sup>2</sup>

## RESUMO

**Introdução:** COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo SARS-CoV-2 que cursa com pneumonia e requer internação em unidade de terapia intensiva em cerca de 10% dos casos, podendo levar a um desfecho fatal. Os pacientes reumatológicos apresentam doença inflamatória crônica e usam terapia imunossupressora/anti-inflamatória. Diante disto, a compreensão do resultado da COVID-19 nesses pacientes e dos fatores associados a uma pior gravidade da doença se faz necessária. **Objetivo:** Analisar os principais fatores associados a piores desfechos, admissão em UTI, ventilação mecânica e morte, da infecção pelo SARS-Cov-2 em reumáticos. **Métodos:** Foram utilizados 6 artigos originais, selecionados nas bases de dados PUBMED, SCOPUS, Science Direct e no banco de dados do Portal Regional da BVS, em inglês, português e espanhol, sendo excluídas as revisões de literatura, os editoriais, as séries de casos, os estudos feitos em crianças e aqueles com temática divergente a do trabalho em questão. **Resultados:** Para admissão em UTI, observou-se associação positiva entre doença reumática existente e o uso de glicocorticoides, enquanto que o uso de inibidores de TNF-alfa apresentou efeito protetor. Acerca da necessidade de ventilação, o único fator que corroborou com esse desfecho foi a existência de doença reumática. **Conclusão:** Ainda existem diversos achados conflitantes ou imprecisos sobre quais características configuram fatores de pior prognóstico da COVID-19. Apesar disso, idade avançada, uso crônico de glicocorticoides e presença de comorbidades foram os mais frequentemente associados com vulnerabilidade. Ademais, o tipo de doença reumática não foi significativa na maioria dos estudos.

**Palavras-chave:** COVID-19, doenças reumáticas, unidades de terapia intensiva, respiração artificial, morte, imunossupressão.

## Analysis of factors associated with worse prognosis of SARS-Cov-2 infection in rheumatologic patients

## ABSTRACT

**Introduction:** COVID-19 is an infectious disease caused by SARS-CoV-2 that progresses with pneumonia and requires admission to the intensive care unit in about 10% of cases, which can lead to a fatal outcome. Rheumatological patients have chronic inflammatory disease and use immunosuppressive/anti-inflammatory therapy. Therefore, understanding the results of COVID-19 in these patients and the factors associated with worse disease severity is necessary. **Objective:** Analyze the main factors associated with worse outcomes, admission

## Correspondência

Camila Fernandes  
Avenida Paranjana, 1700 - Campus  
do Itaperi  
60.740-903 - Fortaleza/CE  
Brasil  
E-mail: cami.fernandes@uece.br

<sup>1</sup>Graduandos do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará, Brasil.

<sup>2</sup>Professora Doutora, no Curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará, Brasil.



to the ICU, mechanical ventilation and death, of SARS-Cov-2 infection in rheumatic patients. **Methods:** Six original articles were used, selected from the PUBMED, SCOPUS, Science Direct databases and from the VHL Regional Portal database, in English, Portuguese and Spanish, excluding literature reviews, editorials, case series, studies carried out in children and those with different themes from the work in question. **Results:** For admission to the ICU, there was a positive association between existing rheumatic disease and the use of glucocorticoids, while the use of TNF-alpha inhibitors had a protective effect. Regarding the need for ventilation, the only factor that corroborated this outcome was the existence of rheumatic disease. **Conclusion:** There are still several conflicting or imprecise findings about which characteristics configure the worst prognostic factors for COVID-19. Despite this, advanced age, chronic use of glucocorticoids and the presence of comorbidities were the most frequently associated with vulnerability. Furthermore, the type of rheumatic disease was not significant in most studies.

**Keywords:** COVID-19, rheumatic diseases, intensive care units, artificial breathing, death, immunosuppression.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença pelo coronavírus-19 (COVID-19) é uma enfermidade infecciosa causada pelo SARS-CoV-2, que ocasiona pneumonia, requer internação em unidade de terapia intensiva em cerca de 10% dos casos e pode levar a um desfecho fatal<sup>1</sup>. Desde a sua detecção, em dezembro de 2019, o vírus se espalhou rapidamente para mais de 200 países e territórios ao redor do mundo, e foi declarada uma pandemia em 11 de março de 2020<sup>2</sup>. Nesse aspecto, a prevalência e o impacto da infecção por coronavírus em pacientes com doenças reumáticas ganha destaque, gerando várias preocupações, tanto em relação à gravidade dos quadros e aos piores desfechos dos pacientes, quanto à necessidade de se manter o uso de agentes imunossupressores nesta coorte de pacientes durante o surto<sup>3</sup>.

Neste contexto, Roongta e Ghosh<sup>4</sup> apontam que pacientes com doença reumática apresentam risco aumentado de infecção relacionado a uma combinação de doença subjacente com formas de tratamento da mesma, visto os efeitos negativos dos medicamentos imunossupressores na depuração viral<sup>5</sup>. Estudos relatam, por exemplo, que até 1/3 dos pacientes com doença reumática requerem admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), e 2/3 dos pacientes em UTI requerem ventilação mecânica<sup>6</sup>. Dessa forma, ao considerar o risco de COVID-19 em pacientes com doença reumatológica, o efeito da terapia em andamento deve ser pesado em detrimento do efeito da inflamação sistêmica e da desregulação imunológica relacionado à doença subjacente não controlada<sup>7</sup>. Nessa perspectiva, pacientes com doença reumática são considerados de maior risco para contrair COVID-19 grave<sup>8</sup>. Esse risco estaria associado ao estado imunocomprometido resultante das suas condições imunológicas subjacentes e do uso de terapias imunomoduladoras direcionadas<sup>9</sup>. Desse modo, é de grande importância o entendimento do grau de exposição dos pacientes reumatológicos à COVID-19 e das consequências do seu contágio nesses pacientes. No entanto, a compressão do resultado da COVID-19 em pacientes com doenças reumatológicas, bem como dos fatores que podem aumentar ou reduzir a gravidade da doença, permanece obscura<sup>10</sup>, o que justifica a realização deste trabalho.

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo analisar, com base na literatura vigente,

os principais fatores associados a pior prognóstico (admissão em UTI, ventilação mecânica e morte) da infecção pelo SARS-Cov-2 em pacientes reumatológicos.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Esta produção de cunho acadêmico consiste em uma revisão de literatura com abordagem narrativa e natureza qualitativa, que, segundo Taquette et al.<sup>11</sup>, se ocupa do nível subjetivo e relacional da realidade social e é tratada por meio da história, dos significados, dos valores, das crenças e atitudes dos atores sociais. Este tipo de pesquisa tem como base a análise do material, pela organização e interpretação no atendimento ao objetivo da investigação.

As fontes de pesquisa utilizadas foram o banco de dados Portal Regional da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), e as bases de dados PUBMED, Science Direct e Scopus, fazendo uso dos descritores: “COVID-19”, “*Rheumatic Disease*” e “Immunosuppression”, utilizando o operador booleano “AND”.

Os critérios de inclusão, para a seleção de artigos científicos, foram: artigos originais, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, com abordagem referente ao assunto proposto neste estudo. Produções envolvendo população pediátrica, revisões de literatura, série de casos, opiniões de especialistas, editoriais e artigos em duplicatas ou com assunto divergente do interesse do estudo em questão foram excluídos. Assim, a partir da busca através dos descritores e após aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão, foram selecionadas 6 produções científicas para compor esta revisão.

No conjunto das técnicas de análise, utilizou-se a análise de conteúdo, enquanto método de organização, e análise dos dados, cujo foco principal é qualificar as vivências do sujeito, bem como suas percepções sobre determinado objeto e seus fenômenos<sup>12</sup>, sendo esta análise feita por tópicos, a partir do desmembramento do texto em unidades, tornando-se eficaz na condição de se aplicar interpretações diretas e simples.

## 3 RESULTADOS

Considerando os 6 artigos selecionados, foram incluídos 4288 casos de covid-19 em reumáticos, dos quais 81 foram admitidos em UTI,

243 necessitaram de ventilação e 447 morreram. Os números trazidos por cada um dos artigos in-

cluídos podem ser acompanhados na tabela 1.

**Tabela 1.** Resumo das principais características dos estudos selecionados para revisão

Referência	Tipo de estudo	Nº de Pacientes Reumáticos com Covid-19	Nº de Pacientes Admitidos em UTI	Nº de Pacientes que Precisaram de Ventilação	Nº de Mortos
Arleo et al. <sup>8</sup>	Estudo de Coorte Monocêntrico	70	24,3% (17/70)	14,3% (10/70)	8,6% (6/70)
Marques et al. <sup>14</sup>	Estudo de Coorte Observacional Retrospectivo Multicêntrico	334	15% (50/334)	10,5% (35/334)	8,4% (28/334)
D'Silva et al. <sup>13</sup>	Estudo de Coorte Comparativo Multicêntrico	52	21,1% (11/52)	21,1% (11/52)	5,8% (3/52)
Santos CS et al. <sup>9</sup>	Estudo Observacional Prospectivo Monocêntrico	38	7,9% (3/38)	Não Informado	26,3% (10/38)
Fredi et al. <sup>15</sup>	Estudo Observacional e Estudo de caso-controle monocêntrico	65	Não Informado	Não Informado	15,4% (10/65)
Strangfeld et al. <sup>16</sup>	Estudo Observacional Multicêntrico	3729	Não Informado	5% (187/3729)	10,5% (390/3729)
<b>Total</b>		4288	1,9% (81/4288)	5,7% (243/4288)	10,4% (447/4288)

### 3.1 Fatores associados à necessidade de admissão em UTI

#### 3.1.1 Doença Reumática

No que diz respeito à admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), D'Silva et al.<sup>13</sup> observou que pacientes portadores de doença reumática necessitaram mais de internação nesses serviços e de Ventilação Mecânica (VM) do que o grupo sem tal comorbidade (48% vs. 18%;  $p=0,01$ ), apesar de o uso de O<sub>2</sub> suplementar ter sido semelhante em ambos os grupos (74% vs. 67%;  $p=0,55$ ).

Nenhum autor apresentou associação entre o tipo de doença reumática e a maior necessidade de admissão em UTI. Entretanto, Marques et al.<sup>14</sup> relatou, em seu estudo realizado com 110 pacientes reumatológicos diagnosticados com COVID-19 que necessitaram de hospitalização, dos quais 50 tiveram passagem pela UTI, que o diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) apresentou-se como possível efeito protetor para COVID-19, conforme análise multivariável do modelo de Poisson.

#### 3.1.2 Medicamentos em uso para doença reumática de base

Acerca dos medicamentos frequentemente prescritos para pacientes com doença reumática crônica, tanto a utilização de glicocorticoide oral, como o uso de pulsoterapia com metilprednisolona ou ciclofosfamida foram associados a maior risco de admissão em UTI de forma estatisticamente significativa. Já as drogas do tipo inibidores de TNF-alfa mostraram-se com efeito protetor, uma vez que a prevalência de admissão em UTI foi maior no grupo dos pacientes que não as utilizava<sup>14</sup>.

### 3.2 Fatores associados à necessidade de Ventilação

#### 3.2.1 Doença reumática

De acordo com D'Silva et al.<sup>13</sup>, quando em comparação com os pacientes sem doença reumática, aqueles com tal tipo de enfermidade tiveram 3 vezes mais chances de precisarem de VM e este fato se manteve após ajuste por idade, IMC, tabagismo e comorbidades.

Já na pesquisa conduzida por Marques et

al.<sup>14</sup>, que apresentou 35 casos (10,5% dos pacientes do estudo) precisando de VM, nenhuma das variáveis observadas foram relacionadas à maior necessidade de tal suporte.

### 3.3 Fatores associados à morte

#### 3.3.1 Doença reumática

Ao comparar 26 pacientes com doença reumática e COVID-19 a um grupo controle com 62 pacientes não-reumáticos admitidos no mesmo hospital por COVID-19, Fredi et al.<sup>15</sup> não observou diferença de mortalidade estatisticamente relevante entre eles.

Em concordância com o achado anteriormente descrito, Santos et al.<sup>9</sup> não percebeu diferença no tipo de doença reumática entre o grupo de falecidos e o de sobreviventes da infecção pelo novo coronavírus.

Já o grau de atividade da doença reumática, quando moderado/alto, foi associado à maior mortalidade pelo mesmo estudo (OR 41,4). Mesmo na análise com regressão multivariada, este fator permaneceu com significância<sup>9</sup>. Da mesma forma, Strangfeld et al.<sup>16</sup> relatou uma associação entre índice de atividade de doença e morte em todos os subgrupos por tipo de doença reumática. Na comparação, o grupo com atividade de doença moderada/alta/severa teve maiores chances de morte do que aquele com atividade de doença baixa ou em remissão, no modelo geral e consistente em todos os subgrupos.

#### 3.3.2 Idade

Considerando-se variáveis demográficas, aquela que foi mais reportada como associada à maior risco de fatalidade pelos artigos desta revisão foi a idade avançada. Assim, Arleo et al.<sup>8</sup> reportou que a idade média de 76,5 anos dos pacientes que evoluíram para óbito foi superior à dos sobreviventes, 62,8 anos;  $p < 0,01$ . Santos et al.<sup>9</sup>, de modo semelhante, apresentou que pacientes que morreram de COVID-19 eram mais velhos [idade média de 78,4 anos (variando entre 74,5-83,5 anos) vs. 75,1 anos (variando entre 69,3-75,8 anos)]. Entretanto, a idade não permaneceu estatisticamente significativa na análise multivariável. Por sua vez, Fredi et al.<sup>15</sup> garantiu que a idade avançada representou o principal fator para morte, com a média de idade entre os falecidos sendo maior [78,8 anos (variando entre 75,3-81,3 anos) vs. 65,5 anos (variando entre 53,3-

74,0 anos);  $p = 0,0002$ ]. Ao dividir os pacientes em três grupos: pacientes com 65 anos ou menos, pacientes entre 66-75 anos e pacientes com mais de 75 anos, Strangfeld et al.<sup>16</sup> constatou, nas análises multivariáveis, que o segundo grupo era mais predisposto à morte do que o primeiro (OR 3,00) e, ainda, que a associação ao desfecho fatal foi ainda maior ao comparar o terceiro e o primeiro grupo (OR 6,18). Mesmo em concordância com o achado de que a mortalidade é maior entre o grupo de indivíduos mais velhos, o estudo de Marques et al.<sup>14</sup> apresentou uma idade média de apenas 53 anos no grupo dos falecidos, o que mostra que indivíduos mais jovens também possuem alguma vulnerabilidade ao SARS-Cov-2.

#### 3.3.3 Sexo

A outra variável demográfica trazida nos estudos, o sexo do paciente, não foi considerada associada ao óbito de reumáticos por COVID-19 nas pesquisas de Santos et al.<sup>9</sup> e de Fredi et al.<sup>15</sup>. Em contraste, Strangfeld et al.<sup>16</sup> percebeu uma maior chance de falecimento com o sexo masculino.

#### 3.3.4 Comorbidades

Em relação às “comorbidades”, Strangfeld et al.<sup>16</sup> relatou que os pacientes que morreram apresentaram uma maior proporção de comorbidades, com 42,7% (165/386) possuindo mais de três. Arleo et al.<sup>8</sup> e Fredi et al.<sup>15</sup>, contudo, não perceberam diferenças entre os falecidos e os sobreviventes.

Especificamente, o estudo de Santos et al.<sup>9</sup> apresentou que o grupo dos que morreram tinham mais hipertensão (OR 9), dislipidemia (OR 12), diabetes (OR 33), doença intersticial pulmonar (OR 5,5) e doença cardiovascular (OR 6,18), do que o grupo dos sobreviventes. Na regressão multivariada, os únicos fatores relacionados à comorbidade que permaneceram com significância na associação com mortalidade por COVID-19 foram: dislipidemia, doença cardiovascular e doença pulmonar intersticial. Nesse mesmo contexto, Strangfeld et al.<sup>16</sup> observou que doença pulmonar crônica e doenças cardiovasculares combinadas com hipertensão configuram-se como fator de risco para morte, enquanto hipertensão ou doença cardiovascular isoladas não demonstraram relação significativa. Já a doença renal crônica foi significativamente associada à morte apenas em

pacientes com doenças do tecido conjuntivo ou com vasculite (OR 2,30), mas não nos subgrupos das demais doenças reumáticas.

Ao serem considerados os hábitos dos pacientes, Strangfeld et al.<sup>16</sup> demonstra que tabagismo atual ou anterior só foi associado à morte, particularmente, no subgrupo dos pacientes com artrite reumatoide.

### 3.3.5 Medicações em uso para doença reumática de base

Uma outra importante categoria de possíveis fatores associados à maior mortalidade, o tipo de medicação em uso para o tratamento da doença reumática, não foi considerada estatisticamente relevante segundo os resultados obtidos por Santos et al.<sup>9</sup> e por Fredi et al.<sup>15</sup>. O uso de imunossupressores (azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato ou tacrolimus) foram associados à maior mortalidade, por Strangfeld et al.<sup>16</sup>, quando comparados ao tratamento exclusivo com metotrexate, especialmente nos subgrupos de doenças do tecido conjuntivo/vasculites.

A classe dos glicocorticoides foi considerada relevante para o desfecho do estudo de Arleo et al.<sup>8</sup>, o qual mostrou que, no grupo de falecidos, todos faziam uso de corticoides, e para o estudo de Strangfeld et al.<sup>16</sup>, que mostrou a associação entre tratamento com altas doses de glicocorticoides (>10mg/dia de prednisolona ou equivalentes) e maior índice de mortalidade, particularmente no subgrupo de doenças do tecido conjuntivo/vasculites. Em oposição, Santos et al.<sup>9</sup>, como dito anteriormente, não percebeu relação entre o uso de glicocorticoide ou qualquer tratamento de doença reumática e morte. Considerando o uso de corticoide em pulsoterapia, Marques et al.<sup>14</sup> apresentou como variável significativamente relevante para mortalidade a metilprednisolona em pulsoterapia (RP 2,86).

O uso de hidroxicloroquina, de acordo com Santos et al.<sup>9</sup>, não apresentou significância estatística para mortalidade. Já o uso de rituximab, segundo Strangfeld et al.<sup>16</sup>, apresentou-se como tratamento de maior risco para mortalidade, quando comparado à monoterapia com metotrexate (no modelo geral: OR 4,04).

## 4 DISCUSSÃO

O SARS-Cov-2 é um vírus que se vale da sua proteína spike para adentrar as células madu-

ras do epitélio pulmonar do hospedeiro, por meio da ligação desta com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2r)<sup>17</sup>. A entrada do vírus ativa a resposta imune inata do hospedeiro, a qual acaba por induzir a liberação de citocinas, como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, interferon (IFN-gama, IFN-alfa, TNF-alfa e outras), as quais, na tentativa de eliminação viral, acabam provocando uma hiperinflamação, que pode levar à tempestade de citocinas, também conhecida como síndrome de liberação de citocinas (CRS)<sup>18</sup>. Assim, principalmente nos casos de manifestações inflamatórias severas observadas na infecção, surgiu a hipótese de que o mecanismo de hiperinflamação depende mais da resposta do hospedeiro do que do dano causado diretamente pelo vírus<sup>19</sup>.

Não se sabe o motivo de apenas alguns pacientes desenvolverem a tempestade de citocinas, entretanto, suspeita-se que há influência genética do hospedeiro para a causa ou propagação dessas complicações, mas acredita-se que tal tempestade é a responsável pela falência múltipla de órgãos observada<sup>20</sup>.

Dessa forma, suspeitou-se que pacientes com doenças reumáticas inflamatórias poderiam ter um fenótipo mais grave de COVID-19 e, além disso, hipotetizou-se que tal grupo teria um risco maior de infecção e de mortalidade pelo SARS-Cov-2 do que a população geral. Tais desconfiças foram aventadas pelo fato de os portadores de doença reumática possuírem uma disfunção subjacente do seu sistema imune, em decorrência do uso frequente de fármacos imunomodulatórios ou imunossupressores, resultando, portanto, em maiores índices de comorbidades e, não raramente, de vulnerabilidade ou disfunção de órgãos, como os pulmões e os rins<sup>21</sup>.

Por outro lado, alguns estudos iniciais pequenos propuseram que algumas das terapias imunomodulatórias utilizadas em alguns pacientes reumáticos possivelmente seriam capazes de garantir proteção ao grupo contra as manifestações da COVID-19, na medida em que elas atuam, justamente, na supressão da tempestade de citocinas, condição observada tanto nas doenças autoimunes, como na infecção pelo SARS-Cov-2<sup>22-25</sup>.

Em nossa revisão, D'Silva<sup>13</sup> observou que pacientes portadores de doença reumática necessitaram mais de admissão em serviços de UTI, além de apresentarem uma necessidade 3 vezes maior de VM do que a população em geral, sugerindo

maior gravidade da infecção por COVID-19 associada nos pacientes reumáticos. Entretanto, um outro estudo também contemplado por nós, o de Marques et al.<sup>14</sup>, não percebeu qualquer fator associado à necessidade de VM, fato que nos permitiu concluir que a influência da doença reumática para o desfecho da infecção pelo novo coronavírus ainda é duvidosa.

O tipo de doença reumática não foi apresentado por nenhum autor incluído nessa revisão narrativa como influenciador positivo da admissão em UTI. Já Marques et al.<sup>14</sup> trouxe o LES como fator protetor para tal desfecho. Entretanto, vale ressaltar que, para chegar a essa conclusão, o autor realizou uma análise multivariada de variáveis que não se mostraram previamente significativas em sua análise bivariada e, além disso, a tabela 3 de seu artigo não ficou clara se o quadro de LES aumentou ou reduziu a chance de internação em UTI, condições que nos levam a questionar a validade da associação encontrada. No que diz respeito à mortalidade, Santos et al.<sup>9</sup> garante não ter percebido relação com o tipo de doença reumática, enquanto os demais autores não fazem qualquer menção sobre esta associação. Dessa forma, apesar de ainda existirem conflitos em relação à influência da doença reumática na severidade do prognóstico da COVID-19, seu tipo parece não ser relevante.

No que diz respeito aos fármacos comumente usados como terapia crônica da doença reumática de base, os corticoides foram vistos como potenciais terapias para o tratamento da COVID-19 devido às propriedades imunomoduladoras de tal classe de fármacos e ao histórico de sucesso como tratamento de infecções bacterianas, virais e, até mesmo, fúngicas severas, nas quais estes fármacos regulavam a resposta imune excessiva e o dano tecidual<sup>26</sup>. Vale frisar que diferentes constituintes dessa classe atuam por meio de mecanismos variados na minimização dos sintomas da COVID-19<sup>27</sup>.

Por outro lado, sabe-se que os corticoides devem ser usados com cautela e apenas para situações específicas, visto que também estão associados a infecções secundárias, complicações de longo prazo, prolongamento do tempo de viremia e evolução para estágios mais avançados da COVID-19<sup>28</sup>.

