



REUMATO

MINAS

ISSN: 2675-0902
Ano 2 • Nº 2 • 2020

Editorial

COVID-19

e o reumatologista

Alexandre Sampaio Moura
Viviane Angelina de Souza

Revisão

**Abordagem prática,
alinhada entre
reumatologista e
pneumologista, de
comprometimento
pulmonar intersticial na
artrite reumatoide**

Karina R. Bonfiglioli
Leticia Kawano-Dourado

Atualização

**Reações infusionais agudas
a medicamentos biológicos**

Débora Cerqueira Calderaro

Seja sócio da **Sociedade Mineira de Reumatologia**

Tenha vantagens **exclusivas**
como associado!



Saiba mais em:

ammg.org.br

Secretaria da Sociedade Mineira de Reumatologia:

(31) 3247-1613

Entre em contato:

smmg@ammgmail.org.br

Gerente geral:
Marielza Ribeiro

Diretor de produção:
Carlos Alberto Martins

Gerente de novos negócios:
Maria Eugenia Campos

Administrativo:
Kelly Secco

Financeiro:
Tânia Amaral

Produção gráfica:
Dario Monteiro
Rodrigo Melges

Gerente editorial:
Luana Franco

Analista editorial:
Felipe Yuri

Direção de arte:
Lucas da Silva
Victor Melo

Medical affairs:
Marcos Malaquias
Nathalia Zerinatti

Revisão:
Aileen Monteiro
Renata Lopes Del Nero
Talytha Duarte

Banco de imagens:
Shutterstock

REUMATO MINAS

É uma publicação quadrimestral da Sociedade Mineira de Reumatologia produzida pela Editora Planmark.

Material de distribuição exclusiva à classe médica.

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade do anunciante.

O conteúdo desta publicação reflete exclusivamente a opinião dos autores e não necessariamente a opinião da Planmark Editora EIRELI ou da Sociedade Mineira de Reumatologia.

Para adquirir os direitos de reprodução de textos e imagens da revista *ReumatoMinas* acesse: www.grupoplanmark.com.br

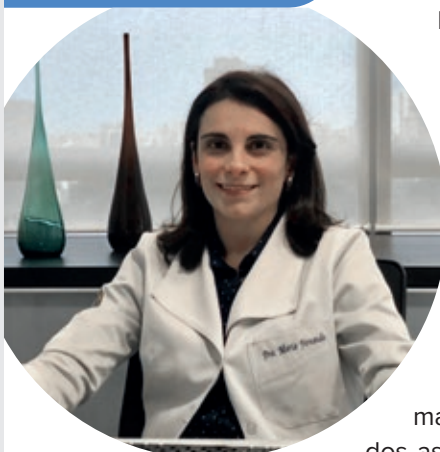
©2020 Planmark Editora EIRELI. Todos os direitos reservados e protegidos pela lei 9.610 de 19/02/1998. Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida sem autorização prévia, por escrito, da Planmark Editora EIRELI, sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros. OS 9864 - mai20.

FALE COM A GENTE

ATENDIMENTO AO LEITOR

Envie suas perguntas, críticas e sugestões para a redação: Grupo Planmark - Rua Dona Brígida, 754, CEP 04111-081, Vila Mariana, São Paulo, SP
E-mail: cientifico@grupoplanmark.com.br

Editorial



Prezados colegas,

Esta edição da revista *ReumatoMinas* chega em um momento totalmente novo e desafiador para todos. O mundo se “fecha” para diminuir a propagação de um vírus, e nossas vidas se modificam por inteiro.

E é seguindo as mudanças dos novos tempos que nossa revista lança agora um podcast em um formato moderno e inovador que tratará dos assuntos de cada uma das edições de forma mais detalhada, trazendo a visão de cada autor em questões práticas e esclarecendo dúvidas do dia a dia. Para esse trabalho contaremos com a participação da futura reumatologista Samara de Quadros Lobê, que trará a linguagem dos jovens médicos para enriquecer ainda mais essa proposta.

Não poderíamos deixar de abordar a covid-19 e sua interação com os reumatologistas, e assim a seção “Editorial” traz um excelente artigo e a “Headlines”, resumos diversos comentados. Mantendo nossas seções clássicas, trazemos a revisão do pulmão na artrite reumatoide e a atualização sobre reações infusionais; e muito mais.

Continuamos contando com a participação de todos para que a *ReumatoMinas* seja, cada vez mais, uma confiável fonte de informação e divulgação de nossa especialidade.

Abraço,

**Maria Fernanda Brandão
de Resende Guimarães**

Editora da *ReumatoMinas*

Sumário

5

História da artrite reumatoide

Kelma de Sá Torres Lage

Editorial

Covid-19 e o reumatologista

Alexandre Sampaio Moura e Viviane Angelina de Souza

8

Revisão

14

Abordagem prática, alinhada entre reumatologista e pneumologista, de comprometimento pulmonar intersticial na artrite reumatoide

Karina R. Bonfiglioli e Leticia Kawano-Dourado

Caso clínico

A relevância da imagem na arterite de Takayasu

Ana Silvia de Sousa Martins, Gustavo Pafume de Sá, Juliana Markus e Roberto Ranza

18

Caso clínico

21

Desenvolvimento de vitiligo em paciente tratando espondiloartrite axial com infliximabe

Filipe Costa Toledo, Stefânia Mendes Chaves, Francisco Rodrigo Miranda e Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães

Headlines

Estudos sobre a covid-19

Achiles Cruz Filho

24

28

Drogas em reumatologia

Leflunomida

Maria Vitoria Pádua de Quintero

Atualização

Reações infusionais agudas a medicamentos biológicos

Débora Cerqueira Calderaro

31

AGENDA

MUDANÇA DE DATAS:

XXXVII Congresso Brasileiro de Reumatologia

Data: 24 a 27 de novembro de 2020

Local: Hotel Royal Palm Plaza, Campinas - São Paulo

XII Jornada Mineira de Reumatologia

Data: 03 a 05 de dezembro de 2020

Local: AMMG, Belo Horizonte - Minas Gerais

DIRETORIA 2019/2020

PRESIDENTE: Viviane Angelina de Souza

VICE-PRESIDENTE: Mariana Peixoto Guimarães
Ubirajara Silva Souza

DIRETORA CIENTÍFICA: Ana Flávia Madureira
de Pádua Dias

TESOUREIRO: Rafael de Oliveira Fraga

SECRETÁRIA-GERAL: Cláudia Lopes Santoro Neiva

SECRETÁRIA ADJUNTA: Maria Fernanda Brandão de
Resende Guimarães

REVISORES: Reginaldo Botelho Teodoro
e Ricardo da Cruz Lage

EXPEDIENTE



Kelma de Sá Torres Lage

Médica reumatologista
Professora das Faculdades Integradas
do Norte de Minas (Funorte)
Especialista em Densitometria Óssea
pelo Colégio Brasileiro de Radiologia e
Diagnóstico por Imagem (CBR)

Os escritos mais antigos de uma doença que poderia ser a artrite reumatoide foram feitos por Scribonius Largus, em Roma, 500 a.C., sobre uma poliartrite que acometia mulheres mais velhas, entre 35 e 45 anos de idade. A mulher romana nessa faixa etária era considerada uma anciã, pois a expectativa de vida naquela época era de 40 anos.

Na Índia, há evidências de uma poliartrite simétrica crônica relatada no texto médico *Charaka Samhita*, também escrito por volta de 500 a.C.

O imperador romano Constantine IX (980-1055) parece ter sido o primeiro homem ilustre a sofrer de artrite reumatoide, com um quadro de poliartrite nas articulações dos membros superiores, com contraturas e deformidades em mãos e consequente limitação funcional.

Entretanto, a falta de descrições convincentes da doença antes do século XVIII foi vista como forte evidência contra sua existência na população europeia daquele tempo. Mas era preciso uma mudança radical no pensamento filosófico para compreender como o homem e a natureza eram vistos naquele século. O homem era considerado uma mistura de

quatro humores, e o equilíbrio destes se traduziria em estar sadio (teoria dos humores de Hipócrates). Assim, muitas doenças foram definidas como a alteração de um humor em algum local específico. Com as doenças reumáticas (do grego *rheuma* [fluxo]), essa percepção foi bem empregada, como no exemplo da gota. Mas com o passar do tempo outras teorias e experimentos foram surgindo, e assim a observação e a valorização das condições patológicas e dos sinais físicos levaram a grandes mudanças.