O estudo conduzido por Marques et al.<sup>14</sup>, incluído nesta revisão, indicou que o uso de cor-

ticoide, tanto por via oral, como em pulsoterapia, associou-se a maiores índices de admissão em UTI. Em concordância, Arleo et al.<sup>8</sup> e Strangfeld et al.<sup>16</sup> perceberam associação positiva entre uso de corticoide e mortalidade. Já Santos et al.<sup>9</sup> não notou tal relação.

Vários estudos que abordam as nuances do uso de glicocorticoides no tratamento da infecção pelo SARS-Cov-2 têm sido realizados. Um estudo de coorte retrospectivo realizado em Madri, Espanha, mostrou que a administração de doses mais elevadas de corticoides para pacientes com Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) causada pelo novo coronavírus está associada à maior mortalidade e à necessidade de VM, em comparação ao uso de doses-padrão de tais fármacos<sup>29</sup>. No que concerne ao momento ideal para o início da terapia, foi proposto que uma intervenção precoce com corticoides é benéfica e deve ser estimulada apenas para casos severos de COVID-19, enquanto o tratamento tardio não mostrou benefícios para SARA<sup>30-32</sup>. Por fim, cita-se que o uso prolongado de corticoides por tempo superior a 10 dias deve ser considerado apenas em casos selecionados de Covid-19 severa, visto que está implicado em resultados adversos, o que traz uma preocupação para pacientes reumáticos, os quais, frequentemente, fazem uso crônico de tais medicações<sup>33</sup>.

Uma outra classe de drogas do arsenal utilizado nas doenças reumáticas, os inibidores de TNF-alfa, como o etanercept, o infliximab e o adalimumab, gerou expectativas quanto ao seu potencial contra a COVID-19<sup>34</sup>. Tal esperança baseou-se no fato de o TNF-alfa ser uma citocina essencial para a resposta pró-inflamatória do hospedeiro ao COVID-19. A proteína spike do novo coronavírus induz a atividade da enzima conversora de TNF-alfa, promovendo a liberação desta citocina. Tal evento é crítico para promover o acesso do SARS-Cov-2 às células do hospedeiro<sup>35</sup>.

Na presente revisão, Marques et al.<sup>14</sup> evidenciou que pacientes em uso de inibidores de TNF-alfa precisaram menos de admissões em UTI. Sobre esse assunto, existe, na literatura, um grande registro de estudos com pacientes portadores de psoríase demonstrando que aqueles em uso de inibidores de TNF-alfa apresentaram menores índices de hospitalização, um critério de avaliação de gravidade da infecção por COVID-19, em comparação ao grupo em uso de outros fármacos

biológicos para tal doença<sup>36</sup>.

A cloroquina, por sua vez, mostrou-se inicialmente promissora para o tratamento da COVID-19, por atuar interrompendo os mecanismos associados à ligação da proteína spike do vírus aos receptores da enzima conversora de angiotensina do tipo 2 e à fusão dos endossomos e lisossomos, que clivam a proteína spike, promovendo, assim, a liberação de um peptídeo sinal, o qual facilita a entrada do vírus na célula do hospedeiro<sup>37</sup>.

Quanto à hidroxicloroquina (HCQ), esta apresenta o mesmo mecanismo de ação que a cloroquina, entretanto, apresentou um melhor perfil de segurança e demonstrou um efeito contra o SARS-Cov-2 *in vitro* promissor, superando a cloroquina<sup>38</sup>.

Nos estudos incluídos na nossa revisão, Santos et al.<sup>9</sup> relatou não haver associação entre o uso de antimaláricos e mortalidade. Ao contrário do esperado, uma metanálise de ensaios clínicos randomizados apresentou um aumento de mortalidade associado ao tratamento da infecção pelo novo coronavírus com hidroxicloroquina, além de garantir que não há qualquer benefício associado ao uso de cloroquina por tais pacientes em tais estudos<sup>39</sup>. Uma outra metanálise garantiu que o uso da hidroxicloroquina /cloroquina não foi capaz de reduzir o uso de VM quando em monoterapia ou em associação à azitromicina<sup>40</sup>.

Em relação ao rituximab, um anticorpo monoclonal anti-CD20, sabe-se que a sua administração em longo prazo pode estar relacionada à uma diminuição na produção de anticorpos, devido à depleção de células B, o que pode prejudicar a resposta inicial dos anticorpos para neutralizar a replicação viral, implicando num clearance viral reduzido<sup>41,42</sup>.

Nossa revisão observou, a partir do estudo de Strangfeld et al.<sup>16</sup>, que o uso de rituximab, como tratamento de doença reumática de base, foi associado a maior risco de mortalidade, quando comparada à monoterapia com metotrexate. Paralelamente, um estudo de coorte dos pacientes da French RMD COVID-19 confirmou que o grupo em uso de rituximab apresentou infecção mais severa por SARS-Cov-2 do que o grupo que não utilizava tal droga, embora a mortalidade em ambos os grupos não tenha apresentado diferença estatisticamente significativa após correção de fatores potencialmente confundidores<sup>43</sup>.

No que concerne às variáveis demográfi-

cas, uma metanálise, que se propôs a avaliar as características clínicas, fatores de risco e desfechos da infecção viral pandêmica, iniciada em 2019 da população geral, avaliou 212 estudos de 11 países/regiões abrangendo 281.461 indivíduos com Covid-19. Esse extenso estudo concluiu que idade avançada e sexo masculino estão associados a maior mortalidade<sup>44</sup>. Nossa revisão, que abordava apenas o grupo de pacientes portadores de doença reumática, mostrou igual associação entre idade mais avançada e maiores índices de mortalidade pela maioria dos estudos que foram incluídos, permitindo-nos concluir que tal associação percebida na população geral se mantém quando consideramos o grupo específico em questão. Em relação à influência do sexo do paciente, Strangfeld et al.<sup>16</sup> obteve a mesma associação entre o gênero masculino e a maior chance de óbito trazida pela metanálise, num grupo de pacientes reumáticos, entretanto, tal variável não foi implicada em maior mortalidade por Santos et al.<sup>9</sup> e por Fredi et al.<sup>15</sup>, outros dois estudos abordados em nosso trabalho.

Acerca de comorbidades, nossa revisão incluiu trabalhos que citaram diversas comorbidades como fatores de risco para mortalidade de pacientes reumáticos, entre as quais, foram citadas ao menos em um estudo, a hipertensão, a dislipidemia, a diabetes, a doença intersticial pulmonar, a doença cardiovascular e a doença renal crônica. Tais achados são reforçados por grandes revisões sistemáticas e metanálises que consideraram a população geral. Assim, por exemplo, uma metanálise que incluiu 51 estudos e um total de 48.317 pacientes com COVID-19 confirmada concluiu que o grupo de pessoas com hipertensão, diabetes ou doenças cardiovasculares prévias possuíam um risco relativo de desenvolver infecção pelo SARS-Cov-2 severa e de mortalidade por tal doença maior do que o grupo sem alguma dessas comorbidades<sup>45</sup>. Uma outra metanálise, que reuniu 12 estudos abordando os efeitos da hipertensão sobre a mortalidade por COVID-19, constatou que essa comorbidade foi associada ao incremento significativo desse desfecho indesejado<sup>46</sup>.

Por fim, acerca do tabagismo, uma metanálise que reuniu 47 estudos concluiu que pacientes com história de prática de tal hábito tiveram um risco aumentado de se apresentarem no hospital com COVID-19 severa ou crítica, além de apresentarem um risco aumentado de mortalidade. Tal grupo ainda estava mais suscetíveis à

progressão da infecção e à necessidade de VM<sup>47</sup>. Em nossa revisão, Strangfeld et al.<sup>16</sup> cita que tabagismo atual ou anterior foi associado à morte, particularmente no subgrupo dos pacientes com artrite reumatoide.

## 5 CONCLUSÕES

Apesar da enorme quantidade de estudos conduzidos com o objetivo de compreender de forma mais acurada quais os grupos mais vulneráveis à COVID-19 e aos seus desfechos adversos, esta revisão observou que ainda existem diversos achados conflitantes ou imprecisos acerca da determinação de quais características sócio-demográficas da doença reumática de base e de seu tratamento configuram fatores de risco para eventos indesejados associados à tal infecção, ainda que muitos destes trabalhos publicados possuam uma amostra relativamente grande.

De modo geral, a idade avançada, o uso crônico de glicocorticoides como terapia para a

doença reumática de base e a presença de comorbidades foram as características mais frequentemente apontadas como fatores de vulnerabilidade para os desfechos indesejados abordados por esta revisão. Por outro lado, a maioria dos estudos descartou a relevância do tipo de doença reumática para o prognóstico da infecção pandêmica. As demais variáveis seguem com opiniões divergentes ou não foram amplamente abordadas pelos estudos incluídos na presente revisão.

Destaca-se que a identificação dos grupos mais suscetíveis a maiores danos provocados pela COVID-19 é o primeiro passo para a adoção de medidas capazes de resguardar de forma mais eficiente os mesmos, como priorizá-los na vacinação contra o novo coronavírus, reforçar de forma direcionada a especial importância do isolamento social e do uso de máscaras para tal população e eventualmente suspender ou trocar alguma medicação que possa estar vulnerabilizando o paciente, quando possível.

## REFERÊNCIAS

- Perricone C, Triggianese P, Bartoloni E, Cafaro G, Bonifacio AF, Bursi R, et al. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs : Lessons from COVID-19. *J Autoimmun.* 2020;111(January):102468-10250.
- Zhong J, Shen G, Yang H, Huang A, Chen X, Dong L, et al. COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China: a multicentre retrospective observational study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(January):557-64.
- Papa N Del, Sambataro G, Minniti A, Maglione W, Pignataro F, Caminati A, et al. Impact of COVID-19 outbreak in an Italian cohort of patients with systemic sclerosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1-8.
- Roongta R, Ghosh A. Managing rheumatoid arthritis during COVID-19. *Clin Rheumatol.* 2020;39:3237-44.
- Conway R, Konig MF, Graef ER, Webb K, Yazdany J, Kim AHJ. Inflammatory arthritis in patients with COVID-19. *Transl Res.* 2020;(January).
- Manansala M, Ascoli C, Albuquerque AG, Perkins D, Mirsaedi M, Finn P, et al. Case Series : COVID-19 in African American Patients With Sarcoidosis. *Front Med.* 2020;7(November):7-10.
- Calabrese C, Lehman B. COVID-19 : a primer for the rheumatologist : management of patients and care settings. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32:429-33.
- Arleo T, Tong D, Shabto J, Keefe GO, Khosroshahi A. Clinical course and outcomes of COVID-19 in rheumatic disease patients : a case cohort study with a diverse population. *Clin Rheumatol.* 2021.
- Santos CS, Morales CM, Álvarez ED, Castro CÁ, Robles AL, Sandoval TP. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with underlying rheumatic disease. *Clin Rheumatol.* 2020;39.
- Scirè CA, Carrara G, Zanetti A, Landolfi G, Chighizola C, Alunno A, et al. COVID-19 in rheumatic diseases in Italy : first results from the Italian registry of the Italian Society for Rheumatology (CON-TROL-19). *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38:748-53.
- Taquette SR, Minayo MC de S, Rodrigues A de O. The perceptions of medical researchers on qualitative methodologies. *Cad Saúde Pública.* 2015;31(4):722-32.
- Bardin L. Análise de conteúdo. Lisboa: Edições 70 Ltda; 1977.
- D'Silva KM, Serling- N, Wallwork R, Hsu T, Fu X, Gravallese EM, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 ( COVID-19 ) and rheumatic disease : a comparative cohort study from a US ' hot spot . ' *Ann Rheum Dis.* 2020;79:1156-62.
- Marques CDL, Kakehasi AM, Pinheiro MM, Maria L, Mota H, Albuquerque CP, et al. High levels of immunosuppression are related to unfavourable outcomes in hospitalised patients with rheumatic diseases and COVID-19 : first results of ReumaCoV Brasil registry. *RMD Open.* 2021;7:2-4.
- Fredi M, Cavazzana I, Moschetti L, Andreoli L, Franceschini F. COVID-19 in patients with rheumatic diseases in northern Italy : a single-centre observational and case-control study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(January):549-56.
- Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Tovey SL-, Liew JW, Ljung L, et al. Factors associated with COVID-19- related death in people with rheumatic diseases : results from the COVID-19 Global Rheu-



- matology Alliance physician- reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2021;1-13.
17. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus : implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74.
  18. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Wang W, Hu D, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424-32.
  19. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the Alert for Cytokine Storm : Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:1059-63.
  20. Schulert GS, Cron RQ. The genetics of macrophage activation syndrome. 2020;21(April):169-81.
  21. Zhu Z, Lian X, Su X, Wu W, Marraro GA, Zeng Y. From SARS and MERS to COVID-19 : a brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses. *Respir Res.* 2020;21:1-14.
  22. Favalli EG, Agape E, Caporali R. Incidence and Clinical Course of COVID-19 in Patients with Connective Tissue Diseases : A Descriptive Observational Analysis. *J Rheumatol.* 2020;(December 2019):200507.
  23. Venerito V, Lopalco G, Iannone F. COVID-19, rheumatic diseases and immunosuppressive drugs: an appeal for medication adherence. *Rheumatol Int.* 2020;40:8278.
  24. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, Macary PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(June):363-74.
  25. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El T, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19 ? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev.* 2020;(January).
  26. McGee S, Hirschmann J. Use of Corticosteroids in Treating Infectious Diseases. *Arch Intern Med.* 2008;168:1034-1046.
  27. Liu J, Qu J, Chen D, Liu J, Zhang S, Dong X, et al. Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.* 2020;130(12):6417-28.
  28. The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19 The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020; E1-13.
  29. Monreal E, Sainz S, Maza D, Natera-villalba E, Beltrán-corbellini Á, Zamora J, et al. High versus standard doses of corticosteroids in severe COVID-19 : a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;40:761-9.
  30. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med.* 2021;384:693-704.
  31. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19 A Meta-analysis. *JAMA.* 2020;324(13):1330-41.
  32. Mongardon N, Piagnerelli M, Grimaldi D, Perrot B. Impact of late administration of corticosteroids in COVID - 19 ARDS. *Intensive Care Med.* 2020;47:110-2.
  33. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM, Meduri GU. Rationale for Prolonged Corticosteroid Treatment in the Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor.* 2020;2:1-5.
  34. Valenzuela-almada MO, Putman MS, Duarte-García A. The protective effect of rheumatic disease agents in COVID-19. *Best Pr Res Clin Rheumatol.* 2021;35.
  35. Haga S, Yamamoto N, Nakai-murakami C, Osawa Y, Tokunaga K, Sata T. Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(22).
  36. Mahil SK, Dand N, Mason KJ, Yiu ZZN, Tsakok T, Meynell F, et al. Factors associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with psoriasis - insights from a global registry - based study. *Allergy Clin Immunol.* 2021;147:60-71.
  37. Gonçalves ED, Justiniano ALM, Freitas C de C e, Abrame ÉES, Reinaldi JRF, Matos LR de. Farmacoterapia aplicada à COVID-19. *Rev Científica Multidiscip Núcleo do Conhecimento.* 2020;8.
  38. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020;2.
  39. Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, Hooft J van't, Abd-El salam S, Abdo EF, et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun.* 2021;12:1-13.
  40. Ghazy RM, Almaghraby A, Shaaban R, Kamal A, Beshir H, Moursi A, et al. A systematic review and meta - analysis on chloroquine and hydroxychloroquine as monotherapy or combined with azithromycin in COVID - 19 treatment. *Sci Rep.* 2020;10:1-18.
  41. To KK, Tak O, Tsang Y, Leung W, Tam AR, Wu T, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2 : an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):565-74.
  42. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581(March):465-9.
  43. Avouac J, Drumez E, Hachulla E, Seror R, Georgin-lavialle S, Mahou S El, et al. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab : a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021;21:1-8.

44. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis of Clinical Characteristics, Risk factors and Outcomes. *J Med Virol.* 2020;93:1449-58.
45. Bae S, Kim SR, Kim N, Shim WJ, Park M. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2020;107:373-80.
46. Du Y, Zhou N, Zha W, Lv Y. Hypertension is a clinically important risk factor for critical illness and mortality in COVID-19: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;31:745-55.
47. Reddy RK, Charles WN, Sklavounos A, Dutt A, Seed PT, Khajuria A. The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;93(July):1045-56.
17. Sharma TS, Wasko MCM, Tang X, Vedamurthy D, Yan X, Cote J, et al. Hydroxychloroquine use is associated with decreased incident cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(1):1-6.
18. Neto ETR, Kakehasi AM, Pinheiro MM, Ferreira GA, Marques CML, Mota LMH, et al. Revisiting hydroxychloroquine and chloroquine for patients with chronic immunity-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Adv Rheumatol.* 2020;60:32-43.
19. Campos LMA, Sallum AME, Silva CAA. Lúpus eritematoso sistêmico na infância. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bertolo MB, Ferreira GA, editores. *Reumatologia: Diagnóstico e Tratamento.* 4 ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014, p. 537-44.
20. Rezende UM, Gobbi RG. Tratamento medicamentoso da osteoartrose do joelho. *Rev Bras Ortop.* 2009;44,(1):14-9.
21. Kingsbury SR, Tharmanathan P, Adamson J, Arden NK, Birrel F, Cokayne S, et al. Hydroxychloroquine effectiveness in reducing symptoms of hand osteoarthritis (HERO): study protocol for a randomized controlled trial; *Trials.* 2013;14:64.
22. Lee W, Ruijgrok L, Boxma-de Klerk B, Kok MR, Kloppenburg M, Gerards A, et al. Efficacy of Hydroxychloroquine in Hand Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Care Res* 2018;70(9):1320-5.
23. Seda H, Fuller R. Osteoartrite. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bertolo MB, Ferreira GA. *Reumatologia: diagnóstico e tratamento.* 4. ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014, p. 241-57.

# Atualização Bibliográfica em Hidroxicloroquina

Fernanda Neres Ribeiro de Lima<sup>1</sup>, João Luiz Pereira Vaz<sup>2</sup>, Angelo Accetta Vieira<sup>1</sup>, Karina Figueiredo<sup>1</sup>, Sávio Otto Schneider Motta<sup>1</sup>, Felipe Cesar Freire<sup>3</sup>, Maria Cecília da Fonseca Salgado<sup>4</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A Hidroxicloroquina (HCQN) é um medicamento da classe dos antimaláricos que apresenta diversos mecanismos de ação, desde inibição de enzimas lisossômicas à inibição de citocinas anti-inflamatórias. É indicada para o tratamento da malária e doenças reumatológicas, e atualmente tem sido estudada como potencial agente terapêutico para controle da doença por Coronavírus (COVID-19). Apesar de sua segurança, alguns efeitos adversos podem ser graves, tais como a retinopatia e as alterações cardíacas. **Objetivo:** Realizar uma atualização bibliográfica sobre HCQN, demonstrando seus aspectos farmacológicos mais relevantes, sua utilização clínica nas diversas doenças e seus eventos adversos. **Método:** Trata-se de um estudo de atualização da literatura, abrangendo os últimos 10 anos sobre o tema, tendo sido utilizadas palavras-chave em inglês, português e espanhol nas principais bases eletrônicas. **Conclusão:** A HCQN destaca-se como um medicamento de baixo custo, amplamente utilizado e seguro, entretanto seu uso não deve ser indiscriminado e o seu potencial terapêutico para novas doenças necessita de mais estudos. **Palavras-chave:** hidroxicloroquina, doenças reumáticas, COVID-19.

## Bibliographic Update in Hydroxychloroquine

### ABSTRACT

**Introduction:** Hydroxychloroquine (HCQ) is a medicine from antimalarial class which has several mechanisms of action, from inhibiting lysosomal enzymes to inhibiting anti-inflammatory cytokines. It is indicated for the treatment of malaria and rheumatological diseases, and has currently been studied as a potential therapeutic agent to control Coronavirus disease (COVID-19). Despite its safety, some adverse effects can be severe, like retinopathy and cardiac alterations. **Objective:** To conduct a bibliographic update on HCQ, showing its most relevant pharmacological aspects, its clinical use in many diseases and its adverse events. **Method:** This is a bibliographical update of the literature, using references of studies published in the last ten years. The keywords been used in english, portuguese and spanish in the main electronic bases. **Conclusion:** HCQ stands out as a low cost, widely used and safe medicine, however, its use should not be indiscriminate and its therapeutic potential for new diseases needs further studies.

**Keywords:** hydroxychloroquine, rheumatic diseases, COVID-19.

### Correspondência

João Luiz Pereira Vaz  
Hospital Universitário Gaffrée e  
Guinle  
Rua Mariz e Barros, 775  
20270-901 - Maracanã/RJ  
Brasil  
E-mail: drjoaovaz@gmail.com

<sup>1</sup>Graduandos de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). <sup>2</sup>Professor Adjunto de Reumatologia da UNIRIO e Orientador do Artigo. <sup>3</sup>Professor Assistente de Reumatologia da UNIRIO e Coorientador do Artigo. <sup>4</sup>Professora Titular de Reumatologia da UNIRIO.

## INTRODUÇÃO

A Cloroquina (CQN) é um medicamento da classe dos antimaláricos, que foi sintetizada pela primeira vez em 1934 por pesquisadores alemães, entretanto, na época foi rejeitada devido a toxicidade percebida nas aves testadas. Somente em 1943, durante a 2ª Guerra Mundial, que devido a um programa de pesquisa nos Estados Unidos da América (EUA) para encontrar compostos com atividade antimalárica, a CQN demonstrou promissora eficiência, sendo liberada para testes em campo, porque na época a malária era uma das principais doenças que atingiam os soldados, especialmente os designados para atuarem no Pacífico Sul. Com o uso em massa dos antimaláricos de forma profilática durante a guerra, uma consequência casual foi a observação de atividade imunomoduladora, e com isso houve melhora nas lesões cutâneas e na artrite inflamatória que alguns soldados possuíam. Oito anos após a guerra foi notificado que o uso de CQN teria um efeito benéfico nas lesões causadas pelo Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e na Artrite Reumatoide (AR) dos soldados que possuíam essas doenças. Em 1955, devido a modificações químicas, foi criada a forma sintética da Hidroxicloroquina (HCQN), que em relação a CQN possui um grupo hidroxila em sua fórmula, o que acarreta a diminuição da toxicidade, mantendo a eficiência do medicamento<sup>1</sup>. Devido a sua propriedade imunomoduladora e maior segurança, a HCQN é o antimalárico mais comumente prescrito para tratar doenças autoimunes<sup>2</sup>.

Recentemente, com o surgimento e rápida propagação mundial da doença do coronavírus 2019 (COVID-19), que teve início em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China, a HCQN tem recebido atenção sem precedentes como potencial agente terapêutico para controle da doença, sendo até rotulada como “inovadora” pela imprensa popular e recomendada por figuras públicas. Entretanto, apesar dos testes *in vitro* demonstrarem resultados positivos, as evidências clínicas ainda não são suficientes para que o uso generalizado da HCQN seja aprovado nas diretrizes internacionais<sup>3</sup>.

Neste trabalho, objetivou-se realizar uma atualização bibliográfica sobre HCQN, demonstrando seus aspectos farmacológicos mais relevantes, sua utilização clínica nas diversas doenças e seus eventos adversos.

## OBJETIVO

Realizar uma atualização bibliográfica sobre HCQN, demonstrando seus aspectos farmacológicos mais relevantes, sua utilização clínica nas diversas doenças e seus eventos adversos.

## MÉTODO

Trata-se de uma atualização bibliográfica sobre Hidroxicloroquina. O levantamento bibliográfico foi realizado através das bases de dados Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências de Saúde), PubMed, Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), Google acadêmico, bem como livros científicos nacionais sobre o tema. Os idiomas utilizados para pesquisa foram português, espanhol e inglês. O período de abrangência foi entre janeiro de 2010 a outubro de 2020. Os Descritores em Ciência da Saúde utilizados foram hidroxicloroquina, doenças reumáticas e COVID-19; alguns termos de refinamento da busca também foram usados, como: indicações, efeitos adversos, antimalárico, malária, artrite reumatoide, osteoartrite, síndrome de Sjogren, coronavírus e mecanismos de ação. Foram incluídos estudos relevantes para o tema, considerando artigos originais, artigos de revisão, artigos de pesquisa e capítulos de livro.

## MECANISMOS DE AÇÃO

Embora diversos mecanismos de ação em potencial tenham sido identificados, o modo exato de ação das drogas antimaláricas ainda está em debate<sup>4</sup>. Da mesma forma, a diferença entre os mecanismos de ação da CQN e da HCQN ainda não estão completamente compreendidos. O que se sabe, até o momento, é que ambas inibem a isoforma CYP2D6, uma monooxigenase pertencente ao citocromo P450 sintetizada no fígado humano que atua no metabolismo de xenobióticos no corpo<sup>5</sup>.

Dentre os poucos mecanismos de ação dos quais se tem conhecimento, o primeiro identificado, explicando sua ação como antimalárico, foi quanto à inibição da lactato-desidrogenase (LDH) eritrocitária que leva à lise do eritrócito pela impossibilidade de produzir ATP na ausência dessa enzima, mas seus efeitos inibitórios não afetam a fisiologia do eritrócito<sup>6</sup>.

A HCQN possui efeito molecular inibitório da atividade lisossomal e da autofagia, das vias de sinalização e efeito celular, reduzindo a produ-

ção de citocinas anti-inflamatórias [interleucinas (IL-1, IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) e interferon gama e alfa (IFN- $\gamma$  e IFN- $\alpha$ )], bem como efeitos sobre as células dendríticas plasmocitoides e as células B e T<sup>7</sup>. Observa-se também efeitos sobre a inibição da fosfolipase A2, a absorção e o bloqueio de reações cutâneas à luz ultravioleta e a ligação e estabilização do DNA<sup>8</sup>.

Seu efeito inibitório das vias de sinalização interagindo com os receptores Toll-like (TLR) e os receptores de células T torna a HCQN eficaz em diferentes locais da cascata de sinalização na resposta inflamatória, o que previne a autoimunidade sem que haja imunossupressão. A inibição eficaz de citocinas inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF $\alpha$  diminui os danos nos tecidos e a inflamação endotelial, impedindo o início e a propagação de inflamação auto-imune<sup>8</sup>. Contudo, enquanto a apresentação de antígenos de baixa afinidade é bloqueada, a apresentação de antígenos com alta afinidade, incluindo antígenos bacterianos, não é afetada, o que explica o efeito imunomodulador e não imunossupressor dessa droga<sup>9</sup>.

Estudos recentes provaram que sua utilização em pacientes com SAF reduziu os níveis de Fator Tissular (FT) solúvel, o que pode contribuir para seu efeito antitrombótico, visto que o FT é a chave iniciadora da coagulação e um mediador da angiogênese<sup>10</sup>.

Também se observou que a HCQN previne a morte do feto e o surgimento de anormalidades placentárias, bem como protege o desenvolvimento do cérebro fetal, em modelos animais grávidos com SAF. Há ainda uma inibição da ativação do Sistema Complemento, *in vitro* e *in vivo* devido à inibição da ligação de Cq1 - primeiro passo para a ativação da via clássica<sup>11</sup>.

Os dados relativos à eficácia da HCQN no tratamento da *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) ou COVID-19 são limitados. O que se sabe é que, assim como a CQN, ela inibe a via do TLR, que está envolvida na sinalização pró-inflamatória de citocinas<sup>5</sup>. Contudo, o efeito da HCQN na replicação viral vai além da inibição de citocinas: ela pode afetar vesículas ácidas e inibir inúmeras enzimas o que permite que ela iniba a entrada viral na célula e também inibir a quinona redutase-2, uma enzima envolvida na biossíntese de ácido siálico que está presente na enzima conversora de angiotensina 2 do SARS (receptor ACE2). Estudos *in vitro* confirmaram a

inibição da SARS-CoV em células Vero E6 pela HCQN e que células previamente tratadas com ela eram refratárias à entrada do vírus. Foi comprovado também que ela é capaz de diminuir a afinidade do receptor de superfície da célula viral, reduzindo o início da infecção e sugerindo tanto seu uso profilático como para tratamento contra a infecção por COVID-19. Já testes em alguns pacientes confirmaram que esta medicação foi eficaz na redução da carga viral, sobretudo quando associada à azitromicina<sup>8</sup>.

Destacam-se três prováveis mecanismos de como a HCQN é benéfica para a proteção do desenvolvimento e complicações de infecções por COVID-19: (1) inibição da ligação do receptor pelo vírus; (2) inibição da fusão da membrana pelo vírus; e (3) modulação imune para diminuir a citocina lançamento. Parece diminuir a perigosa progressão do COVID-19 em direção à “tempestade de citocinas”<sup>12</sup>.

Lembramos que esta revisão foi feita no período de 2020 e os dados eram escassos, com a velocidade das informações atuais nossos dados não são precisos e podem ser, em futuro próximo, diferentes ou nulos.

## INDICAÇÕES

Dentre as doenças infecto-parasitárias, a HCQN é indicada em alguns casos de parasitoses provocadas por protozoários. Nesse contexto, merece destaque sua ação como potencial substituta da CQN no tratamento de ataque agudo da malária. Possui rápida atividade esquizocida para todas as espécies e funciona como gametocida para *Plasmodium vivax* e *P. malariae*, ou seja, pode eliminar as formas assexuadas eritrocitárias e os gametócitos, interrompendo o ciclo biológico do parasita. Não tem ação contra as formas hepáticas<sup>13</sup>. Este medicamento é também um potencial tratamento para a COVID-19, mas as evidências científicas em relação a este uso ainda são escassas<sup>14</sup>.

Sua indicação na Reumatologia é ampla, e esse fármaco é aplicado na terapia de diversas patologias (LES, AR, osteoartrite, etc). Sabe-se que seu uso promove a redução da atividade do LES, além de diminuir a frequência e a gravidade das exacerbações, caso mantido em pacientes controlados, e prevenindo o dano orgânico acumulado, além de atuar nas manifestações cutâneas, na serosite e na dor articular. Além disso, provoca me-

hora dos perfis cardiometabólico e lipídico, com destaque para a diminuição dos níveis de LDL, e do metabolismo de carboidratos. Funciona como um co-adjuvante na corticoterapia por reduzir sua dose (“poupador de corticoide”) e o período de uso do mesmo<sup>15</sup>.

Antes usada como 1ª escolha do tratamento na AR, a HCQN atualmente tem sido aplicada, como adjuvante de outras drogas nesta enfermidade. Em associação com o metotrexato (atualmente a 1ª escolha para o tratamento), sobretudo, sabe-se que esse fármaco pode auxiliar na diminuição da atividade da doença<sup>16</sup>. Além da melhora clínica e funcional, seu emprego está associado a diversos benefícios para o paciente, como a redução do risco de diabetes, a formação de um perfil lipídico menos patogênico para as artérias e a diminuição da formação de trombos devido a efeitos na agregação plaquetária. Estudos recentes também indicam que esse fármaco também promove certa proteção contra doenças cardiovasculares<sup>17</sup>. Ainda assim, não há comprovação de que a HCQN possua efeito protetor em relação ao avançar das lesões ósseas<sup>18</sup>.

A Sociedade Brasileira de Reumatologia e a Liga Européia - *European League Against Rheumatism* (EULAR) recomendam seu uso também no tratamento da síndrome de Sjögren<sup>18</sup>. Os efeitos dessa medicação têm menor impacto, se comparados à resposta no LES, mas merecem destaque uma vez que esse distúrbio possui uma gama mais reduzida de opções terapêuticas. Esse medicamento é, portanto, empregado para o controle da inflamação glandular, responsável pelos sintomas secos característicos da enfermidade, além de exercerem efeito também nos sintomas articulares e sistêmicos<sup>15</sup>.

A literatura relacionada ao uso de HCQN nas formas infanto-juvenis das doenças autoimunes é mais escassa. No LES, sabe-se ser recomendada a todos os pacientes, pois reduz a mortalidade e a dislipidemia, além de diminuir as recidivas e possibilitar a interrupção precoce da corticoterapia<sup>19</sup>. Na polimiosite e na dermatomiosite os principais benefícios mencionados estão no controle das manifestações cutâneas, mesmo que com menor eficácia se comparado ao que ocorre no LES<sup>18</sup>.

Em relação à osteoartrite, o medicamento se mostra útil como substituto da CQN, sobretudo nas formas inflamatórias e erosivas, devido

a seus efeitos imunomodulatórios<sup>20</sup>. Enquanto a literatura relacionada à comprovação de seus efeitos nessa patologia é comparativamente escassa, sabe-se que o caráter seguro da HCQN torna seu custo-benefício vantajoso, e seu uso na prática médica tem-se demonstrado eficaz na redução dos sintomas<sup>21</sup>. Vale destacar que novos estudos vêm sendo realizados a fim de atestar a eficácia da HCQN, com resultados variados, de modo que mais investigações se mostram necessárias<sup>22</sup>. Dentre as doenças granulomatosas, existem relatos de melhora no tratamento da sarcoidose, sobretudo nas lesões musculoesqueléticas, ganglionares e pulmonares<sup>15</sup>.

## POSOLOGIA

Seu uso é aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da malária, do LES, do Lúpus Eritematoso Cutâneo Crônico (LECC) e AR<sup>2</sup>. Contudo, tem-se observado a sua utilização também na síndrome de Sjögren, osteoartrite, doenças infecciosas, imunológicas e neoplásicas e, atualmente, como, parte do tratamento da doença por Coronavírus (COVID-19)<sup>23-25</sup>.

Na profilaxia da malária recomenda-se uma dose semanal de 400 mg, duas semanas antes da viagem para locais endêmicos até 8 semanas após o retorno. Já no tratamento, utiliza-se uma dose total de 2000 mg dividida por 3 dias para pacientes com mais de 60 kg, e para pacientes com menos de 60 kg a dose é de 25 mg/kg, dividida por 3 dias<sup>26</sup>.

O tratamento de primeira linha do LECC é composto por fotoproteção, corticosteroides, inibidores de calcineurina e antimaláricos sistêmicos. Dentre os antimaláricos, alguns estudos têm demonstrado a preferência pelo uso da HCQN e em dosagens que variam de 200-400 mg/dia, em monoterapia ou terapia combinada<sup>27</sup>. No LES, independentemente do órgão ou sistema afetado, a HCQN deve ser usada diariamente numa dose de até 6 mg/kg, uma vez que reduz a atividade da doença e nos pacientes controlados reduz a possibilidade de novo surto de atividade (*flare*)<sup>28</sup>.

A HCQN tem sido utilizada em dosagens de 200-400 mg/d no tratamento da AR, juntamente com outras drogas modificadoras do curso da doença<sup>29</sup>.

Apesar de não existir um consenso na literatura, a HCQN é utilizada no controle das manifestações articulares na Síndrome de Sjögren, com

estudos recomendando uma dose de 400 mg/d<sup>30,31</sup>. E no Brasil, mesmo com a falta de estudos mais amplos, observa-se também a utilização dessa droga no tratamento da osteoartrite com a dose variando de 200 a 400 mg/d<sup>21,23</sup>.

Estudos têm demonstrado efeitos antivirais da HCQN contra vários tipos de vírus, incluindo o da Hepatite C. A dosagem de HCQN utilizada por Gouda Kamel Helal et al., em 2016, em pacientes com hepatite C crônica foi de 400 mg/d, em terapia combinada com interferon peguilado e ribavirina<sup>32</sup>.

Devido a pandemia da COVID-19, várias drogas têm sido avaliadas pelo seu potencial terapêutico, dentre elas a HCQN, que demonstrou atividade antiviral *in vitro*<sup>33,34</sup>. Assim, o FDA autorizou o uso da HCQN em caráter emergencial, contudo novas pesquisas estão sendo realizadas para avaliar a sua efetividade<sup>24</sup>. Um estudo observacional conduzido na cidade de New York com 1376 pacientes com COVID-19, utilizando um esquema de 600 mg de HCQN duas vezes no primeiro dia, seguido por 400 mg/d durante mais 4 dias em possível associação com azitromicina, revelou que não houve aumento ou diminuição significativa do risco de intubação ou morte desses pacientes<sup>35</sup>. Um estudo realizado em hospitais franceses, comparou-se um grupo de 84 pacientes com COVID-19 que recebeu HCQN com um grupo controle que não recebeu a droga. A dosagem de HCQN utilizada foi de 600 mg/d por 7 dias em média, e os resultados demonstraram que o uso de HCQN não reduziu o número de admissões em unidades de terapia intensiva e nem de óbitos, quando comparado ao grupo controle<sup>33</sup>. Wei Tang et al., em 2020, conduziram um ensaio multicêntrico, aberto e randomizado para avaliar a eficácia e segurança do uso de HCQN em pacientes adultos com COVID-19 na China. Os 150 pacientes avaliados foram divididos em dois grupos, igualmente, um recebendo apenas cuidados padrão e o outro, cuidados padrão e HCQN, em uma dose de ataque de 1200 mg/d por três dias, seguido por uma dose de manutenção diária de 800 mg por duas ou três semanas, dependendo da severidade da doença. Os autores chegaram à conclusão de que não houve benefícios adicionais de eliminação viral quando a HCQN foi acrescida ao esquema terapêutico, além disso foram notificados alguns efeitos adversos do seu uso<sup>34</sup>.

## EFEITOS ADVERSOS

Têm sido documentado vários efeitos adversos relacionados ao uso da HCQN, o que demanda uma adequada vigilância na sua prescrição. Os mais comumente observados são sintomas gastrointestinais, retinopatia, hiperpigmentação e reações cutâneas. Náuseas, vômitos e diarreias são sintomas comuns e transitórios no uso dos antimaláricos e, em geral, são eliminados com a redução da dose diária. Cardiomegalia e miopatia são efeitos adversos raros, e os sintomas melhoraram com a descontinuação da terapia<sup>2,36,37</sup>.

Há uma prevalência considerável de retinopatia irreversível entre os pacientes que utilizam a medicação por longos períodos. Observou-se que a toxicidade retiniana é de aproximadamente 10% quando o antimalárico é utilizado em doses diárias maiores que 5 mg/kg durante 10 anos, já para pacientes que utilizam a droga por mais de 20 anos essa toxicidade quadruplica. Em doses iguais ou menores que 5 mg/kg, o risco reduz para 1% e 4% para o uso por 10 e 20 anos, respectivamente. Contudo, independente das doses utilizadas nas diferentes situações, vale ressaltar a recomendação da *American Academy of Ophthalmology* (2016) de que a quantidade máxima diária não deva ultrapassar 5 mg/kg de peso atual, visando, principalmente, a segurança retiniana<sup>38,39</sup>.

O uso de doses altas e cumulativas também está relacionado ao aparecimento de hiperpigmentação cutânea, por mecanismos não totalmente definidos<sup>2</sup>. Outras reações cutâneas também têm sido documentadas, sendo as mais comuns as erupções psoriasiformes e morbiliformes, e mais raramente pustulose exantemática generalizada aguda<sup>36</sup>.

Estudos realizados com HCQN no tratamento de COVID-19 têm evidenciado alterações cardíacas, principalmente com prolongamento do intervalo QTc<sup>33,35</sup>. Esse efeito pode ser pronunciado e variar entre os pacientes, e depende da dosagem: observou-se aumento médio neste intervalo de 6,1 ms após uma dose de 600 mg e 28 ms após uma dose de 1200 mg. O uso de HCQN e CQN também parece predispor a arritmias, interferir na repolarização ventricular e aumentar o risco de *torsades de pointes*<sup>40</sup>.

## CONCLUSÃO

A literatura destaca a hidroxicloroquina como um medicamento de grandes vantagens.

Seus múltiplos mecanismos de modulação imunitária, associados a seu baixo custo e perfil de segurança favorável, sobretudo em pacientes gestantes, justificam sua posição como o antimalárico mais frequentemente prescrito no tratamento de doenças autoimunes e reumatológicas, com eficácia particularmente comprovada no LES e na AR. Entretanto, não é um medicamento livre de riscos. Diversos efeitos adversos já foram documentados, com destaque para as complicações

retinopáticas. Portanto, seu uso não deve ser indiscriminado e as dosagens não devem ultrapassar aquelas recomendadas. Em relação a seu uso como tratamento para a COVID-19, a despeito dos achados promissores em laboratório, ainda é cedo para que uma conclusão definitiva seja tomada. Cabe ressaltar, também, que sua utilização nessa doença tem provocado uma nova onda de efeitos colaterais, sobretudo cardíacos, sendo, portanto, necessários mais estudos.

## REFERÊNCIAS

- Ben-Zvi H, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malária to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42:145-53.
- Shippey EA, Wagler VD, Collamer AN. Hydroxychloroquine: an old drug with new relevance. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(6):459-67.
- Pastick KA, Okafor EC, Wang F, Lofgren SM, Skipper CP, Nicol MR, et al. Review: hydroxychloroquine and chloroquine for treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(4):ofaa130.
- Müller-Calleja N, Manukyan D, Canisius A, Strand D, Lackner KJ. Hydroxychloroquine inhibits proinflammatory signalling pathways by targeting endosomal NADPH oxidase. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:891-7.
- Chary MA, Barbuto AF, Izadmehr S, Hayes BD, Burns MM. COVID-19: Therapeutics and Their Toxicities. *J Med Toxicol*. 2020;16(3):284-94.
- Nakagawa M, Sugawara K, Goto T, Wakui H, Numomura W. Hydroxychloroquine binding to cytoplasmic domain of Band 3 in human erythrocytes: Novel mechanistic insights into drug structure, efficacy and toxicity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;473(4):999-1004.
- Schrezenmeier, 2020 - Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:155-66.
- Sinha N, Balayla G. Hydroxychloroquine and covid-19. *Postgrad Med J*. 2020;0:1-6.
- Haladyj E, Sikora M, Gienza AF, Olesińska M. Antimalarials – are they effective and safe in rheumatic diseases? *Reumatologia*. 2018;56(3):164-73.
- Schreiber K, Breen K, Palmar K, Rand JH, Wu XX, Hunt BJ. The effect of hydroxychloroquine on haemostasis, complement, inflammation and angiogenesis in patients with antiphospholipid antibodies. *Rheumatology*. 2018;57(1):120-4.
- Bertolaccini ML, Contento G, Lennen R, Sanna G, Blower P, Ma M, et al. Complement inhibition by hydroxychloroquine prevents placental and fetal brain abnormalities in antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2016;75:30-8.
- Meo SA, Klonoff DC, Akram J. Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(8):4539-47.
- Castro-Cavadía CJ, Carmona-Fonseca J. Evaluación de la eficacia y seguridad de la monoterapia con cloroquina para tratar malária gestacional aguda no complicada debida a *P. vivax*, Córdoba, Colombia, 2015-2017. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2020;71(1):21-33.
- Queiroz EC, Lima KER, Rabelo ZH, Linhares NP, Oliveira LL, Mendes TAD. Uso do fármaco hidroxiclороquina como potencial tratamento do CORONAVIRUS COVID-19: uma revisão de literatura. *Braz J Hea Rev* 2020;3(2):3119-32.
- Danza A, Graña D, Goñi M, Vargas A, Ruiz-Irastorza G. Hidroxiclороquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Med Chil*. 2016;144:232-40.
- Kerr G, Aujero M, Richards J, Sayles H, Davis L, Cannon G, et al. Associations of hydroxychloroquine use with lipid profiles in rheumatoid arthritis: Pharmacologic implications. *Arthritis Care Res*. 2014;66(11):1619-26.
- Sharma TS, Wasko MCM, Tang X, Vedamurthy D, Yan X, Cote J, et al. Hydroxychloroquine use is associated with decreased incident cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1):1-6.
- Neto ETR, Kakehasi AM, Pinheiro MM, Ferreira GA, Marques CML, Mota LMH, et al. Revisiting hydroxychloroquine and chloroquine for patients with chronic immunity-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Adv Rheumatol*. 2020;60:32-43.
- Campos LMA, Sallum AME, Silva CAA. Lúpus eritematoso sistémico na infância. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bertolo MB, Ferreira GA, editores. *Reumatologia: Diagnóstico e Tratamento*. 4 ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014, p. 537-44.
- Rezende UM, Gobbi RG. Tratamento medicamentoso da osteoartrose do joelho. *Rev Bras Ortop*. 2009;44,(1):14-9.
- Kingsbury SR, Tharmanathan P, Adamson J, Arden NK, Birrel F, Cokayne S, et al. Hydroxychloroquine effectiveness in reducing symptoms of hand osteoarthritis (HERO): study protocol for a randomized controlled trial; *Trials*. 2013;14:64.
- Lee W, Ruijgrok L, Boxma-de Klerk B, Kok MR, Kloppenburg M, Gerards A, et al. Efficacy of Hydroxychloroquine in Hand Osteoarthritis: A Ran-



- domized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Care Res* 2018;70(9):1320-5.
23. Seda H, Fuller R. Osteoartrite. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bertolo MB, Ferreira GA. *Reumatologia: diagnóstico e tratamento*. 4. ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014, p. 241-57.
  24. Plantone D, Koudriavtseva T. Current and Future Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Infectious, Immune, Neoplastic, and Neurological Diseases: A Mini-Review. *Clin Drug Investig*. 2018;38(8):653-71.
  25. Lenzer J. Covid-19: US gives emergency approval to hydroxychloroquine despite lack of evidence. *Br Med J*. 2020;369:m1335.
  26. Stokkermans TJ, Trichonas G. Chloroquine And Hydroxychloroquine Toxicity. [Updated 2019 Jun 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537086/>.
  27. Garza-Mayers AC, McClurkin M, Smith GP. Review of treatment for discoid lupus erythematosus. *Dermatol Ther*. 2016;29(4):274-83.
  28. Lanna CCD, Ferreira GA, Telles RW. Lúpus eritematoso sistêmico. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bertolo MB, Ferreira GA. *Reumatologia: diagnóstico e tratamento*. 4. Ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014, p. 378-410.
  29. Rempenault C, Combe B, Barnetche T, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, et al. Clinical and Structural Efficacy of Hydroxychloroquine in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(1):36-40.
  30. Valim V, Serrano EV, Tanure L. Síndrome de Sjögren. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bertolo MB, Ferreira GA. *Reumatologia: diagnóstico e tratamento*. 4. Ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014, p. 329-39.
  31. Wang S, Zhang L, Wei P, Hua H. Is hydroxychloroquine effective in treating primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18:186.
  32. Helal GK, Gad MA, Abd-Ellah MF, Eid MS. Hydroxychloroquine augments early virological response to pegylated interferon plus ribavirin in genotype-4 chronic hepatitis C patients. *J Med Virol*. 2016;88(12):2170-8.
  33. Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *Br Med J*. 2020;369:m1844.
  34. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *Br Med J*. 2020;369:m1849.
  35. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2411-8.
  36. Fernandez AP. Updated recommendations on the use of hydroxychloroquine in dermatologic practice. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):1176-82.
  37. Fava A, Petri M. Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Clinical Management. *J Autoimmun*. 2019;96:1-13.
  38. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386-94.
  39. Abdulaziz N, Shah AR, McCune WJ. Hydroxychloroquine: balancing the need to maintain therapeutic levels with ocular safety: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(3):249-55.
  40. Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *Can Med Assoc J*. 2020;192(17):E450-3.