Existem evidências gráficas, como pinturas e retratos, que supõem a existência da artrite reumatoide na Europa nos anos de 1500 a 1700:

- *The Temptation of St. Anthony* (1500-1670), em que um mendigo tem mãos e punhos com deformidades (Figura 1).
- *The Painter's Family* (1593-1678), em que uma jovem mulher tem inflamação simétrica nas metacarpofalangianas (Figura 2).
- Dois retratos do padre holandês Siebrandus Sixtius (1538-1631) mostram edema nas metacarpofalangianas e interfalangianas proximais, desvio ulnar e flexão dos dedos (Figura 3).



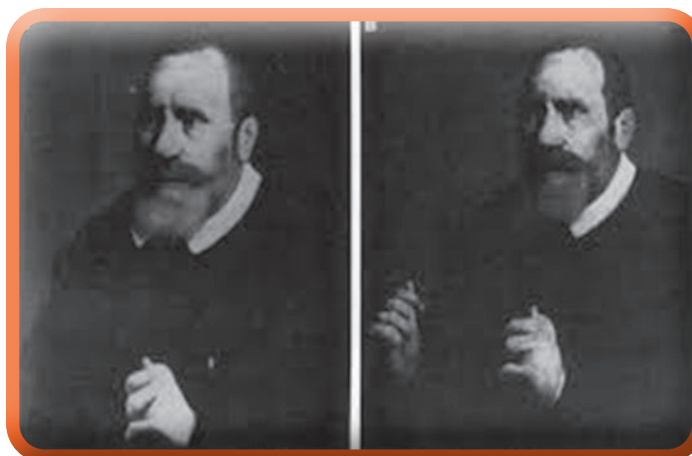
Retirada de David e Fox., 2011.

Figura 1. *The Temptation of St. Anthony*. Em destaque, o detalhe da mão do mendigo.



Disponível em *The collection Museo Nacional del Prado*.

Figura 2. *The Painter's Family*. Mulher cuja mão mostra edema nas metacarpofalangianas.



Disponível no artigo do *Annals of the rheumatology*.

Figura 3. Siebrandus Sixtius, padre holandês com deformidades que sugerem artrite reumatoide

Em 1578, o médico mexicano Alonso López de Hinojosos distinguiu dois tipos de doença articular: a gota, com artrite em mãos e pés em ataques esporádicos, sem dor ou limitação articular entre as crises, mas com nódulos duros fazendo as mãos e os pés parecerem “monstruosos”; e o outro tipo sem nódulos, afetando cronicamente as mesmas articulações com contraturas locais.

Thomas Sydenham em 1676 (no livro *Observationes Medicae*) descreveu um tipo de reumatismo diferente da gota, principalmente por sua recorrência frequente e a possibilidade de “aleijar” os pacientes. Também descreveu deformidades nos dedos de um paciente como em “pescoço de cisne”.

William Heberden (1710-1801) igualmente reconheceu que a gota e a artrite, a qual era chamada de “gota reumática”, eram doenças diferentes, mostrando que

na artrite os braços e mãos perdiam sua função, e as articulações eram cronicamente doloridas.

Augustin-Jacob Landré-Beauvais em 1800, apresentando sua tese de doutorado em Paris, descreveu um novo tipo de gota como poliarticular, remitente, crônica, sem tofos, em que cada crise levava o paciente a uma limitação articular progressiva.

Finalmente, Alfred Baring Garrod em 1859 introduziu o termo “artrite reumatoide” para substituir “gota reumática”. Para ele era impossível acreditar que as características da doença tivessem passado despercebidas por tanto tempo. Assim, ele a apresentou como uma “doença nova”.

Nos séculos seguintes, XIX e XX, outras notáveis descobertas foram cruciais para o diagnóstico e o tratamento da artrite reumatoide:

Fred Hoffman, um químico que trabalhava na Bayer, descobriu o **ácido acetilsalicílico**, que foi usado como anti-inflamatório para as várias formas de artrite

1897

Uso de **ouro injetável** para a artrite reumatoide

1930

A **sulfassalazina** foi descoberta pela reumatologista **Nanna Svartz**, em Estocolmo, na Suécia

1930

1940

Fator reumatoide

Os fármacos **antimaláricos**, cloroquina e hidroxicloroquina

1940

1950

Philip Hench e Edward Kendall receberam o prêmio Nobel com a descoberta dos **glicocorticoides**

Uso do **metotrexato**. Esse fármaco era usado em quimioterapia desde 1950 e se tornou o medicamento-âncora no **tratamento da artrite reumatoide**

1980

1995

Anticorpos **anti-cyclic citrullinated peptide** (anti-CCP)

Uso dos **imunobiológicos**

2000

Com referências de sua origem há mais de dois milênios, hoje se convive com a artrite reumatoide de forma constante na prática diária e se compreende a real necessidade do diagnóstico precoce e de seu acompanhamento e seu tratamento, com base em estratégias, para se atingir a remissão ou a menor atividade possível de doença.