# Doença Indiferenciada do Tecido Conjuntivo, Doença Mista do Tecido Conjuntivo e Síndromes de Sobreposição

Anna Beatriz de Sant'Anna Nery Andrade Magalhães<sup>1</sup>, João Luiz Pereira Vaz<sup>2</sup>, Leonardo Guedes Costa<sup>1</sup>, Gabriel Ferreira Diaz Abreu<sup>1</sup>, Maria Eduarda de Barros Pardelhas<sup>1</sup>, Felipe Cesar Freire<sup>3</sup>, Maria Cecília da Fonseca Salgado<sup>4</sup>

## RESUMO

**Introdução:** As Doenças do Tecido Conjuntivo (DTC) ou colagenoses abrangem um vasto e heterogêneo grupo de doenças sistêmicas, diagnosticadas ou classificadas de acordo com critérios que consideram características clínicas e a presença ou ausência de marcadores sorológicos específicos. Sabe-se, porém, que muitos dos pacientes com DTC têm um perfil não classificável no início da doença e, tal fato, torna-se um ponto clínico crítico para o médico, com impacto terapêutico e prognóstico. **Objetivo:** Realizar uma atualização bibliográfica sobre o tema, demonstrando os diferentes aspectos da Doença Indiferenciada do Tecido Conjuntivo (DITC), Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC) e Síndrome de Sobreposição (SdS). **Método:** Trata-se de um estudo de atualização da literatura, abrangendo os últimos 10 anos sobre o tema, tendo sido utilizadas palavras-chave em inglês e português nas principais bases eletrônicas. **Conclusão:** As DTC apesar de apresentarem certa similaridade entre seus termos e tratarem de assuntos relacionados, constituem entidades nosológicas distintas, de modo que o conhecimento acerca de cada uma se faz de extrema importância para o correto manejo clínico do paciente.

**Palavras-chave:** colagenose, doenças do tecido conjuntivo indiferenciada, doença mista do tecido conjuntivo.

## Undifferentiated Connective Tissue Disease, Mixed Connective Tissue Disease and Overlap Syndromes

## ABSTRACT

**Background:** Connective Tissue Diseases (CTD) or collagenosis cover a wide and heterogeneous group of systemic diseases, diagnosed or classified according to criteria that includes clinical characteristics and the presence or absence of specific serological markers. However, many of the patients with a CTD have a non-classifiable profile at the beginning of the disease and, this fact, becomes a critical clinical point for the physician, with therapeutic and prognostic impact. **Objective:** Perform a bibliographic update on the topic, showing the different aspects of Connective Tissue Disease (DITC), Mixed Connective Tissue Disease (DMTC) and Overlap Syndrome (SdS). The present study aimed to update the literature review on aspects of Undifferentiated Connective Tissue Disease (UCTD), Mixed Connective Tissue Disease (MCTD) and Overlap Syndrome

## Correspondência

João Luiz Pereira Vaz  
Hospital Universitário Gaffrée e  
Guinle  
Rua Mariz e Barros, 775  
20270-901 - Maracanã/RJ  
Brasil  
E-mail: drjoavaz@gmail.com

<sup>1</sup>Graduandos de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). <sup>2</sup>Professor Adjunto de Reumatologia da UNIRIO e Orientador do Artigo. <sup>3</sup>Professor Assistente de Reumatologia da UNIRIO e Coorientador do Artigo. <sup>4</sup>Professora Titular de Reumatologia da UNIRIO.

(OS). **Method:** This is a bibliographical update of the literature, using references of studies published in the last ten years. The keywords been used in english and portuguese in the main eletronic bases. **Conclusions:** Acknowledge about each of the diseases addressed in this article is essential in clinical practice, since, although similar denominations, they are distinct nosological entities.

**Keywords:** colagenosis, undifferentiated connective tissue disease, mixed connective tissue disease.

## INTRODUÇÃO

Para os reumatologistas, entrar em contato com um paciente que possui manifestações clínicas e sorológicas que sugerem uma doença do tecido conjuntivo (DTC), mas sem que seja possível diagnosticá-la ou classificá-la, é uma condição clínica usual. Sabe-se que muitos dos pacientes com DTC têm um perfil não classificável no início da doença e, tal fato, torna-se um ponto clínico crítico para o médico com impacto terapêutico e prognóstico. Além disso, essa impossibilidade de diagnóstico afeta também o paciente, visto que ter uma doença indefinida pode gerar ansiedade e dificultar a relação médico-paciente.

As DTC abrangem um vasto e heterogêneo grupo de doenças sistêmicas que são imuno-mediadas, caracterizadas pela inflamação dos tecidos conjuntivos do corpo a partir da ativação do sistema imune contra autoanticorpos, gerando danos aos órgãos e tecidos.

Cada uma das DTC é diagnosticada ou classificada de acordo com critérios que consideram características clínicas e a presença ou ausência de marcadores sorológicos específicos, quando disponíveis. Dentre as DTC estão a artrite reumatóide (AR), o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a esclerose sistêmica (ES), a miopatia inflamatória (MI), entre outras.

Apesar de, na prática diária, nem sempre ser possível fazer um diagnóstico de certeza de alguma dessas DTC, este fato não impede o início de um tratamento, mesmo que não seja com uma medicação que atue de modo mais específico.

Neste artigo, são abordados conceitos de síndromes e doenças que confundem médicos de qualquer especialidade, visando esclarecimento do assunto, uma vez que, apesar de usarem termos similares, são muito diferentes, como é o caso da doença indiferenciada do tecido conjuntivo (DITC), da doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) e da síndrome de sobreposição (SdS).

## OBJETIVO

Realizar uma atualização bibliográfica sobre o tema, demonstrando os diferentes aspectos da Doença Indiferenciada do Tecido Conjuntivo (DITC), Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC) e Síndrome de Sobreposição (SdS).

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de atualização bi-

bliográfica, cujo objetivo é difundir a ciência médica por meio de atualizações sobre o tema, de forma não tão abrangente. As perguntas de pesquisa foram: “Qual é a definição de Doença Mista do Tecido Conjuntivo?”; “Quais manifestações clínicas características da DMTC?”; “Quais são os exames complementares e diagnósticos diferenciais da doença?”; “Quais tratamentos estão relacionados a ela?”; “Quais condições podem estar também associadas?”; “Quais são os tipos de critérios diagnósticos e qual é o mais utilizado?”; “Qual a definição de Doença Indiferenciada do Tecido Conjuntivo?”; “Quais são as manifestações clínicas de DITC?”; “Qual a base terapêutica para a DITC?”; “Qual definição de síndrome de sobreposição?”; “Quais são as associações de doenças mais comuns?”; “Qual associação é a mais frequente?”; “Quais a epidemiologia dessa condição?”; “O diagnóstico é definitivo?” e “Qual relação do histórico familiar de doenças auto imunes, em geral, com essa síndrome?”. As bases eletrônicas pesquisadas foram LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências de Saúde), Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), Pubmed, Medscape e Google Acadêmico. Nas bases foram utilizadas palavras-chave em português e inglês. O período de abrangência foi de janeiro de 2010 a outubro de 2020. Para a busca dos artigos utilizamos os descritores padronizados pelos Descritores em Ciências da Saúde, a saber: *overlap syndrome*, *Mixed Connective Tissue Disease*, *Connective Tissue Diseases*, *Undifferentiated Connective Tissue Diseases*, doença mista e doença mista do tecido conjuntivo. Foram usados artigos de revisão, atualização, relatos de caso e estudos de artigos observacionais, a fim de sintetizar o conteúdo de estudos anteriormente publicados.

## Doença Indiferenciada do Tecido Conjuntivo

O termo DITC é usado para definir entidades clínicas caracterizadas por um conjunto limitado de anormalidades clínicas e sorológicas que não atendem a todos os critérios aceitos para uma DTC definida, como o LES, a ES, a AR, entre outras. A DITC apresenta um amplo espectro de sintomas clínicos e imunossorológicos com potencial para progredir para uma doença do tecido conjuntivo estabelecida<sup>1</sup>.

Para o diagnóstico presuntivo de DITC, o paciente deve apresentar sinais e sintomas su-

gestivos de DTC sem preencher o critério específico de nenhuma delas; reatividade para qualquer anticorpo antinuclear não-específico, na ausência de outra condição que o explique e duração da doença maior ou igual a 3 anos desde a avaliação dos primeiros sintomas/sinais<sup>2</sup>. Não é possível realizar um diagnóstico específico, ou seja de uma entidade nosológica, uma vez que a DITC apresenta um quadro clínico inespecífico e heterogêneo, sem marcadores genéticos ou autoanticorpos definidos.

Os sintomas clínicos mais comuns presentes na DITC incluem fenômeno de Raynaud, febre, artrite, serosite (pleurite e pericardite), xerofthalmia ou xerostomia (achados clínicos que fazem parte da chamada síndrome sicca), acometimento cutâneo (fotosensibilidade e rash), sintomas de acometimento de sistema nervoso central e periférico, vasculite, miosite, aterosclerose acelerada e envolvimento pulmonar, sobretudo intersticial<sup>3</sup>. Em relação a este último é importante saber que até 20% dos pacientes têm algum tipo de DTC<sup>4</sup>.

Conti et al, em 2015<sup>5</sup>, realizaram um estudo com 52 pacientes (1 homem e 51 mulheres), diagnosticados com DITC, sendo relatados artralgia (58%), fadiga (35%), síndrome sicca (31%), fenômeno de Raynaud (25%) e mialgia (15%). Foi observado que aproximadamente 70% dos casos permaneceu estável ao longo dos anos, e raramente mostrou regressão espontânea e melhora induzida por tratamento ou, mesmo, progressão para uma doença do tecido conjuntivo definida. Neste estudo foi, ainda, observada uma maior prevalência de Doença Celíaca em pacientes com DITC se comparados com a população em geral, sendo recomendada, assim, a adoção precoce de uma dieta sem glúten para pacientes com DITC e sensibilidade ao glúten. Além disso, em cerca de 10% dos casos podem ser encontradas doenças autoimunes da tireóide<sup>6</sup>.

Em casos raros, a DITC pode apresentar tamponamento cardíaco e glomerulonefrite membranoproliferativa, indicando que houve indução de uma resposta imunomediada por autoanticorpos, podendo levar a diferentes tipos de dano a diferentes tecidos e órgãos, incluindo tecidos cardiovascular e renal<sup>7</sup>.

As colagenoses geralmente incluem a presença de autoanticorpos combinados com características clínicas particulares. Há uma forte evidência de que o desenvolvimento de auto-

anticorpos antecede as manifestações clínicas da doença em questão, esses anticorpos geralmente estão envolvidos na patogênese da doença<sup>8</sup>. Tais anormalidades sorológicas podem incluir a presença de diversos autoanticorpos, entre eles, o fator antinuclear (FAN), anti-ribonucleoproteína (RNP), anti-Ro, anti-La, entre outros<sup>3</sup>.

A incerteza em relação ao diagnóstico, abordagem terapêutica e prognóstico da DITC pode influenciar as estratégias de enfrentamento dos pacientes, desencorajar um acompanhamento e avaliação sistemáticos, que pode ter desvantagens potenciais na identificação precoce de casos que progridem em direção a uma DTC ou desenvolvimento de complicações graves<sup>9</sup>.

O paciente com DITC, em geral, pode ser avaliado e tratado ambulatorialmente. Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), antimaláricos (hidroxicloroquina) e corticosteróides são a base da terapia. As drogas imunossupressoras geralmente são reservadas para o tratamento de manifestações clínicas específicas e quando há envolvimento de órgãos importantes<sup>10</sup>.

### **Doença Mista do Tecido Conjuntivo**

A DMTC é uma enfermidade inflamatória autoimune crônica rara, mas potencialmente grave, que apresenta manifestações clínico-laboratoriais de LES, ES e MI, entretanto, não apresenta critérios que possam fechar o diagnóstico de qualquer uma dessas doenças separadamente, e está associada à presença do anticorpo contra a ribonucleoproteína rica em uridina (anti-U1-RNP ou simplesmente anti-RNP) em altos títulos<sup>11</sup>. Apesar da presença de sinais e sintomas clínicos de dois ou mais distúrbios sistêmicos do tecido conjuntivo, caracteriza-se como uma entidade clínica distinta e independente, ainda que um subgrupo de pacientes possa evoluir para outra doença do tecido conjuntivo durante sua progressão<sup>12,13</sup>. A condição rara da DMTC é confirmada por sua incidência de cerca de 2 pessoas por 100.000 pessoas-ano, numa proporção de 5:1 de mulheres para homens<sup>14</sup>.

Ainda não foram descobertos agentes externos de fato implicados na etiologia desta doença, tornando necessários mais estudos sobre a possibilidade, todavia, sua etiopatogênese permanece pouco discutida. Imagina-se que fatores ambientais (vírus ou produtos químicos)

em pessoas com predisposição genética tenha um papel na ativação imune, mas nenhum fator de risco claro foi identificado até o momento<sup>15</sup>.

O sinal inicial mais comum é o fenômeno de Raynaud, seguido por artralgia (sintoma) e edema das mãos<sup>14</sup>. Frequentemente, as manifestações clínicas ocorrem de forma insidiosa, ao longo de alguns anos, portanto, o quadro clínico completo raramente está presente desde o início, podendo, com o tempo, vir a envolver diversos órgãos e tecidos<sup>16</sup>. O envolvimento articular é bastante frequente, sobretudo a artralgia (90%) e a artrite (50-60%). Anormalidades hematológicas são frequentemente vistas, sobretudo a anemia, além de leucopenia, linfopenia e trombocitopenia. Xerostomia e xerofalmia também são relatadas<sup>8</sup>. O comprometimento músculo-esquelético cursa predominantemente com MI leve, enquanto o gastrointestinal ocorre principalmente no esôfago, com dismotilidade esofágica, podendo chegar a desenvolver esôfago de Barret. O acometimento cardíaco pode envolver apenas o pericárdio (pericardite é a forma de envolvimento cardíaco mais comum), mas outras estruturas podem ser acometidas levando à miocardite, cor pulmonale e insuficiência ventricular esquerda<sup>17,18</sup>. O envolvimento pulmonar ocorre em grande parte dos pacientes, sendo a dispnéia, o sintoma mais comum, podendo também ocorrer tosse, dor pleurítica, alterações da ausculta pulmonar e hemoptise. As manifestações pulmonares incluem derrame pleural, doença pulmonar intersticial (DPI), vasculite pulmonar, doença tromboembólica, hemorragia alveolar, infecções, doenças obstrutivas das vias aéreas e hipertensão arterial pulmonar (HAP)<sup>15</sup>.

Sugere-se que anticorpos circulantes nas doenças reumáticas estejam relacionados a lesões cutâneas como esclerodactilia, esclerose difusa e até mucinose cutânea, condição em que há um acúmulo de mucina ou glicosaminoglicanos na pele e em seus anexos. Essa última relação se explica, portanto, devido a um estímulo dos anticorpos à síntese de glicosaminoglicanos pelos fibroblastos da pele. Tal acometimento é raro e pouco descrito na literatura, dois casos foram relatados e ambos apresentaram o quadro cutâneo de modo isolado, sem outra manifestação clínico-laboratorial<sup>19,20</sup>.

O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) na DMTC é raro. Apesar da neuralgia do trigêmeo ser a manifestação mais

comum do SNC, é extremamente rara ser bilateral e, curiosamente, na maioria das vezes, a mastigação não é implicada<sup>21</sup>. Os pacientes podem apresentar outros envoltimentos neurológicos de vários graus de leve (cefaleia) até formas mais graves como psicose, convulsão, meningite asséptica e perda auditiva neurossensorial. O sistema nervoso periférico também pode ser acometido na forma de neuropatias<sup>15</sup>.

Sobre o aparelho urinário, há comprometimento renal em até 50% dos casos, geralmente com glomerulonefrite membranosa, mas também manifesta-se, em menor frequência, com síndrome nefrótica, glomerulonefrite mesangioproliferativa, vasculopatia renal (semelhante àquela vista na ES) ou insuficiência renal aguda com hipertensão arterial maligna<sup>22</sup>. A DMTC juvenil apresenta maior risco de nefrite que a dos adultos<sup>23</sup>.

Do ponto de vista laboratorial, durante muitos anos havia dúvidas se para se diagnosticar corretamente a DMTC o anti-RNP em altos títulos deveria ser o único autoanticorpo presente, visto que muitos doentes apresentavam outros como o anti-Ro e o anti-La. Atualmente, sabe-se que realmente outros autoanticorpos podem estar presentes, no entanto devido à alta especificidade do anti-Sm e do anti-DNA de dupla hélice para o LES, ambos devem estar ausentes para o diagnóstico correto<sup>11</sup>.

A tipagem dos antígenos de histocompatibilidade, frequentemente, mostra os antígenos leucocitários humanos (HLA) DR4 e DR2. O FAN está reativo em todos os casos, no padrão conferido pelo anticorpo anti-RNP, que é o nuclear pontilhado grosso<sup>23</sup>. No entanto, existem muitos indivíduos com altos níveis de anticorpos que não possuem a sintomatologia “clássica” da chamada DMTC e, da mesma forma, existem pacientes com esses sintomas que apresentam baixos níveis de anticorpos, títulos ou nenhuma evidência de anticorpos anti-RNP<sup>24</sup>.

Para o monitoramento de pacientes com DMTC, devem ser realizados alguns exames, tais como uma triagem anual com ecocardiografia transtorácica com Doppler para HAP. Também podem ser feitas pesquisas para anti-RNP, anticorpo anti-células endoteliais (AECA), aCL e IgG anti-β 2-glicoproteína I (anti-β 2 -GPI), que podem estar associados ao desenvolvimento de HAP, sugerido por níveis mais altos desses

anticorpos em pacientes com DMTC com HAP em comparação com aqueles sem a enfermidade<sup>25</sup>. Para o diagnóstico de envolvimento cardíaco subclínico, testes não invasivos como o eletrocardiograma podem ser realizados<sup>17</sup>.

Existem quatro critérios de diagnóstico amplamente aceitos (critérios de Sharp, Alarcon-Segovia, Kasukawa e Kahn). O de Alarcon-Segovia e Kahn demonstraram a melhor especificidade (ambos de 99,4%) quando comparados aos outros e foram considerados os melhores para realizar o diagnóstico. O critério de Kasukawa, particularmente, mostrou maior sensibilidade (77,5%), e, portanto, é considerado o melhor para rastrear pacientes e descartar a doença. O critério de Alarcon-Segovia inclui um critério sorológico, ou seja, a presença do anti-UIRNP, pelo teste de hemaglutinação, em título  $> 1:1600$  e 5 critérios clínicos: edema de mãos, sinovite, miosite, fenômeno de Raynaud eacroesclerose. Para o diagnóstico de DMTC são necessários pelo menos 3 critérios clínicos e mais o critério sorológico. Já o critério de Kahn inclui um critério sorológico, correspondente a presença de altos títulos de anticorpo anti-UIRNP correspondente ao padrão ANA salpicado em título maior ou igual a 1:2000 associado ao fenômeno de Raynaud e a, pelo menos, dois dos três critérios clínicos, que são miosite, sinovite e edema de dedos<sup>18</sup>.

O tratamento de pacientes com DMTC deve ser realizado por equipes multidisciplinares médicas, a fim de fornecer um tratamento adequado às necessidades dos pacientes<sup>16</sup>. A terapia imunossupressora e os corticosteróides (CE) continuam sendo a base terapêutica para o DMTC<sup>25</sup>, entretanto, o tratamento individual dessa enfermidade depende do tipo e do grau de gravidade das manifestações apresentadas por cada paciente e varia com a evolução do órgão, de acordo com as diretrizes bem definidas atuais de Demonstração de Resultado Abrangente<sup>22</sup>. O uso de CE pode ser prescrito em cursos curtos para alguns sintomas, entretanto, outros pacientes podem necessitar de uso prolongado, sendo importante lembrar que pode levar à aterosclerose prematura ou osteoporose.<sup>8</sup> A azatioprina tem sido usada com bons resultados quando há envolvimento articular, pulmonar ou neurológico<sup>22</sup>. Para a HAP, o tratamento, invariavelmente, é mais agressivo, em que outras terapias podem ser associadas aos CE e imunossupressores, como

prostanóides, antagonistas dos receptores 2 da endotelina e inibidores da fosfodiesterase-5, os quais revelaram melhora da função pulmonar desses pacientes<sup>25</sup>. A serosite responde bem aos CE em monoterapia, entretanto na neuralgia do trigêmeo, a corticoterapia tem pouco efeito e a droga de escolha é a carbamazepina<sup>20</sup>.

A DMTC, assim como outras doenças autoimunes, apresenta um bom prognóstico, possuindo variações entre os pacientes portadores da doença<sup>26</sup>. A esclerodactilia, a esclerose difusa, a hipomotilidade esofágica e a doença do sistema nervoso são as principais causas de morbidade em pacientes com DMTC a longo prazo. Todavia, a HAP é uma causa relativamente comum de morte em pacientes diagnosticados com DMTC, pois aumenta a morbi-mortalidade, devido à rápida progressão da doença e pouca resposta terapêutica<sup>20,24</sup>.

### Síndrome de Sobreposição

Na prática clínica, o conceito de síndrome de sobreposição (SdS) ocorre quando em um mesmo paciente encontramos duas ou mais DTC quaisquer. Identificar essa síndrome é valioso para que se possa esclarecer o prognóstico e também a melhor conduta para cada caso. Dentre as associações mais comuns de duas DITCs que formam uma síndrome de sobreposição estão: ES e LES, ES e SS, ES e AR, ES e MI<sup>27</sup>.

A associação de mais de duas DTC não é tão incomum, podendo estar presente em uma parcela significativa em algumas coortes<sup>28</sup>. Foocharoen et. al, em 2016<sup>29</sup>, realizou um estudo retrospectivo, avaliando os registros de médicos 2006 a 2011 de pacientes da clínica de esclerodemia do hospital *Srinagarind* da Universidade Khon Kaen na Tailândia. Foram incluídos 403 pacientes (276 mulheres e 127 homens) diagnosticados com esclerose sistêmica nesse trabalho. A análise de dados feita pelo autor demonstrou que 17% dos indivíduos apresentavam síndrome de sobreposição, dos quais mais de 70% dos casos eram associação com MI.

Wieloz et al, em 2018<sup>30</sup>, realizou um estudo com 126 pacientes europeus caucasianos, 99 mulheres e 27 homens, do departamento de Reumatologia e doenças do tecido conjuntivo da Universidade Médica de Lublin, e que foram diagnosticados com ES. Dentro do grupo estudado, a taxa de pacientes com DTC que apresentavam

SdS era de 17%, sendo as associações mais comuns com a SS (32%), AR (26,6%), MI (25%), e LES (7,1%). Esses resultados corroboram com o achado de Foocharoen et al<sup>29</sup> em seu estudo com pacientes com ES, e demonstrando que essa síndrome não é incomum em pacientes com uma DTC diagnosticada.

Moinzadeh et al, em 2015<sup>31</sup>, realizou uma pesquisa com 3240 pacientes cadastrados na base de dados *German Network for Systemic Scleroderma* (DNSS) que apontou que 10% apresentava uma SdS, sendo que destes pacientes havia um predomínio do sexo feminino (82%). O acompanhamento clínico ainda demonstrou que, dentre todos os pacientes, a maioria (92%) permaneceu com o diagnóstico SdS ao longo dos anos. Esse estudo demonstrou que aqueles que possuíam a SdS apresentavam mais frequentemente um histórico familiar de doenças reumatológicas autoimunes, quando comparados com pacientes que apresentavam apenas ES.

## REFERÊNCIAS

1. Laczik R, Soltesz P, Szodoray P, Szekanez Z, Kerek G, Paragh G, et al. Impaired endothelial function in patients with undifferentiated connective tissue: a follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(11):2035-43.
2. Ludici M, Irace R, Riccardi A, Cuomo G, Vettori S, Valentini G. Longitudinal analysis of quality of life in patients with undifferentiated connective tissue diseases. *Patient Relat Outcome Meas*. 2017;8:7-13.
3. Nakken B, Bodolay E, Szodoray P. Cytokine Milieu in Undifferentiated Connective Tissue Disease: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(2):152-62.
4. Costa NA, Dias OM, Kairalla RA. Doenças Intersticiais Pulmonares Associadas às Doenças do Tecido Conjuntivo. *Pulmão RJ*. 2013;22(1):26-32.
5. Conti V, Leone MC, Casato M, Nicoli M, Granata G, Carlesimo M. High prevalence of gluten sensitivity in a cohort of patients with undifferentiated connective tissue disease. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015;47(2):54-7.
6. Mosca M, Tani C, Carli L, Bombardieri S. Undifferentiated CTD: A wide spectrum of autoimmune diseases. *Best Pract Res Cl Rh*. 2012;26(1):73-7.
7. Gu X, Chen M, Xu Y, Wang Y. Acquired renal glucosuria in an undifferentiated connective tissue disease patient with a SLC5A2 heterozygous mutation: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(50):e13664.
8. Pepmueller PH. Undifferentiated Connective Tissue Disease, Mixed Connective Tissue Disease, Mixed Connective Tissue Disease, and Overlap Syndromes in Rheumatology. *Mo Med*. 2016;113(2):136-40.

Alharbi et al, em 2018<sup>32</sup>, a partir de um estudo com 1252 pacientes participantes do Toronto Scleroderma Program, comparou a taxa de mortalidade entre um grupo de indivíduos com ES (n= 1166) com um grupo de indivíduos que apresentavam a SdS ES e LES (n=86). O estudo concluiu que pacientes com esta associação foram diagnosticados mais precocemente, e indivíduos de origem asiática foram mais acometidos<sup>32</sup>.

## CONCLUSÃO

Apesar de possuírem nomenclaturas similares, as doenças abordadas neste artigo apresentam-se de formas diferentes, sendo entidades nosológicas distintas, cada qual com suas características específicas para correta classificação. Compreender cada um desses conceitos permite um melhor acompanhamento clínico do paciente, ainda que o diagnóstico não seja conclusivo em um primeiro momento.

9. Antunes M, Scirè CA, Talarico R, Alexander T, Avcin T, Belocchi C, et al. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2019;4:e000786.
10. Hildebrand B, Battafarano DF, Talavera F, Goldberg E, Diamond HS, Diamond HS. Undifferentiated Connective-Tissue Disease: Background, Pathophysiology, Epidemiology. *Medscape* [Internet]. 2018 Jan [acesso em 19 de julho]. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/334482-overview>
11. Caleiro MTC, Miozzi R. Doença Mista do Tecido Conjuntivo. In Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia, editado por José Tupinambá Sousa Vasconcelos. Ed Manole, Barueri, São Paulo, 2019, cap 40, pg 252-6.
12. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinović D, Tamas MM, Pasalić K, Allanore Y, et al. "To be or not to be," ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(4):589-98.
13. Ahsan T, Erum U, Dahani A, Khawaja D. Clinical and immunological profile in patients with mixed connective tissue disease. *J Pak Med Assoc*. 2018;68(6):959-62.
14. Ungprasert P, Crowson CS, Chowdhary VR, Ernste FC, Moder KG, Matteson EL. Epidemiology of Mixed Connective Tissue Disease 1985-2014: A Population Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(12):1843-48.
15. Sapkota B, Al Khalili Y. Doença mista do tecido conjuntivo. *StatPearls* [Internet]. 2020 Jan. Acesso em 22 de agosto de 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542198/?report=reader>.
16. Nica AE, Alexa LM, Ionescu AO, Andronic O,



- Păduraru DN. Distúrbios esofágicos em doenças mistas do tecido conjuntivo. *J Med Life*. 2016;9(2):141-3.
17. Ungprasert P, Wannarong T, Panichsillapakit T, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Ahmed S, et al. Cardiac involvement in mixed connective tissue disease: A systematic review. *Int. J. Cardiol*. 2014;171(3):326-30.
  18. John KJ, Sadiq M, George T, Gunasekaran K, Francis N, Rajadurai E, et al. Clinical and Immunological Profile of Mixed Connective Tissue Disease and a Comparison of Four Diagnostic Criteria. *Int J Rheumatol*. 2020;9692030.
  19. Favarato MHS, Miranda SSC, Caleiro MTC, Assad APL, Halpern I, Fuller R. Cutaneous mucinosis in mixed connective tissue disease\*. *An. Bras. Dermatol*. 2013;88(4):635-8.
  20. Shahane A. Pulmonary hypertension in rheumatic diseases: epidemiology and pathogenesis. *Rheumatol Int*. 2013;33(7):1655-67.
  21. Pignatari JF, Cortês MMM, Barboza FF, Sodr  ACM, Pugliesi AAV, Cortês PHC, et al. Doença mista do tecido conjuntivo e neuropatia do trigêmeo: uma rara associaao. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(1):S218.
  22. Fernandes S, Teixeira C, Falcão LP, Costa AC, Raimundo M, Silva S, et al. Anca negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis and mixed connective tissue disease: a case study. *Braz J Nephrol*. 2019;42(2):245-9.
  23. Costallat LTL, Doenças indiferenciadas, doença mista do tecido conjuntivo e síndrome de superposiao. In: Carvalho, Marco Ant nio P; Lanna, Cristina Costa Duarte; Bertolo, Manoel Barros; Ferreira, Gilda Aparecida. *Reumatologia: diagnóstico e tratamento*. Diagnóstico e tratamento. 4. ed. Rio de Janeiro: Grupo Gen, 2013. Cap. 28. p. 467-73.
  24. Alves MR, Isenberg DA. "Mixed connective tissue disease": a condition in search of an identity. *Clin Exp Med*. 2020;20(2):159-66.
  25. Ciang NCO, Pereira N, Isenberg DA. Mixed connective tissue disease-enigma variations? *J. Rheumatol*. 2017;56(3):326-33.
  26. Corrêa AB, Oiveira MS, Peres A. Evolution of the diagnosis of mixed connective tissue disease. *Clin Biomed Res*. 2019;19(1):89-96.
  27. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M, Doria A. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):363-73.
  28. Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y, Scleroderma overlap syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2011;13(1):14-20.
  29. Foocharoen C, Netwijitpan S, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. Clinical characteristics of scleroderma overlap syndromes: comparisons with pure scleroderma. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(9):913-23.
  30. Wielosz E, Majdan M, Dryglewska M, Targońska-Stepniak B. Overlap syndromes in systemic sclerosis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35(3):246-50.
  31. Moinzadeh P, Aberer E, Ahmadi-Simab K, et al Disease progression in systemic sclerosis-overlap syndrome is significantly different from limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):730-7.
  32. Alharbi S, Ahmad Z, Bookman AA, Touma Z, Sanchez-Guerrero J, Mitsakaki N, Johnson SR. Epidemiology and Survival of Systemic Sclerosis-Systemic Lupus Erythematosus Overlap Syndrome. *J Rheumatol*. 2018;45(10):1406-10.

# Índices de Atividade de Doença em Artrite Reumatóide

Bruna Pelielo Amorim de Mattos<sup>1</sup>, João Luiz Pereira Vaz<sup>2</sup>, Eduarda Vieira Rodrigues<sup>1</sup>, Luiza Preza Rodrigues<sup>1</sup>, Felipe Cesar Freire<sup>3</sup>, Maria Cecília da Fonseca Salgado<sup>4</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune, inflamatória, sistêmica e crônica, de origem multifatorial, início insidioso e acometimento poliarticular e simétrico. Diversos escores, como o DAS 28, SDAI e CDAI, podem ser utilizados para medir a sua atividade, apesar de não haver consenso sobre qual o mais indicado para a prática clínica. **Objetivo:** Realizar uma atualização bibliográfica sobre a métrica da Artrite Reumatoide, com ênfase nos índices de atividade da doença e sua aplicabilidade clínica. **Método:** Trata-se de um estudo de atualização da literatura, abrangendo os últimos 10 anos sobre o tema, tendo sido utilizadas palavras-chave em inglês e português nas principais bases eletrônicas. **Conclusão:** A métrica, utilizando o DAS 28, SDAI e CDAI, transformou a forma de avaliação dos pacientes com Artrite Reumatoide. Por consequência, facilitou a tomada de decisões terapêuticas pelos médicos.

**Palavras-chave:** artrite reumatoide, métrica, escores de atividade.

## Disease Activity Index in Rheumatoid Arthritis

## ABSTRACT

**Introduction:** Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic, systemic, inflammatory and autoimmune disease, multifactorial in origin, insidious onset and with polyarticular and symmetrical involvement. Several scores, such as DAS 28, SDAI and CDAI, can be used to measure their activity, but there is no consensus on which is the most suitable for clinical practice. **Objective:** Perform a bibliographic update on the metric of Rheumatoid Arthritis, with emphasis on disease activity indexes. **Methods:** This is a bibliographical update of the literature, using references of studies published in the last ten years. The keywords been used in english and portuguese in the main electronic bases. **Conclusion:** The metric, using DAS 28, SDAI and CDAI, transformed the form of patients assessment with Rheumatoid Arthritis. Consequently, it facilitated the therapeutic decisions made by doctors.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, metric, activity scores.

## Correspondência

João Luiz Pereira Vaz  
Hospital Universitário Gaffrée e  
Guinle

Rua Mariz e Barros, 775  
20270-901 - Maracanã/RJ  
Brasil

E-mail: drjoaoavaz@gmail.com

<sup>1</sup>Graduandos de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). <sup>2</sup>Professor Adjunto de Reumatologia da UNIRIO e Orientador do Artigo. <sup>3</sup>Professor Assistente de Reumatologia da UNIRIO e Coorientador do Artigo. <sup>4</sup>Professora Titular de Reumatologia da UNIRIO.

## INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória sistêmica, crônica, de origem multifatorial, que afeta, principalmente, as articulações sinoviais, com destruição progressiva da cartilagem articular e anquilose das articulações. Acomete 0,5% a 1% da população mundial<sup>1</sup>, sendo predominantemente do sexo feminino na proporção de 2:1<sup>2</sup>. Em geral, atinge adultos em sua fase de vida mais ativa (entre 40 e 60 anos), ainda que possa ocorrer em qualquer idade<sup>3</sup>.

Costuma se apresentar com início gradual (insidioso), poliarticular, e simétrico. A inflamação articular se expressa por rigidez pós-reposo (sua intensidade reflete o grau do quadro inflamatório), derrame sinovial, dor e impotência funcional. As articulações mais acometidas são as metacarpofalangianas (MCFs) e interfalangianas proximais (IFPs) das mãos, os punhos, os joelhos e as metatarsofalangianas (MTFs), sendo comum evoluir com deformidades (desvio ulnar, dedos em pescoço de cisne, mão em dorso de camelo, entre outras). O nódulo subcutâneo é a manifestação extra articular mais frequente<sup>4</sup>.

Existem dois principais autoanticorpos que podem estar presentes e são de grande relevância para a prática clínica: o fator reumatoide (FR) e o anticorpo antipeptídeo citrulinado (ACPA). O FR pode ser encontrado em 75% a 80% dos pacientes, sobretudo com a doença já estabelecida, sendo que altos títulos costumam ter relação com uma apresentação grave da doença, relacionado a erosões articulares mais intensas e a manifestações extra articulares, como doença pulmonar intersticial e vasculite. É importante ressaltar que, quando em títulos baixos pode estar presente em casos de lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Sjögren primária, malária, hepatite C, rubéola e etc. O ACPA é mais específico e sua presença, per si, predispõe maior risco a dano articular progressivo (doença mais erosiva)<sup>5</sup>. Por se tratar de uma doença inflamatória, os marcadores de fase aguda estão presentes, apresentando, quando a doença está em atividade, um nível elevado da velocidade de sedimentação de hemácias (VHS) e os níveis da proteína C reativa (PtCR)<sup>4</sup>.

O diagnóstico deve ser realizado de forma precoce e precisa, com o objetivo de mitigar a progressão para evitar danos articulares irreversíveis. Segundo o American College of Rheuma-

tology (ACR) e a European League against Rheumatism (EULAR) 2010 o envolvimento articular, as anormalidades nos parâmetros da PtCR e na VHS, a presença de autoanticorpos típicos da AR e a duração geral dos sintomas são critérios diagnósticos de AR. Nessa classificação, o envolvimento articular é graduado de zero a cinco pontos, dependendo do número e tamanho das articulações acometidas (é necessária pelo menos uma lesão clínica comum). Quanto à presença e concentração do FR e ACPA, pode ser dado de zero a três pontos, caso apresente nível anormal de PCR e/ou VHS, recebe um ponto e, por fim, é dado um ponto se a duração dos sintomas for superior a 6 semanas. Assim, é possível uma pontuação máxima de 10 pontos. O diagnóstico de AR é feito, portanto, se a pontuação for superior a 6 pontos, ou se for possível excluir outras causas de sinovite<sup>6</sup>.

Devido à diversidade de apresentação clínica e classes de medicamentos usados em seu tratamento, para se comparar a atividade de doença entre os pacientes, sobretudo para se realizar estudos e protocolos de tratamento específicos, visando a manutenção desta enfermidade, foi necessária a criação de índices de atividade para poder se estratificar melhor qual doente em relação ao grau de gravidade e, em que momento, haveria necessidade de associação ou mudança de classe terapêutica, a fim de melhorar sua função articular e, por conseguinte, sua qualidade de vida.

Nesta atualização bibliográfica, visamos apresentar os índices mais usados na prática diária, a fim de facilitar a compreensão pelo médico não-reumatologista.

## OBJETIVOS

Realizar uma atualização bibliográfica sobre a métrica da Artrite Reumatóide, com ênfase nos índices de atividade da doença e sua aplicabilidade clínica.

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de atualização da literatura. As perguntas de pesquisa foram: “Como é realizada a métrica em AR?”, “Quais são os escores de avaliação da AR?” e “Como os escores de avaliação são usados?”. As bases eletrônicas pesquisadas foram PubMed, SciELO (Scientific Electronic Library Online), UpToDate e LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ci-

ências de Saúde). Em todas as plataformas foram utilizadas as palavras-chave em inglês e português. O período de abrangência foi entre janeiro de 2010 e outubro de 2020. Para a busca dos artigos utilizamos os descritores: artrite; reumatoide; rheumatoid arthritis; DAS 28; SDAI; CDAI. Foram incluídos artigos de pesquisa e revisões sistemáticas em que houvesse dados sobre a métrica em Artrite Reumatoide, abordando os diferentes escores de classificação da doença.

### **DAS 28**

No início dos anos 1990 foi proposto um índice para medida de atividade na prática clínica chamado Disease Activity Score (DAS). Vários recursos tornam o DAS um desafio para uso em ambientes de ensaios clínicos e na prática diária. O DAS emprega o Índice Articular de Ritchie, uma medida com grandes deficiências em termos de viabilidade e confiabilidade, para avaliar a sensibilidade articular, emprega uma extensa contagem de articulações (quarenta e quatro articulações devem ser avaliadas a cada consulta) e os dados necessários para completá-lo são acumulados, tornando a fórmula para calcular a pontuação bastante complexa<sup>7</sup>.

Devido a essas dificuldades, em 1995, o DAS foi modificado sendo avaliadas 28 articulações (DAS 28), incluindo o número de articulações edemaciadas, número de articulações dolorosas, avaliação global da doença feita pelo paciente por Escala Visual Analógica (EVA) de 0 a 10 e VHS. Entretanto, em 2004, foi sugerido o DAS28 usando a PtCR, uma vez que a VHS está sob a influência de vários fatores, como idade, sexo, anemia e proteínas plasmáticas, enquanto a PtCR é mais sensível a alterações de curto prazo na inflamação<sup>8</sup>. Portanto, com o DAS28 reduziu-se o número de articulações avaliadas tornando a avaliação clínica mais rápida, além de poder ser calculado usando tanto a VHS ou a PtCR.

Além de ser simples para a avaliação da inflamação da AR na prática diária, facilita a transferência de conhecimento ou “Medicina baseada em evidências”, pois sendo uma medida absoluta, ele é adequado para determinar e avaliar o status e o curso da atividade da doença em pacientes com AR<sup>9</sup>.

Foram propostas faixas dos escores do DAS 28 que correspondem a alta, moderada e baixa atividade da doença. A alta atividade da do-

ença está relacionada ao DAS28 > 5,1, moderado ao DAS28 de > 3,2 a 5,1; a baixa atividade da doença é considerada na faixa de 2,6 a 3,2. Também foi proposto um ponto de corte para “remissão” (DAS28 < 2,6). Originalmente, as duas variantes DAS28-PtCR e DAS28-VHS eram consideradas intercambiáveis, mas esse não é o caso, e os pontos de corte para os vários estados de atividade da doença mostraram consistentemente ser mais baixos para o DAS28-PtCR do que o DAS28-VHS<sup>7</sup>. Isso sugere que o uso de pontos de corte DAS28-VHS para DAS28-PtCR para a alta atividade de doença subestima o número de pacientes. Assim, a definição de alta atividade é > 4,6 ao usar o DAS28-PtCR, uma vez que é comparável ao ponto de corte validado do DAS28-VHS > 5,1. Esta nova definição deve ser usada juntamente com os limiares relatados anteriormente para o DAS28-PtCR de ≤ 2,9 para baixa atividade e < 2,4 para remissão. Isso permite uma medição mais precisa da atividade da doença quando o DAS28-PtCR for usado<sup>10</sup>. É importante lembrar que para se obter o resultado numérico final, os dados colhidos na avaliação clínica e laboratorial são inseridos em uma calculadora específica ou aplicativo que fazem todos os cálculos.

Deve ficar claro que o DAS28 é uma ferramenta que pode apoiar a decisão clínica, mas não substitui o cuidadoso histórico do paciente e o exame físico. Investigações adicionais podem ser realizadas em caso de discrepâncias entre a resposta da fase aguda e as pontuações articulares<sup>9</sup>.

### **Índice Simplificado de Atividade da Doença (SDAI)**

O SDAI é baseado na soma linear do resultado de cinco variáveis: número de articulações dolorosas (0 a 28 articulações); número de articulações edemaciadas (0 a 28 articulações); avaliação global da doença feita pelo paciente por EVA de 0 a 10; avaliação global da doença feita pelo médico por EVA de 0 a 10; e o nível de PtCR (mg/dl)<sup>11</sup>.

A exigência da dosagem da PtCR pode ser um problema, pois deve ser realizada antes da consulta. Entretanto, o paciente pode não ter acesso a esse exame, esquecer-se de levar o resultado para o médico ou até mesmo fazer uso de um medicamento que interfira diretamente nos reagentes de fase aguda.

Foram propostas faixas dos escores do

CDAI que correspondem à baixa, moderada e alta atividade da doença. A baixa atividade da doença foi definida por um valor de CDAI  $\leq 10$ , a atividade moderada ao valor de CDAI  $\leq 22$ , alta atividade da doença ao valor de CDAI  $> 22$ . Também foi proposto um ponto de corte para remissão, CDAI  $\leq 2.8$ <sup>14</sup>.

O CDAI se correlaciona bem com outros escores de atividade da doença e critérios de resposta, assim como com a progressão do dano articular e do comprometimento funcional. Sua vantagem é a facilitação de decisões imediatas de tratamento a partir de uma base formada por critérios clínicos, incluindo a avaliação das articulações, principais órgãos-alvo da AR. Tal vantagem é útil em ensaios clínicos e na prática médica, pois contorna a possível variação da medição de reagentes de fase aguda dependendo o laboratório<sup>7</sup>. Por outro lado, usa somente um dado objetivo (contagem de articulações edemaciadas). A avaliação da atividade da doença pelo SDAI e CDAI apresentou ótima concordância e correlação, o que reforça que a dosagem da PtCR não é imprescindível para a avaliação clínica de atividade. Portanto, o CDAI pode ser usado em detrimento do SDAI devido a sua simplicidade<sup>15</sup>.

### Informações Comuns aos Índices

Em relação ao acometimento doloroso ou por edema das articulações, o médico deve registrar no prontuário quais são as articulações envolvidas em cada consulta, para posterior comparação e avaliação do progresso do tratamento.

Com exceção do CDAI que utiliza somente dados clínicos, o DAS 28 e o SDAI necessitam de exames laboratoriais recentes, visto que diversas situações interferem diretamente no resultado dos reagentes de fase aguda. O ideal é que o exame seja realizado no mesmo dia ou na mesma semana da consulta. Como na maioria das vezes isso

não é possível, esse prazo pode ser alargado, mas não deve ser muito grande (maior do que um mês, por exemplo) e quando houver essa necessidade, caso haja discrepância entre o exame clínico e o laboratorial, deve ser colhida uma história detalhada dos acontecimentos que ocorreram neste período. Em nosso país, por diversas questões (culturais, socioeconômicas e etc...), há pacientes que fazem os exames solicitados pelo médico no dia seguinte à consulta, mesmo que a próxima ida ao consultório/hospital seja em 3 meses, por exemplo. Outros, no entanto, deixam, para fazer muito perto da consulta, portanto não tendo tempo de o mesmo ficar pronto ou esquecem-se de realizá-los. Devido a isso, há necessidade de sempre ser avaliado o número de articulações dolorosas e edemaciadas, realizado pelo médico, mesmo que não vá ser calculado o CDAI, o qual necessita da EVA.

O uso da EVA para a formulação de todos esses índices pode ser considerada um problema, pois a avaliação da dor é uma caracterização altamente subjetiva, bem como a avaliação global da doença feita pelo paciente e pelo médico. Independente do grau de escolaridade e entendimento do paciente, na maioria das vezes, parece que esta última é mais difícil para ele do que para nós médicos, no entanto há quem discorde dessa opinião.

### CONCLUSÃO

A métrica, utilizando essas ferramentas (DAS28, CDAI e SDAI), mudou a forma de avaliação dos doentes, facilitando a tomada de decisões terapêuticas pelo médico. No entanto, ainda não são excelentes, uma vez que são baseadas em avaliação de dor e EVA, sendo estes dados muito subjetivos, sobretudo em pacientes com síndromes dolorosas difusas como a Fibromialgia. Assim, no futuro, novos índices deverão ser criados para excluir esse tipo de viés.

### REFERÊNCIAS

1. Mezzari MAJMC; Oliveira J, Domenech SC, Júnior NGB, Gevaerd MS. Avaliação da amplitude de movimento na Artrite Reumatoide: uma revisão de literatura. *Cad Bras Ter Ocup* 2016; 25(2): 387-400.
2. Inglaterra BR, Mikuls TR. Epidemiology of, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis. *UpToDate*, 2019. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-risk-factors-for-and-possible-causes-of-rheumatoid-arthritis?search=Epidemiologyof,%20risk%20factors%20for,%20and%20possible%20causes%20of%20rheumatoid%20arthritis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-risk-factors-for-and-possible-causes-of-rheumatoid-arthritis?search=Epidemiologyof,%20risk%20factors%20for,%20and%20possible%20causes%20of%20rheumatoid%20arthritis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Acesso em: 12 jun. 2020.
3. Santos PC, Pena RD. Genética da artrite reumatoide: é necessário um novo impulso em populações latino-americanas. *Rev Bras Reumatol*, 2015; 56(2):171-177.
4. Venables PJW. Clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *UpToDate*, 2019. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-rheumatoid-arthritis?search=Clinical%20manifestations%20of%20rheumatoid%20arthritis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-rheumatoid-arthritis?search=Clinical%20manifestations%20of%20rheumatoid%20arthritis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).

- vel em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-rheumatoid-arthritis/print?search=remissao>. Acesso em: 4 maio 2020.
5. Taylor, PC. Biologic markers in the diagnosis and assessment of rheumatoid arthritis. UpToDate, 2019. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/biologic-markers-in-the-diagnosis-and-assessment-of-rheumatoid-arthritis/print?search=auto>. Acesso em: 4 maio 2020.
  6. Lin YJ, Anzaghe M, Schulke S. Update on the pathomechanism, diagnosis and treatment options for Rheumatoid Arthritis. Cells, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi-nlm-nih.ez39.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC7226834/pdf/cells-09-00880.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2020.
  7. Smolen JS, Aletaha D. Assessment of rheumatoid arthritis activity in clinical trials and clinical practice. UpToDate, 2019. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-rheumatoid-arthritis-activity-in-clinical-trials-and-clinical-practice/print?search=rheumatoid>. Acesso em: 4 maio 2020.
  8. Sengul I, Akcay-Yalbuздag S, Ince B, Goksel-Karatepe A, Kaya T. Comparison of the DAS28-CRP and DAS28-ESR in patients with rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2015;18(6):640-5.
  9. van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2016;34(5 Suppl 101):S40-4.
  10. Fleischmann RM, van der Heijde D, Gardiner PV, Szumski A, Marshall L, Bananis E. DAS28-CRP and DAS28-ESR cut-offs for high disease activity in rheumatoid arthritis are not interchangeable. RMD Open. 2017;3(1):e000382.
  11. Aletaha D, Wang X, Zhong S, Florentinus S, Monastiriakos K, Smolen JS. Differences in disease activity measures in patients with rheumatoid arthritis who achieved DAS, SDAI or CDAI remission but not Boolean remission. Semin Arthritis Rheum, 2020; 50(2):276-84.
  12. Dhaon P, Das S, Srivastava R, Dhakad U. Performances of Clinical Disease Activity Index (CDAI) and Simplified Disease Activity Index (SDAI) appear to be better than the gold standard Disease Assessment Score (DAS-28-CRP) to assess rheumatoid arthritis patients. Int J Rheum Dis, 2018; 21(11):1933-9.
  13. Martins F, Silva J. DAS28, CDAI and SDAI cut-offs do not translate the same information: results from the Rheumatic Diseases Portuguese Register. Rheumatology, 2015; 54:286-91.
  14. Takanashi S, Kaneko Y, Takeuchi T. CDAI and DAS28 in the management of rheumatoid arthritis in clinical practice. Ann Rheum Dis, 2020; 79(5):671-4.
  15. Medeiros M, Oliveira B, Cerqueira J, Quixadá R, Oliveira Í. Correlação dos índices de atividade da artrite reumatoide (Disease Activity Score 28 medidos com VHS, PCR, Simplified Disease Activity Index e Clinical Disease Activity Index) e concordância dos estados de atividade da doença com vários pontos de corte numa população do nordeste brasileiro. Rev Bras Reumatol, 2015; 55(6):477-84.

# Segurança na Abreviação do Jejum Pré-operatório em Pacientes Submetidos a Colecistectomia Videolaparoscópica

Pedro Henrique Stussi Cunha<sup>1</sup>, Aline de Quadros Teixeira<sup>1</sup>, Thiago Scharth Montenegro<sup>1</sup>, Camila Rodrigues de Almeida<sup>1</sup>, Regis Santana Cunha de Oliveira<sup>1</sup>, Sandoval Lage Sobrinho<sup>1</sup>, Alfredo Jorge Vasconcelos Duarte<sup>1</sup>, Maria Ribeiro Ribeiro Santos Morard<sup>1</sup>, Stênio Karlos Alvim Fiorelli<sup>1</sup>, Agostinho Manuel da Silva Ascensão<sup>1</sup>, Rossano Kepler Alvim Fiorelli<sup>1</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a segurança de se abreviar o tempo de jejum pré-operatório em pacientes submetidos a colecistectomia videolaparoscópica. **Métodos:** Pacientes de ambos os sexos foram submetidos a colecistectomia por videolaparoscopia e tiveram o jejum abreviado para um intervalo que variou entre 2 e 4 horas do início da cirurgia com a ingestão de solução oral de carboidratos. Foi observada a frequência de broncoaspiração no momento da indução anestésica e no período pós-operatório imediato, bem como a frequência de náuseas e de vômitos até o momento da alta hospitalar. **Resultados:** Dos 63 pacientes incluídos, houve 5 (7,9%) casos de náuseas, 3 (4,8%) de vômitos e nenhum caso de broncoaspiração. **Conclusão:** Nesse estudo, observamos que a abreviação do jejum pré-operatório com solução oral de carboidratos é segura, não aumentando o risco de broncoaspiração, tampouco a incidência de náuseas e vômitos. **Palavras-chave:** náusea e vômito, pós-operatório, aspiração de conteúdos gástricos, jejum.

## Safety in the abbreviation of preoperative fasting in patients undergoing videolaparoscopic cholecystectomy

## ABSTRACT

**Objective:** To assess the safety of shortening preoperative fasting time in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. **Methods:** Patients of both sexes underwent laparoscopic cholecystectomy and had fasting abbreviated to an interval that varied between 2 and 4 hours from the beginning of the surgery with the ingestion of oral carbohydrate solution. The frequency of bronchoaspiration at the time of anesthetic induction and in the immediate postoperative period, as well as the frequency of nausea and vomiting until the time of hospital discharge was observed. **Results:** Of the 63 patients included, there were 5 (7.9%) cases of nausea, 3 (4.8%) of vomiting and no cases of bronchoaspiration. **Conclusion:** In this study, we observed that the abbreviation of preoperative fasting with oral carbohydrate solution is safe, not increasing the risk of bronchoaspiration, nor the incidence of nausea and vomiting. **Keywords:** postoperative nausea and vomiting, aspiration of gastric contents, fast.

## Correspondência

Rossano Kepler Alvim Fiorelli  
Hospital Universitário Gaffrée e  
Guinle  
Rua Mariz e Barros, 775  
20270-901 - Maracanã/RJ  
Brasil  
E-mail: fiorellirossano@hotmail.com

<sup>1</sup>Departamento de Cirurgia Geral e Especializada, Programa de Pós-Graduação em Medicina - Universidade Federal do Rio de Janeiro - UNIRIO.

## INTRODUÇÃO

O jejum pré-operatório por um período de 8 horas sempre ocupou espaço importante na prática médico-cirúrgica para o preparo dos pacientes que serão submetidos à intervenção cirúrgica eletiva na maioria dos hospitais. Durante décadas essa medida foi adotada no intuito de evitar que ocorresse aspiração pulmonar do conteúdo gástrico pelo paciente durante a indução anestésica.

Em 1946, Mendelson descreve pela primeira vez a pneumonite por aspiração de conteúdo gástrico como uma doença grave e letal<sup>1</sup>, o que veio a reforçar a necessidade de que o paciente estivesse com o conteúdo gástrico diminuído ao máximo no momento da indução anestésica. Para diminuir tal acontecimento, reforçou-se a necessidade do jejum pré-operatório de, no mínimo, 8 a 12 horas. O principal mecanismo fisiopatológico envolvido na síndrome de Mendelson é a lesão pulmonar aguda por ácido e partículas de material gástrico, sem processo infeccioso concomitante. A magnitude do acometimento é diretamente relacionada ao pH e ao volume do conteúdo aspirado. Acredita-se que sejam necessários pH menor que 2,5 e volume maior que 0,3 mL/kg (em torno de 20-25 mL em adultos)<sup>2,3,4</sup>.

No entanto, habitualmente, o jejum praticado ou começa 8 horas antes da cirurgia ou à 00:00h (cirurgias pela manhã). Além disso, muitas vezes ultrapassa 12h, por motivos diversos, sendo longo o suficiente para esgotar suas reservas de carboidratos, levar a graus diferentes de fome, desidratação, cefaleia, náuseas e vômitos em qualquer faixa etária. A sensação de fome causada pelo longo período de jejum traz um grande desconforto para o paciente, aumentando ainda mais sua ansiedade. A ocorrência de náuseas e vômitos é uma das complicações mais comuns nos pacientes que são submetidos a intervenção cirúrgica sob anestesia geral, com um índice de ocorrência relatado em grandes estudos variando em torno de 20-40%<sup>5,6,7</sup>.

Nos últimos anos, alguns trabalhos têm demonstrado que a ingestão de soluções de carboidrato até 2h antes da cirurgia tem sido utilizada ao redor do mundo para prevenir a ocorrência das alterações indesejáveis causadas pelo jejum prolongado, tais como ansiedade, cefaleia, sensação de fome, desidratação, além de náuseas e vômitos no período pós-operatório<sup>8,9,10</sup>.

No trabalho publicado por Hausel et al., em 2001, observou-se que, ao se fornecer aporte pré-operatório de uma solução de carboidrato, reduz-se a fome, a sede e o mal-estar do jejum prolongado no período pré-operatório. A abreviação do jejum tem demonstrado também a diminuição na ocorrência de náuseas e vômitos no pós-operatório por evitar a desidratação<sup>3</sup>.

Em termos de conteúdo gástrico, Chang et al., em 2007, demonstraram em sua análise que não houve diferenças entre os pacientes que foram submetidos ao jejum habitual e os pacientes que tiveram o jejum abreviado. Hoje, muitos países, como Inglaterra, França e Índia têm adotado protocolos mais flexíveis para minimizar o jejum pré-operatório, evitando assim seus efeitos indesejáveis. Algumas sociedades de anestesiologia pelo mundo, como a Sociedade Europeia de Anestesiologia, também adotam a abreviação do jejum pré-operatório com líquidos não particulados (água, chá e café) e maltodextrina como rotina. Outros exemplos são:

- ASA: American Society of Anaesthesiologists;
- AAGBI: Association of Anaesthesiologists of Great Britain and Ireland;
- Cochrane: Cochrane database of Systematic Reviews;
- CAS: Canadian Anesthesiologists Society;
- NNCG: Norwegian National Consensus Guideline;
- RCN: Royal College of Nursing.

### Efeitos do jejum no organismo

A privação completa de alimentos leva à mobilização de proteína própria do organismo para atender às necessidades energéticas. Ainda que a remodelação proteica corresponda de 2,5% a 3% da massa corporal magra diária, em jejum, até 300g de proteína podem ser consumidas diariamente em seres humanos. No início do jejum, a liberação de aminoácidos a partir do músculo esquelético aumenta, como resultado da diminuição na síntese e de grande aumento na degradação proteica. Essas mudanças no metabolismo proteico muscular parecem decorrer do baixo nível de insulina circulante, ainda que os glicocorticoides também desempenhem papel essencial. Nas primeiras horas do jejum, sob a influência da insulina diminuída e do glucagon aumentado, a gliconeo-



gênese hepática fornece estoque limitado (<100g) para manter glicemia sistêmica. Todavia, a gordura constitui a maior parte das calorias disponíveis, e a lipólise bem como a liberação de ácidos graxos livres também ocorrem em resposta aos níveis reduzidos de insulina. Já nos tecidos periféricos ocorre o aumento da utilização de ácidos graxos livres e de corpos cetônicos para a produção de ATP, ao passo que a oxidação da glicose é inibida. Isso ocorre pelo aumento na oxidação dos aminoácidos de cadeia ramificada no músculo, poupando, assim, a glicose. Ao mesmo tempo a gliconeogênese no fígado e nos rins é ativada, utilizando-se glutamina e alanina derivadas do músculo, bem como do lactato e do glicerol liberados pela oxidação de lipídeos. Esse processo acaba levando ao aumento da produção de uréia. Tudo isso, além dos ciclos metabólicos, como os ciclos da glicose-alanina e da glicose-lactato, mantém a glicemia nos tecidos muito dependentes de glicose para produção de energia, como é o caso do cérebro, dos eritrócitos e dos rins. No fígado, a proteólise acelerada induzida pelo jejum ocorre principalmente nos lisossomos. Entretanto, no tecido muscular, a ativação da via proteolítica dependente de ubiquitina-ATP é responsável, principalmente, pelo aumento da degradação proteica no jejum<sup>12,13</sup>.

No jejum prolongado, a gliconeogênese a partir de proteínas corpóreas e a perda de massa muscular reduzem-se gradualmente. O fator mais importante para diminuir a necessidade de glicose durante o jejum é a menor requisição pelo cérebro porque esse órgão passa a utilizar corpos cetônicos para a produção de grande parte de seu ATP. Após cerca de 4 horas, começa a ser realizada a gliconeogênese, principalmente no fígado, que corresponde à formação de glicose a partir de substâncias não glicídicas, tais como aminoácidos e glicerol. O tempo de jejum convencional utilizado agrava a resistência à insulina e influencia a elevação da glicemia, principalmente por ser frequente um jejum previsto de seis horas se estender às vezes por mais de 12 horas. Adicionalmente, o jejum noturno ou por mais de 4 horas acrescenta graus variáveis de desidratação dependendo do tempo em que o paciente fez a última refeição. Como consequência dessa desidratação ocasionada pelo jejum, ocorre aumento na ocorrência de náuseas e vômitos.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram incluídos neste estudo 63 pacientes selecionados para serem submetidos à colecistectomia por vídeo-laparoscopia, durante o período de maio de 2014 a dezembro de 2015, no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

Os pacientes que apresentavam classificação pela Sociedade Americana de Anestesiologistas maior que ASA II não foram incluídos nesse estudo. Os pacientes que apresentavam diabetes mellitus, doença hepática ou renal, ou gestação, foram excluídos. Pacientes com suspeita de doença de via biliar ou doença de via biliar, como coledocolitíase já diagnosticada, também não participaram.

No dia da cirurgia, todos os pacientes receberam 200ml de solução de carboidrato (chá claro com maltodextrina) via oral, levando da ingesta até o ato anestésico no máximo 4 horas.

Ao dar entrada na sala operatória, todos os pacientes foram monitorados através de aferição não invasiva da pressão arterial, eletrocardiograma, frequência cardíaca, oximetria de pulso e capnografia. Após a realização de acesso venoso periférico e de o paciente ser pré-oxigenado, foi realizada a indução anestésica. Durante a laparoscopia, foi mantida uma pressão intra-abdominal entre 12 e 15 mmHg através da insuflação da cavidade abdominal com CO<sub>2</sub>. Terminado o ato operatório, a cavidade abdominal foi esvaziada ao máximo pelos portais de punção através de compressão manual da parede abdominal.

## RESULTADOS

Foram incluídos 63 pacientes, sendo 55 (87,3%) mulheres e 8 (12,7%) homens. A média de idade dos pacientes foi de 47,4 anos, variando entre 15 e 82 anos de idade. A distribuição etária da amostra foi 19% menores de 30 anos, 56% de 30 a 59 anos e 25% com 60 anos ou mais.

Não foram observadas, durante o ato cirúrgico e anestésico, qualquer alteração hemodinâmica ou complicações.

Dos 63 pacientes submetidos à redução do tempo de jejum pré-operatório, 5 (7,9%) pacientes apresentaram náuseas, 3 (4,8 %) apresentaram vômitos e não houve nenhum caso de aspiração pulmonar de conteúdo gástrico tanto durante a indução anestésica quanto no período pós-operatório.

## DISCUSSÃO

Há algumas décadas se discutem os efeitos indesejáveis do jejum prolongado, e a real necessidade de tal procedimento para que se tenha uma cirurgia segura. O motivo para a realização do jejum pré-operatório é a diminuição do risco e do grau de regurgitação do conteúdo gástrico, prevenindo assim a aspiração pulmonar e suas complicações. Apesar de a incidência de aspiração pulmonar no período perioperatório ser relativamente baixa, suas complicações (pneumonite química) são graves o bastante para despertar tal preocupação. Em 1833, Beaumont já notava que, após ingestão de líquidos, o esvaziamento do estômago ocorria em menos de 1 hora, enquanto o tempo de esvaziamento para os sólidos era muito mais longo<sup>16</sup>.

Um estudo realizado por Olsson et al., em 1986, no Scandinavian Teaching Hospital, observou que a incidência de aspiração variou entre 0,7 e 4,7 por 10.000 anestésias<sup>14</sup>.

Dez anos depois, outro estudo realizado por Mellin Olsen et al. No Norwegian Hospital observou uma incidência de 2,5 pacientes por 10.000 anestésias<sup>15</sup>.

Em 2009, Oliveira et al. publicou um estudo na Revista Brasileira de Anestesiologia demonstrando que a abreviação do tempo de jejum pré-operatório não está associada a aumento na ocorrência de aspiração pulmonar de conteúdo gástrico<sup>19</sup>.

Atualmente, como no trabalho realizado por Maekawa et al., o jejum absoluto de no mí-

nimo 8 horas ou a partir da meia-noite tem sido substituído por períodos menores de jejum pré-operatório por meio da ingestão de líquidos até 2 horas antes da cirurgia<sup>17,18</sup>.

Com relação à ocorrência de aspiração pulmonar, nosso estudo mostrou resultados parecidos, não tendo havido a ocorrência de nenhum caso<sup>15</sup>.

Em relação à frequência de náuseas e de vômitos, observam-se também números muito parecidos com o trabalho de Aguilar-Nascimento et al., em 2007, em que, inclusive, se demonstra uma diminuição na sua ocorrência quando comparado ao seu grupo controle. 20

## CONCLUSÃO

Assim, como demonstraram os estudos citados, a abreviação do jejum pré-operatório para até 2 horas com solução oral de carboidrato é uma prática segura, não aumentando o risco e a ocorrência de broncoaspiração durante a indução anestésica, além de reduzir os efeitos deletérios do jejum evitando o catabolismo, diminuindo a resistência à insulina e diminuindo a ocorrência de náuseas e de vômitos, no pós-operatório, por evitar graus maiores de desidratação que ocorrem quando o tempo de jejum se prolonga. A abreviação do jejum pré-operatório tem também um papel importantíssimo do ponto de vista do bem-estar do paciente, diminuindo a sensação de fome, levando a uma redução importante da ansiedade e do desconforto do paciente no pré-operatório.

## REFERÊNCIAS

- Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1946;52:191-205.
- Fisk RL, Symes JF, Aldridge LL, Couves CM. The pathophysiology and experimental therapy of acid pneumonitis in ex vivo lungs. *Chest* 1970;57:364-70.
- James CF, Modell JH, Gibbs CP, Kuck EJ, Ruiz BC. Pulmonary aspiration effects of volume and pH in the rat. *Anesth Analg* 1984;63:665-8.
- Exarhos ND, Logan WD Jr, Abbott OA, Hatcher CR Jr. The importance of pH and volume in tracheobronchial aspiration. *Dis Chest* 1965;47:167-9.
- Apfelbaum JL, Caplan RA, Connis RT, Epstein BS, Nickinovich DG, Warner MA, et al. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: Application to healthy patients undergoing elective procedures. *Anesthesiology* 2011;114:495-511.
- de Aguilar-Nascimento JE, Dock-Nascimento DB. Reducing preoperative fasting time: A trend based on evidence. *World J Gastrointest Surg* 2010;2:57-60.
- Bisgaard T, Kristiansen VB, Hjortsø NC, Jacobsen LS, Rosenberg J, Kehlet H. Randomized clinical trial comparing an oral carbohydrate beverage with placebo before laparoscopic. *Lakartidningen* 1997;94:1372-6.
- Ljungqvist O, Lagerkranser M, Thorell A, Nygren J, Hausel J, Efendic S. New discoveries on metabolic preparation prior to surgery: Carbohydrate loading is better than fasting. *Lakartidningen* 1997;94:1372-6.
- Chang WK, McClave SA, Hsieh CB, Chao YC. Gastric residual volume (GRV) and gastric contents measurement by refractometry. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007;31:63-8.
- Kaska M, Grosmanová T, Havel E, Hyspler R, Petrová Z, Brtko M, et al. The impact and safety of preoperative oral or intravenous carbohydrate administration versus fasting in colorectal surgery - A randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr*

- 2010;122:23-30.
11. Hausel J, Nygren J, Lagerkranser M, Hellström PM, Hammarqvist F, Almström C, et al. A carbohydrate-rich drink reduces preoperative discomfort in elective surgery patients. *Anesth Analg* 2001;93:1344-50.
  12. Mitch WE, Goldberg AL: Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* 335:1897-1905, 1996.
  13. Jagoe RT, Goldberg AL: What do we really know about the ubiquitinproteasome pathway in muscle atrophy? *Curr Opin Clin Nutr Metab*.
  14. Olsson GL, Hallen B, Hambræus-Jonzon K - Aspiration during anaesthesia: a computer-aided study of 185,358 anaesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1986;30:84-92.
  15. Mellin Olsen J, Fasting S, Gisvold SE - Routine preoperative gastric emptying is seldom indicated. A study of 85,594 anaesthetics with special focus on aspiration pneumonia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1996;40:1184-1188.
  16. Splinter WM, Schreiner MS - Preoperative fasting in children. *Anesth Analg*, 1999;89:80-89.
  17. Maekawa N, Mikawa K, Yaku H et al - Effects of 2, 4 and 12 hours fasting intervals on preoperative gastric fluid pH and volume, and plasma glucose and lipid homeostasis in children. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1993;37:783-787.
  18. Schreiner MS, Triebwasser A, Keon TP - Ingestion of liquids compared with preoperative fasting in pediatric outpatients . *Anesthesiology*, 1990;72:593-597.
  19. Oliveira KGB, Balsan M, Oliveira SDS, Aguilar-Nascimento JE - A abreviação do jejum pré-operatório para duas horas com carboidratos aumenta o risco anestésico. *Rev Bras Anesthesiol*, 2009; 59(5): 577-84.
  20. de Aguilar-Nascimento JE, Dock-Nascimento DB, Faria MSM, Maria EV, Yonamine F, Silva MR, Adler T. Ingestão pré-operatória de carboidratos diminui a ocorrência de sintomas gastrointestinais pós-operatórios em pacientes submetidos à colecistectomia. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2007;20:77-80.

# Síndrome de Felty: Uma Atualização Bibliográfica

Claudio Garcia Pereira Resende<sup>1</sup>, João Luiz Pereira Vaz<sup>2</sup>, Sarah Regina Pereira de Matos<sup>1</sup>, Carlos Vinicius Mello Nogueira Cerqueira<sup>1</sup>, Felipe Cesar Freire<sup>3</sup>, Maria Cecília da Fonseca Salgado<sup>4</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A Síndrome de Felty (SF) é uma enfermidade autoimune crônica, rara, caracterizada pela tríade artrite reumatoide, esplenomegalia e neutropenia. Esses indivíduos geralmente são reagentes para o fator reumatoide e aos anticorpos antiproteínas citrulinadas. **Objetivo:** Realizamos uma atualização bibliográfica a respeito da SF, abordando manifestações clínicas, exames complementares, diagnósticos diferenciais e tratamento. **Conclusão:** Apesar de ser um diagnóstico clínico de exclusão e uma enfermidade rara, apresenta manifestações sistêmicas diversas, cuja intervenção precoce contribui para uma melhor qualidade de vida do paciente.

**Palavras-chave:** síndrome de Felty, artrite reumatoide, neutropenia, esplenomegalia, auto anticorpos.

## Felty's syndrome: a bibliographic update

## ABSTRACT

**Introduction:** Felty's Syndrome (FS) is a rare chronic autoimmune disease, characterized by the triad of rheumatoid arthritis (RA), splenomegaly and neutropenia. These patients usually present rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibodies positive in their blood tests. **Objective:** To conduct a update around FS, approaching the clinical manifestations, complementary exams differential diagnosis and treatment. **Conclusion:** Although FS is a diagnosis of exclusion and rare disease, it can present several systemic manifestations, which early treatment may improve patient's life quality.

**Keywords:** Felty's syndrome, rheumatoid arthritis, neutropenia, splenomegaly, autoantibodies.

## Correspondência

João Luiz Pereira Vaz  
Hospital Universitário Gaffrée e  
Guinle

Rua Mariz e Barros, 775  
20270-901 - Maracanã/RJ  
Brasil

E-mail: drjoaovaz@gmail.com

---

<sup>1</sup>Graduandos de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) (6º período). <sup>2</sup>Professor Adjunto de Reumatologia da UNIRIO e Orientador do Artigo. <sup>3</sup>Professor Assistente de Reumatologia da UNIRIO e Coorientador do Artigo. <sup>4</sup>Professora Titular de Reumatologia da UNIRIO.

## INTRODUÇÃO

Síndrome de Felty (SF) é uma enfermidade autoimune rara que possui envolvimento sistêmico, articular e extra articular. É caracterizada pela presença da tríade Artrite Reumatoide (AR), leucopenia (granulocitopenia) e esplenomegalia<sup>1</sup>. Não há teste diagnóstico específico, por isso o mesmo é feito através da clínica e é considerado um diagnóstico de exclusão<sup>2</sup>. Em geral, ocorre em pacientes com AR de longa evolução, de sorologia reativa para o fator reumatoide (FR) e Anticorpos Antiproteínas Citrulinadas (ACPA), com presença de manifestações sistêmicas, seguido da neutropenia inexplicada, que deve ser constante por seis meses<sup>3</sup>. Diante uma neutropenia em AR, antes de confirmar-se que é SF, devem ser afastados os diagnósticos diferenciais para a causa dessa queda no número de neutrófilos. Na SF essa causa é multifatorial e inclui deficiência da granulocitopoiese e sequestro periférico de neutrófilos, com aumento de infecções bacterianas, com maior susceptibilidade para *Staphylococcus aureus*, e *Pseudomonas aeruginosa*<sup>2</sup>. Essa síndrome possui incidência inferior a 1% nas populações ocidentais, sendo mais frequente no gênero feminino na proporção de 3:1 e com pico entre 50-70 anos<sup>3</sup>. Seu tratamento consiste na redução da artralgia, combate a infecções secundárias e na prevenção de deformidades articulares. Drogas antirreumáticas são utilizadas para o tratamento da neutropenia, sendo o metotrexato o medicamento de primeira escolha<sup>1,3</sup>.

Mesmo sendo uma síndrome rara, considerada por alguns autores uma variante da AR, como apresenta manifestações sistêmicas podendo ser de grande gravidade, levando à perda de qualidade de vida do paciente, apresentamos neste artigo uma atualização sobre o assunto.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Diversos são os sintomas que podem levar à suspeita do diagnóstico de SF. Como a SF é uma manifestação rara da AR estabelecida, em geral com 10 anos ou mais de evolução, é muito comum o paciente apresentar deformidades articulares das mãos com erosões ósseas graves e nódulos subcutâneos (principal manifestação extra articular da doença) e depois evoluir com neutropenia<sup>5</sup>.

Em alguns casos raros, esse padrão característico não é seguido e as manifestações extra articulares podem ser a apresentação inicial da

AR, mesmo na ausência de evidência clínica de sinovite em atividade<sup>6</sup>. Nesse contexto, dores e expansões abdominais podem revelar o desenvolvimento de esplenomegalia. Pode ainda surgir febre intermitente, linfadenopatia, vasculite, neuropatias, úlceras em membros inferiores e pigmentações anormais na pele<sup>7</sup>. Além disso, embora ainda mais raro, pode haver envolvimento hepático evidenciado por hiperplasia regenerativa nodular e hipertensão portal com varizes esofágicas<sup>8</sup>.

Dentre as manifestações clínicas, merece grande destaque as infecções recorrentes, pois são justificadas pela neutropenia que é a mais marcante característica dessa síndrome. As infecções costumam ocorrer na pele, boca e vias aéreas<sup>5</sup>. Os principais patógenos causadores de infecções em pacientes com SF estão *Staphylococcus aureus*, bactérias entéricas Gram negativas, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Herpes zoster* e, até fungos, fazem parte desta relação<sup>8</sup>.

## EXAMES COMPLEMENTARES

Visto que a SF é um diagnóstico de exclusão, há uma gama de exames que podem auxiliar no diagnóstico ao descartar outras doenças. Ao mesmo tempo, um determinado conjunto de resultados sugere o diagnóstico de SF. Nesse contexto, a dosagem de neutrófilos no sangue atinge valor crítico quando a contagem está abaixo de  $0,5 \times 10^9/L$ . Entretanto, a neutropenia não deve desviar a atenção de outras manifestações hematológicas importantes como a anemia e a trombocitopenia. A granulocitopenia que pode ser temporária e, até ter remissão espontânea, também pode estar presente dependendo do grau de supressão mielóide<sup>8</sup>. Sendo assim, a biópsia da medula óssea é importante para descartar doenças mielo e/ou linfoproliferativa e serve para descartar outras doenças infecto-parasitárias<sup>4</sup>. Além da neutropenia, outro fator que contribui para o maior índice de infecções é o elevado nível de imunocomplexos circulantes, gerando hipocomplementemia<sup>5</sup>. Outro achado laboratorial é a elevação da velocidade de sedimentação das hemácias (VHS).

Vários autoanticorpos devem ser dosados para obter um diagnóstico mais acurado, dentre eles o fator reumatoide, presente em altos títulos na maioria dos pacientes (95%), entretanto, uma pequena parcela de pacientes pode apresentar baixos títulos<sup>5</sup>. Também são comuns títulos ele-

vados de anticorpos contra peptídeos citrulinados (ACPA)<sup>8</sup>. O Fator Antinuclear (FAN) pode estar reagente em muitos casos e os marcadores genéticos podem ser importantes para o estabelecimento do diagnóstico, como é o caso do HLA-DR4\*0401, encontrado em quase 80% dos pacientes com SF<sup>4</sup>.

Dentre os exames de imagem, podem ser utilizadas radiografias simples para a identificação de erosões articulares sugestivas de AR, ultrassonografia (USG) com PowerDoppler para avaliação de sinovite em atividade, bem como USG e tomografia computadorizada de abdome total para detectar a presença de esplenomegalia<sup>10,11</sup>.

### DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Um dos desafios de se estabelecer o diagnóstico de SF é justamente a grande diversidade de doenças que podem apresentar neutropenia, sobretudo as doenças hematológicas (mielodisplasia, aplasia medular, linfoma de Hodgkin)<sup>4</sup>. A leucemia linfocítica de células T grandes granulares (leucemia T-LGL) é um desafio diagnóstico, uma vez que apresenta similaridade de aspectos clínicos e imunogenéticos com a SF. Até 40% dos pacientes com SF apresentam elevação do número de células T-LGL na circulação periférica. Para alguns autores a similaridade é tão grande que quando identificam leucemia T-LGL associada a artrite reumatoide sem SF, a denominam de Pseudo-Felty<sup>12</sup>.

As infecções crônicas, as deficiências de vitamina B12 e/ou ácido fólico, o hiperesplenismo, as intoxicações por drogas, a esclerose múltipla e os transplantes de medula óssea, renal ou de células-tronco também são diagnósticos diferenciais<sup>4</sup>.

Além disso, a SF pode ser facilmente mascarada por diagnósticos diferenciais como a síndrome de Sjögren e o lúpus eritematoso sistêmico, pois ocorre muitas características clínicas e laboratoriais que se sobrepõem. Como ocorre em toda doença autoimune crônica, os pacientes com SF podem apresentar anemia normocítica e normocrômica sendo necessário descartar outras causas de anemia (deficiência de ferro, perda crônica de sangue ou anemia megaloblástica)<sup>8</sup>.

Apesar da esplenomegalia ser um dos sinais da tríade da SF, é importante se certificar de que não é secundária a uma outra doença, como cirrose hepática, brucelose, endocardite bacteria-

na, histoplasmose, amiloidose e leishmaniose visceral<sup>8</sup>.

### TRATAMENTO

Devido sua raridade, a produção de evidências robustas, como ensaios clínicos, acerca de seu manejo é difícil, não havendo, portanto, um tratamento definitivo preconizado. O objetivo da terapêutica consiste em diminuição do risco de infecção oriundo da granulocitopenia, através do reestabelecimento de níveis adequados de neutrófilos séricos e remissão da atividade articular e das manifestações extra articulares. A experiência clínica sugere que o uso de diferentes Drogas Modificadoras do Curso da Doença Artrite Reumatoide (DMARD) possa contribuir para a melhora da neutropenia e da frequência de infecções, sendo o Metotrexato (MTX) o mais recomendado para primeira escolha<sup>13</sup>. A avaliação da efetividade do tratamento se dá após 4 meses, quando eventuais substituições são avaliadas<sup>14</sup>. O MTX é um anti-metabólico, antifolato, que inibe a síntese de purinas. Seu uso na SF é usualmente feito em baixas doses, usualmente 7,5mg por semana<sup>7,15</sup>.

Quando o paciente não pode usar o MTX, outros DMARD como hidroxicloroquina, sulfasalazina, leflunomida e azatioprina podem ser uma opção<sup>13</sup>. A ciclosporina pode substituir o MTX como primeira linha em paciente com eritroblastopenia ou como segunda linha. Presença de HLA-DR4 indica forte possibilidade de resposta terapêutica à ciclosporina. Ciclofosfamida oral também é uma alternativa como primeira linha ou em caso de falha do MTX e da ciclosporina<sup>14</sup>.

Em casos de SF refratária ao MTX, há relatos de uso de DMARD biológico, dentre eles o antifator de necrose tumoral  $\alpha$  (etanercepte, infliximabe e adalimumabe), bem como o abatacepte, um modulador da ativação de linfócitos T<sup>16</sup> o tocilizumabe (anticorpo monoclonal anti-IL-6) e o rituximabe (anti-CD20).

Li et al., em 2020,<sup>17</sup> relataram um caso de SF em um paciente de 67 anos, do sexo masculino. Apesar do diagnóstico de AR há 20 anos, fazia somente tratamento com Medicina Chinesa para alívio sintomático. No entanto, devido à piora dos sintomas foi internado, apresentando o índice de atividade de doença DAS28 de 7,05, demonstrando altíssima atividade da doença. Foram realizados diversos exames clínico-laboratoriais que demonstraram altos títulos de FR

e ACPA, leucopenia e esplenomegalia importante. O tratamento inicial usou leflunomida 10mg/d associada ao tocilizumabe (anticorpo monoclonal anti-IL-6) por 3 meses. Posteriormente, manteve um ano e meio com tocilizumabe em monoterapia e, por fim, somou-se o MTX. A evolução foi excelente, com baixa gradual do DAS28, chegando à remissão clínica.

O Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos (G-CSF) em baixas doses é um tratamento efetivo para SF com neutropenia grave e infecções recorrentes e pode ter valor terapêutico no manejo no período pré-operatório em pacientes submetidos à esplenectomia<sup>18</sup>. No entanto, esta ablação cirúrgica deve ser recomendada como último recurso, não sendo indicada de forma pro-

filática. Apenas em casos de neutropenia grave e infecções recorrentes com falha terapêutica das medicações mencionadas<sup>8</sup>.

## CONCLUSÃO

A SF consiste em um desafio para os profissionais de saúde, visto que as manifestações clínicas podem não obedecer um padrão pré-estabelecido e ordenado. Além disso, muitos são os diagnósticos diferenciais que podem mascarar essa síndrome. Nesse contexto, o médico precisa estar constantemente atualizado acerca das ferramentas que podem ser usadas para o diagnóstico mais preciso e precoce possível. Isso porque o tratamento na fase inicial pode postergar o uso de medidas terapêuticas mais radicais.

## REFERÊNCIAS

- Domínguez M, Lugo D, Hortazo M, Cardona N, Del Río D, Barragán E, Vornetti S, Schejtman A. Síndrome de Felty. Presentación de un caso y revisión bibliográfica. *Rev. Argent. Dermatol.* 2013;94(1). Acesso em 25/05/2020. Disponível em: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1851300X2013000100005&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851300X2013000100005&lng=es).
- Jain T, Mittal C, Sengupta R, Rubin B. Non-articular Felty's syndrome: An uncommon diagnosis. *Neth J Med.* 2015; 73 (9): 435-6.
- Arando A, Videla J, Loza C. Síndrome de Felty: reporte de caso. *Rev. Méd. La Paz.* 2015; 21(2):46-9.
- Viana R, Neiva C, Dias A, Souza E, Pádua P. Síndrome de Felty e Calazar: um desafio para o reumatologista. *Rev. Bras. Reumatol.* 2010; 50 (6); 710-5.
- Shawaqfeh MS, Bennet K. Cellulitis in the Presentation of Felty's Syndrome: A Case Report. *J Mol Biomark Diagn.* 2015; 6(2):1-2.
- Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimm Rev* 2011;11(2):123-31.
- Xiao RZ, Xiong MJ, Long ZJ, Fan RF, Lin DJ. Diagnosis of Felty's syndrome, distinguished from hematological neoplasm: A case report. *Oncol Lett.* 2014;7(3):713-6.
- Owlia MB, Newman K, Akhtari M. Felty's Syndrome, Insights and Updates. *The Open Rheumatol J.* 2014;8:129-36.
- Dwivedi N, Radic M. Neutrophil activation and B-cell stimulation in the pathogenesis of Felty's syndrome. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122(7-8):374-9.
- Yazıcı A, Uçar A, Mehtap Ö, Gönüllü EÖ, Tamer A. Presentation of three cases followed up with a diagnosis of Felty syndrome. *Eur J Rheumatol.* 2014;1(3):120-2.
- Savola P, Brück O, Olson T, Kelkka T, Kauppi MJ, Kovanen PE, Kytölä S, Sokka-Isler T, Loughran TP, Leirisalo-Repo M, Mustjoki S. Somatic STAT3 mutations in Felty syndrome: an implication for a common pathogenesis with large granular lymphocyte leukemia. *Haematol.* 2018;103(2):304-12.
- Catolino NM, Lopes MP, Azevedo VF. Leucemia linfocítica de células T grande granulares em pacientes com síndrome de Felty. *Rev. Bras. Reumatol.* 2016;56 (supl1):S1-S169:8-9.
- Narváez J, Domingo-Domenech E, Gómez-Vaquero C, López-Vives L, Estrada P, Aparicio M, Martín-Esteve I et al. Biological Agents in the Management of Felty's Syndrome: A Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41(5):658-68.
- Lazaro E, Morel J. Management of neutropenia in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2015;82(a):235-9.
- Rozin AP, Hoffman R, Hayek T, Balbir-Gurman A. Felty's syndrome without rheumatoid arthritis?. *Clin Rheumatol.* 2013;32(5):701-4;
- Hamada-Ode K, Taniguchi Y, Shimamura Y, Kagawa T, Terada Y. Efficacy of abatacept for Felty's syndrome [letter] *Rheumatology (Oxford)* 2020;59 (1): 256-9.
- Rongda L, Qi W, Pan C, Shufen M, Qjuju W, Xiaoxin L, Yi Y et al. Tocilizumab treatment in Felty's syndrome. *Rheumatol Int.* 2020;40(7):1143-9.
- Newman KA, Akhtari M. Management of autoimmune neutropenia in Felty's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2011; 10(7):432-7.

# Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo Catastrófica

Bruna Vitor de Almeida Rito<sup>1</sup>, João Luiz Pereira Vaz<sup>2</sup>, Lucas Paulo Lourenço de Almeida<sup>1</sup>, Stéphanie Monnerat Magalhães<sup>1</sup>, Tais Paim Fidalgo do Nascimento<sup>1</sup>, Felipe Cesar Freire<sup>3</sup>, Maria Cecília da Fonseca Salgado<sup>4</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A Síndrome do Antifosfolípideo Catastrófica (SAFC) se caracteriza como uma doença autoimune e multissistêmica que acarreta trombose em vasos arteriais e venosos, sendo precipitada, principalmente, por infecções, sendo, portanto, uma forma muito mais grave e acelerada da Síndrome do Antifosfolípideo (SAF) que resulta na falência de múltiplos órgãos, levando ao óbito muitas vezes, apesar do tratamento instituído. **Objetivo:** Realizar uma atualização bibliográfica sobre a Síndrome do Antifosfolípideo Catastrófica. **Método:** Trata-se de um estudo de atualização da literatura, abrangendo os últimos 10 anos sobre o tema, tendo sido utilizadas palavras-chave em inglês e português nas principais bases eletrônicas. **Conclusão:** A SAFC é uma enfermidade grave e rara, sendo um desafio diagnóstico e terapêutico, devido à dificuldade na estabilização dos pacientes acometidos. O mais importante continua sendo o controle da SAF e das infecções, o diagnóstico precoce, sobretudo em pacientes hígidos, e a abordagem intensa no tratamento.

**Palavras-chave:** síndrome do antifosfolípideo catastrófica, trombose, doença autoimune.

## Catastrophic Antiphospholipid Syndrome

## ABSTRACT

**Introduction:** Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) is characterized as an autoimmune and multisystemic disease that causes thrombosis in arterial and venous vessels, being precipitated mainly by infections, being, therefore, a much more severe and accelerated form of Antiphospholipid Syndrome (APS) that results in multiple organ failure, leading to death many times, despite the treatment instituted. **Objective:** To conduct a bibliographic update on the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. **Method:** This is a bibliographical update of the literature, using references of studies published in the last ten years. The keywords been used in english and portuguese in the main electronic bases. **Conclusion:** CAPS is a serious and rare disease, being a diagnostic and therapeutic challenge, due to the difficulty in stabilizing the affected patients. The most important remains the control of APS and infections, early diagnosis, especially in healthy patients, and the intense approach to treatment.

**Keywords:** catastrophic antiphospholipid syndrome, thrombosis, autoimmune disease.

## Correspondência

João Luiz Pereira Vaz  
Hospital Universitário Gaffrée e  
Guinle

Rua Mariz e Barros, 775  
20270-901 - Maracanã/RJ  
Brasil

E-mail: drjoaovaz@gmail.com

<sup>1</sup>Graduandos de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). <sup>2</sup>Professor Adjunto de Reumatologia da UNIRIO e Orientador do Artigo. <sup>3</sup>Professor Assistente de Reumatologia da UNIRIO e Coorientador do Artigo. <sup>4</sup>Professora Titular de Reumatologia da UNIRIO.



## INTRODUÇÃO

O termo “catastrófico” foi adicionado à “síndrome do antifosfolípideo” (SAF) por Ronald A. Asherson, há cerca de 25 anos, para caracterizar uma forma acelerada da SAF que resulta na falência de múltiplos órgãos<sup>1</sup>. Desta forma, a SAF catastrófica (SAFC) se caracteriza como uma doença autoimune e multissistêmica que acarreta trombose em vasos arteriais e venosos, além de poder ser responsável, durante a gestação, por morbidade fetal; caso haja a presença de pelo menos um dos anticorpos antifosfolípidos (aPL) circulatórios, a saber: a) anticardiolipina (aCL); b) anti-beta 2 glicoproteína1 (anti-β2GPI); e c) lúpus anticoagulante (LA)<sup>2</sup>.

Algumas estimativas indicam que a incidência da SAF, a cada 100,000 pessoas por ano, seria de 5 novos casos, e a prevalência, em torno de 40-50 casos<sup>3</sup>. Aproximadamente 1% dos pacientes com SAF evoluem para SAFC<sup>4</sup>.

Infelizmente, a patogênese da SAFC ainda não é bem entendida, sobretudo pela falta de estudos, uma vez que sua prevalência é baixa, há dificuldade de diagnóstico diferencial com outras microangiopatias e o índice de mortalidade é alto. Entretanto, pode se afirmar que o principal achado nos pacientes com SAFC é a presença de fatores precipitantes, sobretudo as infecções (presentes em quase 50% dos casos)<sup>4</sup>.

## OBJETIVO

Realizar uma atualização bibliográfica sobre a Síndrome do Antifosfolípideo Catastrófica.

## MÉTODO

Trata-se de um estudo de atualização da literatura. As perguntas de pesquisa foram: “Quais as manifestações clínicas de SAFC?” e “Como realiza-se o tratamento de indivíduos com SAFC atualmente?” A busca de artigos incluiu pesquisa nas seguintes bases eletrônicas: SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), Google Acadêmico e PubMed utilizando-se palavras-chaves em português e inglês. O período de abrangência foi entre janeiro de 2010 e outubro de 2020. Para a busca dos artigos utilizamos os descritores padronizados pelos Descritores em Ciências da Saúde: Manifestações Clínicas, Síndrome Antifosfolípídica, Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide, Síndrome Antifosfolípídica Catastrófica. Para refinar a busca, a estas combinações foram acrescentados os

termos diagnóstico, tratamento farmacológico, complicações e fisiopatologia. Foram utilizados artigos de revisões sistemáticas e relatos de caso.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Foi criado, pelo Fórum Europeu de Anticorpos Antifosfolípidos, em 2000, um registro internacional de pacientes com a SAFC (<https://ontocrf.grupocostaisa.com/web/caps/home>). Neste registro, 69% dos pacientes são mulheres, com uma idade média de 38,5 +/- 17,0 anos (intervalo, 0 a 85 anos) e a SAFC foi a primeira apresentação da SAF em 49,1% dos pacientes<sup>5</sup>.

Em geral, as manifestações clínicas do SAFC estão relacionadas a dois fatores: a) extensão da trombose e dos órgãos diretamente afetados por ela; e b) manifestações da síndrome inflamatória sistêmica (SRIS) promovida pela “tempestade” de citocinas. Contudo, ambos os fatores podem estar presentes na origem de algumas das manifestações<sup>4</sup>. Segundo Jafry et al, em 2020<sup>6</sup>, os poucos estudos que continham dados histopatológicos demonstraram que as principais lesões são tromboses microvasculares e suas consequências.

### Manifestações Clínicas Associadas à Trombose

Segundo o “Registro SAFC”, nas complicações trombóticas intra-abdominais os pacientes apresentavam frequentemente dor ou desconforto abdominal. Nesse contexto, os órgãos mais afetados são os rins (73%). Outros órgãos menos frequentemente envolvidos são: as glândulas supra-renais (10,6%), a circulação esplênica (16,7%), intestinal (24%) e mesentérica ou a pancreática (7,2%). O sistema vascular periférico esteve envolvido em 36,2%, com envolvimento venoso em 69,2%, enquanto os vasos arteriais foram afetados em 47,8% dos casos<sup>2</sup>. A trombose afeta, de forma predominante, a microcirculação, entretanto, o envolvimento de veias e artérias, ou ambos, é possível<sup>6</sup>.

As manifestações renais apresentam-se com um grau variável de insuficiência renal (73%), com proteinúria em 29%, hematúria em 16%, e hipertensão arterial em 24% dos pacientes<sup>7</sup>.

As complicações pulmonares ocorreram em 58,9%. Nesses casos, o principal achado patológico foi a microangiopatia trombótica não inflamatória, presente em 70% dos doentes em que

se encontrava disponível uma amostra pulmonar (a partir de biópsia ou de necropsia). Além disso, 37,1% apresentaram síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA), e 24,9% embolias pulmonares. 10,5% dos casos apresentaram hemorragia pulmonar<sup>2,4</sup>.

O sistema nervoso central (SNC) é afetado em 55,9% dos pacientes. Nesses casos, as manifestações mais comuns são as encefalopatias em 40,2%, AVC em 35,2%, convulsões em 14,6%, dores de cabeça em 8,5%, e coma em 6,1% dos pacientes<sup>2</sup>. Ademais, confirmou-se, após a necropsia, a presença de microtrombose em 48,9% desses pacientes<sup>4</sup>.

Quase metade dos pacientes (49,7%) desenvolvem problemas cardíacos. Esses se manifestam principalmente por insuficiência cardíaca (42,1%), infarto do miocárdio (27,8%), e defeitos valvulares (28%)<sup>2</sup>. A endocardite Libman-Sacks é descrita em 13% dos casos<sup>7</sup>.

As complicações cutâneas na forma de livedo reticular são as manifestações mais frequentes (43%) do que outras manifestações como necrose cutânea (26%) e púrpura (14% dos episódios)<sup>7</sup>.

Vale destacar que, ocasionalmente, outros órgãos podem ser afetados. Incluindo o infarto testicular/ovariano, necrose da próstata, colecistite acalculosa, infarto da medula óssea, ruptura do esôfago, ulceração gástrica aguda, ulcerações colônicas, pancreatite trombotica e infarto adrenal<sup>4</sup>. Devido ao estado de hipercoagulabilidade na gestação, existe um maior risco de desenvolver SAFC nessa fase. Durante a gravidez e puerpério, os órgãos mais afetados pela SAFC são o fígado, o SNC, o coração, a pele, os rins e os pulmões. As manifestações clínicas podem ser diversas. Dentre elas, estão o mal estar, dor abdominal, dor no peito, dispnéia, alteração do estado mental e convulsões<sup>8</sup>.

### **Manifestações Clínicas Associadas à Síndrome Inflamatória Sistêmica (SRIS)**

Particularmente a SDRA, encefalopatia, convulsões e miocardiopatia são frequentemente relatadas nestes pacientes. Embora não tenham sido realizadas medições dos níveis de citocinas em pacientes muito doentes com SAFC, assume-se que as manifestações de SDRA são devidas à ativação de citocinas que ocorre na fase aguda da doença. Isto pode ser sobreposto a um processo

infecioso subjacente, que por sua vez pode ter sido determinante para o “gatilho” da SAFC<sup>4</sup>.

### **Diagnóstico Diferencial**

A SAFC é caracterizada por múltiplas oclusões microvasculares e macrovasculares agudas e, portanto, deve ser incluído no diagnóstico diferencial de microangiopatias tromboticas (perturbações caracterizadas por trombose microvascular localizada ou difusa)<sup>9</sup>.

Com isso, o diagnóstico do SAFC exige a exclusão de outras doenças como púrpura trombocitopênica trombotica (PTT); síndrome hemolítica urêmica (SHU); coagulação intravascular disseminada (CID) no contexto de infecções sistêmicas ou malignas; trombocitopenia induzida pela heparina (TIH) e síndromes microangiopáticas relacionadas a hipertensão, a gravidez e a uso de drogas<sup>10</sup>.

Alguns cenários clínicos, como pré-eclâmpsia grave e síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa contagem de plaquetas) podem ser confundidos com SAFC, em caso de gestação. Nesse caso, a abordagem inclui colher o histórico clínico para verificar os detalhes das trombooses atuais e de quaisquer trombooses anteriores e/ou diagnóstico prévio de síndrome antifosfolipídica ou de outras doenças importantes. Deve-se também tentar identificar potenciais eventos precipitantes, tais como infecções sistêmicas, malignidade, uso de medicações específicas e trauma, que possam ser a provável causa de microangiopatia trombotica. O exame físico deve avaliar os sinais vitais, os potenciais locais da trombose, o estado pulmonar e cardíaco, e potencial malignidade<sup>11</sup>.

Febre alta acompanhada de arrepios podem ser os sinais de infecção sistêmica sob a forma de septicemia grave<sup>4</sup>. As infecções são capazes de induzir o aparecimento de aPL, mas normalmente há baixos títulos de anticorpo anticardiolipina<sup>5</sup>. Baixos títulos de aPL também são encontrados com frequência em pacientes com câncer, mas não parecem desempenhar um papel no desenvolvimento de complicações tromboticas. Por outro lado, altos níveis de aPL em pacientes com uma tempestade microangiopática é um achado altamente específico para o diagnóstico da SAFC. Mas a positividade da aPL deve ser confirmada com um intervalo de 12 semanas<sup>12</sup>, visto que pode ocorrer falsos positivos ou falsos negativos devi-

do a níveis de aPL transitoriamente altos ou baixos, respectivamente<sup>8</sup>.

Uma história anterior de gastroenterite aguda com diarreia hemorrágica causada por verocitotoxina (toxina Shiga-like) produzida pela *Escherichia coli*, pela *Shigella dysenteriae* tipo I e pela *Citrobacter freundii* podem ajudar a suspeitar da existência de SHU. Em caso de hipertensão grave, é obrigatório o exame fundoscópico para excluir a existência de exsudados e edema de papila que apontem para uma hipertensão maligna<sup>4</sup>.

Disfunções renais e neurológicas, juntas com anemia, trombocitopenia e esquisócitos podem ser manifestações tanto de PTT quanto de SAFC. Porém, se houver importante redução da atividade de ADAMTS<sup>13</sup> (enzima responsável pela clivagem do fator de von Willebrand), PTT é o diagnóstico mais provável<sup>5</sup>.

Percebe-se que o quadro clínico da SAFC é variável e facilmente confundido com outras doenças, tais como púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítica urêmica, coagulação intravascular disseminada, trombocitopenia induzida por heparina, entre outras. Apesar de haver, frequentemente, dupla presença de aPL (LA e aCL) ou até tripla (LA, aCL e anti- $\beta$ 2GPI) fazer o diagnóstico diferencial, em geral, é difícil<sup>11</sup>. Dessa forma, o diagnóstico deve ser feito levando em conta o quadro clínico completo.

### Tratamento

A SAFC pode ser entendida como uma “tempestade trombótica”, onde múltiplos eventos trombóticos afetam diferentes territórios vasculares em um breve período de tempo. Devido à alta taxa de mortalidade, o diagnóstico precoce e uma abordagem agressiva são essenciais para o sucesso no tratamento<sup>13</sup>.

Segundo diretrizes estabelecidos durante o 14º Congresso Internacional sobre Anticorpos Antifosfolipídicos, que ocorreu em 2013, no Rio de Janeiro, recomenda-se a terapia tripla, composta por Anticoagulante (AC), Glicocorticóides (GC) e Plasmaferese (PE) ou Imunoglobulina Endovenosa (IGEV) como primeira linha no tratamento à SAFC. Nos casos de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), que apresentam sobreposição com SAFC, é interessante acrescentar ciclofosfamida à terapia tripla<sup>13</sup>. Shapira et al, em 2012,<sup>14</sup> relataram a utilização do Eculizumabe em doses de bloqueio de comple-

mento, após falha da primeira e segunda linha de tratamento adotadas, em um paciente com caso refratário de SAFC. Tal uso resultou em extinção de eventos trombóticos agudos progressivos, reversão da trombocitopenia e desaparecimentos de episódios clínicos de trombose por > 3 anos. Doğru et al, em 2017,<sup>15</sup> descreveram o caso de uma mulher de 19 anos, que, quarenta dias após o episódio inicial de SAFC, continuava a apresentar lesões cutâneas recorrentes. A prescrição de Rituximabe nesta situação resultou no cessar de episódios trombóticos. Portanto, casos refratários parecem se beneficiar do uso de Rituximabe e, alternativamente, de Eculizumabe<sup>13</sup>.

Além disso, como citado anteriormente, um fator desencadeante de SAFC, mais comumente algum tipo de infecção, é registrado em mais da metade dos pacientes com esta autoimunidade. Além da terapia tripla, também é necessária a identificação precoce deste fator, bem como a seleção de fármacos que o antagonizem desde o início. Portanto, o tratamento de SAFC se baseia em três pilares: identificação do fator desencadeador, tratamento de suporte e terapia específica<sup>13</sup>.

Medidas gerais de suporte como controle glicêmico, profilaxia de úlcera por estresse e controle de pressão arterial se fazem necessárias no tratamento desses pacientes, porque suas condições clínicas geralmente levam a carecer de suporte vital para preservar a estabilidade do quadro<sup>13</sup>. Em casos de necessidade de intervenção cirúrgica, o manejo perioperatório deve visar diminuir o risco de ocorrência de eventos trombóticos ou o desencadeamento de um episódio catastrófico. Se faz necessário, portanto, o ajuste da anticoagulação que está sendo administrada.

Um estudo de 2018, baseado em pacientes registrados no banco de dados europeu *CAPS Entry*, revelou que a taxa de mortalidade em pacientes que receberam a terapia tripla foi de 28,6%, enquanto nos que foram tratados com outras combinações correspondeu a 41,1% e os que não receberam nenhum tipo de tratamento atingiu 75%<sup>16</sup>.

A heparina é o principal fármaco utilizado no tratamento da SAFC. Seu efeito anticoagulante se dá em consequência à sua ligação a antitrombina III, na qual inibe serina-proteases, incluindo vários fatores de coagulação, dentre eles a trombina (Fator IIa) e o Fator Xa. Com isso, é capaz de impedir a formação de novos trombos, assim

como desfazer os já existentes. Inicialmente, dá-se preferência à heparina não fracionada, por causa da maior possibilidade de reverter seus efeitos, caso se faça necessário. Posteriormente, esta pode ser trocada pela heparina de baixo peso molecular e finalmente, pelo anticoagulante oral<sup>13</sup>. A recomendação é que o tratamento dure de 7-10 dias, porém a heparina não pode ser retirada antes do INR (international normalized ratio) atingir um valor entre 2 e 3, com anticoagulante oral.

Devido à formação de inúmeros trombos, ocorre a oclusão de vasos de pequenos, médios e até largos calibres, que podem levar à isquemia tecidual. Esta oclusão desencadeia uma resposta inflamatória exacerbada que vai ser debelada com o uso de glicocorticóides. Apesar do mecanismo de ação não ser completamente compreendido, sabe-se que os GC diminuem e inibem linfócitos e macrófagos periféricos, inibem indiretamente a fosfolipase A2, reduzem a síntese de cicloxigenase-2 e interferem na degranulação dos mastócitos, levando, portanto, à redução da resposta inflamatória. Em geral, utiliza-se a metilprednisolona, administrada na forma de pulsoterapia intravenosa de 500-1000mg/dia por 1-3 dias (dose de 1 a 2mg/kg), seguido de tratamento oral com prednisona até que o paciente receba alta e depois faz-se a retirada gradual, diminuindo-se periodicamente as doses<sup>13</sup>.

A plasmaferese é utilizada para remover anticorpos antifosfolipídeos e citocinas do plasma, enquanto repõe anticoagulantes naturais. É indicada como complemento à heparina e às altas doses de esteróides, quando um paciente de SAFC evolui para uma situação crítica que ameaça a vida<sup>13</sup>. De acordo com a Sociedade Americana de Aférese, a combinação de plasma e albumina proporciona o benefício terapêutico da plasmaferese, minimizando os efeitos colaterais do excesso de exposição ao plasma, como o impacto no equilíbrio ácido-básico do organismo<sup>17</sup>. Geralmente, o tratamento se estende por, no mínimo, 3-5 dias, mas é a resposta clínica que determina a descontinuação da terapia<sup>13</sup>. Além do alto custo, devido à alta complexidade da técnica, há necessidade de pessoal especializado, máquinas e substâncias para troca, assim nem sempre é possível ser realizada.

O uso de imunoglobulina endovenosa parece aumentar o número de células T regulatórias (Tregs), reduzindo a “tempestade” de citocinas.

Ainda não existe uma dose certa recomendada, porém, por analogia às outras doenças autoimunes, dois esquemas vêm sendo utilizados: 1) 400mg/kg diariamente por 5 dias; e 2) infusão de 2g/kg do peso do paciente por 2-5 dias<sup>13</sup>. A administração da IGEV durante o procedimento ou imediatamente após a PE, possivelmente diminui o risco de infecções em pacientes com SAFC que recebem esse tratamento<sup>17</sup>.

A ciclofosfamida é um fármaco alquilante citotóxico que também leva à redução dos níveis de antifosfolipídeos e citocinas, diminuindo a “tempestade inflamatória”. Seu uso, em conjunto à terapia tripla adotada no tratamento da SAFC não se mostra eficaz em pacientes que não são acometidos por LES.13 O esquema proposto é de 750mg/m<sup>2</sup> mensalmente ou 500mg quinzenalmente durante 3 ou 6 meses<sup>4</sup>.

Usados como segunda linha de tratamento nos pacientes refratários ou nos casos recorrentes de SAFC estão os anticorpos monoclonais Rituximabe e Eculizumabe<sup>13</sup>. O Rituximabe é um anticorpo monoclonal que se liga ao antígeno CD20, presente nas células B, induzindo complemento e citotoxicidade mediada por célula anticorpo-dependente das células B. Já o Eculizumabe se liga com alta afinidade à proteína C5, inibindo sua clivagem e consequentemente, impedindo a formação de C5a, que apresenta função quimiotática. Ao inibir a clivagem de C5, acaba também por impedir a formação da cascata do complemento, o que previne infecções mediadas por C3b, opsonização de imunocomplexos e mecanismos imunomediados para controle de infecções.

Como dito anteriormente, a heparinização, seguida por anticoagulação oral com antagonista de vitamina K, constitui a estratégia ideal para terapia de pacientes trombóticos com SAF e SAFC. No entanto, a evidência disponível sobre o papel dos novos anticoagulantes orais na SAF é escassa e conflitante. Uma das drogas já testadas nesse tipo de tratamento é a Dabigatrana, inibidora da conversão de fibrinogênio em fibrina. Sarrate et al, em 2019,<sup>18</sup> utilizaram este fármaco num paciente com desordem psiquiátrica e SAFC e o mantiveram sem episódios trombóticos por 8 anos, o que não haviam conseguido com estratégias anticoagulantes anteriormente. O uso de Rivaroxabana, inibidor de fator Xa de coagulação, por sua vez, se mostrou como fator

desencadeante de SAFc em pacientes com SAF. Um estudo *in vitro* recente revelou que a Rivaroxabana bloqueou efetivamente a sinalização antifosfolípica apenas em altas concentrações, sugerindo que a flutuação farmacocinética pode ser limitante à efetividade de inibidores de fator Xa<sup>19</sup>.

Dufrost et al, em 2018,<sup>20</sup> realizaram uma metanálise utilizando 47 artigos (n= 447) em pacientes com SAF em uso de 3 anticoagulantes orais diretos (dabigatran, rivaroxabana e apixabana) tendo demonstrado um alto risco de eventos trombóticos nesses pacientes, sobretudo naqueles que apresentavam um perfil laboratorial com os 3 autoanticorpos (aCL, LAC e anti-β2GPI) e também naqueles com histórico de manifestações trombóticas arteriais e de pequenos vasos. Desta forma, apesar da comodidade, até o

presente momento, ainda não há indicação segura de tais medicações em SAF ou SAFc.

## CONCLUSÃO

Apresentando-se como uma forma grave e acelerada da SAF, a SAFc se manifesta como uma doença autoimune que acomete e pode causar a falência de múltiplos órgãos, bem como complicações no período gestacional. Sendo uma enfermidade de difícil diagnóstico, com prevalência muito baixa, mas índice de morbidade alto, o tratamento permanece sendo o controle da forma não catastrófica da doença, sobretudo no tocante a evitar as infecções, entretanto quando isso não é suficiente para o impedimento, a precocidade do diagnóstico é fundamental, até porque, em muitos casos, é a 1ª manifestação da enfermidade.

## REFERÊNCIAS

- Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: The current management approach. *Best Pract. Res.: Clin Rheumatol.* 2016;30(2):239-49.
- Carmi O, Berla M, Shoenfeld Y, Levy Y. Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Expert Rev. Hematol.* 2017;10(4):365-74.
- Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2017;151:43-7.
- Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: a comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2018;92:1-11.
- Cervera R, Rodríguez-Pintó I. Catastrophic antiphospholipid syndrome: task force report summary. *Lupus.* 2014;23(12):1283-5.
- Jafry NH, Mubarak M, Ahmed E, Akhtar F. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome as a first manifestation of primary antiphospholipid antibody syndrome in a middle-aged man. *CEN Case Rep.* 2020;9(2):152-8.
- Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev* 2016;15(12):1120-4.
- Hoayek JG, Moussa HN, Rehman HA, Nasab SH. Catastrophic antiphospholipid syndrome in pregnancy, a diagnosis that should not be missed. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med.* 2016;29(24):3950-5.
- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371:654-66.
- Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic APS in the context of other thrombotic microangiopathies. *Curr. Rheumatol.Rep.* 2015;17(3):2-11.
- Silver RM. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy. *Semin. Perinatol* 2018;42(1):26-32.
- Gómez-Puerta J, Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid Antibodies: From General Concepts to Its Relation with Malignancies. *Antibodies.* 2016;5(18):antib 5030018.
- Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Treatment of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases.* 2017;12:243-55.
- Shapira I, Andrade D, Allen SL, Salmon JE. Brief Report: Induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2719-23.
- Doğru A, Ugan Y, Şahin M, Karahan N, Tunç ŞE. Catastrophic antiphospholipid syndrome treated with rituximab: A case report. *Eur J Rheumatol.* 2017:145-7.
- Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Erkan D, Shoenfeld Y, Cervera R. The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients. *Rheumatology.* 2018;57(7):1264-70.
- Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R, Lozano M. Plasma exchange in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Presse Med.* 2019; 48(11): 347-53.
- Sarrate E, Olive A, Morales-Indiano C, Santos-Gómez M, Orna E, Monreal M, Sorigue M. Dabigatran for catastrophic antiphospholipid syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2019;30(7):364-5.
- Stammler R, Legendre P, Cacoub P, Blanche P, Piette JC, Costedoat-Chalumeau N. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Following the Introduction of Rivaroxaban. *Lupus.* 2020; 29(7): 787-90.
- Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y, Yan XX, Salta S, Gerotziakas G, Jing ZC, Elalamy I, Wahl D, Zuily S. Share. Increased risk of

thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from

an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018;17(10):1011-21.