Referências consultadas

- Caughey DE. The arthritis of Constantine IX. *Ann Rheum Dis.* 1974;33(1):77-80.
- Dequeller J. Siebrandus Sixtius: evidence of rheumatoid arthritis of the robust reaction type in a seventeenth century. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:561-2.
- Domen RE. Paleopathological evidence of rheumatoid arthritis. *JAMA.* 1981;246(17):1899.
- Javier F, Medina F, Fraga A. The antiquity of rheumatoid arthritis: a reappraisal. *J Rheumatol.* 2001;28:751-7.
- Konstantinos K, Ioannis M. The Hippocratic view on humors and human temperament. *Eur J Soc Behav.* 2015;2(2):1-5.
- Landré-Beauvais AJ. The first description of rheumatoid arthritis. Unabridged text of the doctoral dissertation presented in 1800. *Joint Bone Spine.* 2001;68:130-42.
- Poreya E, David A, Fox MD. Historical perspective on the etiology of rheumatoid arthritis. *Hand Clin.* 2011;27(1):1-10.
- Sutton B, Corper A, Bonagura V. The structure and origin of rheumatoid factors. *Immunol Today.* 2000;21(4):177.

Covid-19

e o reumatologista

Alexandre Sampaio Moura

Médico infectologista
Mestre em Epidemiologia/Saúde Pública
Doutor em Infectologia/Medicina Tropical
Docente pesquisador da Santa Casa de Belo Horizonte

Viviane Angelina de Souza

Médica reumatologista
Mestre e Doutora em Saúde
Professora Adjunta de Reumatologia da Universidade Federal de Juiz de Fora
Membro da Comissão de Doenças Endêmicas e Infecciosas da Sociedade Brasileira de Reumatologia
Presidente da Sociedade Mineira de Reumatologia 2019/2020

Conceito, fisiopatogenia e resposta imunológica

Pandemias são o resultado da disseminação epidêmica de uma doença infecciosa por mais de um continente. Na maior parte das vezes, são resultados de um vírus novo ou de mutações significativas de um vírus já conhecido. A pandemia de um novo coronavírus, denominado “SARS-CoV-2”, que se iniciou na China no final de 2019 é resultado da emergência de um novo vírus que apresentou rápida disseminação.¹

Os coronavírus circulam habitualmente na forma de resfriado comum, mas já sabemos do potencial risco da emergência de novos vírus dessa família capazes de ameaçar a saúde pública mundial. Ao longo dos últimos 20 anos, a *severe acute respiratory syndrome* (SARS) e a *middle east respiratory syndrome — coronavirus* (MERS-COV) já tinham causado enorme impacto em morbimortalidade na Ásia e no Oriente Médio, respectivamente. Esses vírus com alta letalidade foram felizmente controlados. Com uma menor patogenicidade, mas uma infectividade muito superior, o SARS-CoV-2 rapidamente se disseminou por todo o mundo resultando em milhões de pessoas confinadas pela falta de vacina e medicamentos disponíveis.² Apesar de a doença causada por esse coronavírus (denominada “covid-19”, do inglês *coronavirus disease*) causar sintomas gripais semelhantes aos da influenza e ser autolimitada na maior parte dos pacientes, alguns grupos de risco apresentam taxas de letalidade que podem chegar a 20%.³

A patogenia pulmonar do SARS-CoV-2 parece estar dividida em duas fases. Na primeira ocorre uma replicação viral intensa e a segunda está associada a um processo inflamatório acentuado que pode explicar o agravamento do quadro clínico depois de cerca de cinco a sete dias do início dos sintomas. Para o entendimento da fisiopatologia da doença, há como base o conhecimento adquirido a partir dos estudos com SARS-CoV e MERS-CoV, o que pode levar a uma melhor compreensão a respeito da interação da covid-19 com as doenças reumatológicas. Nos casos leves, ocorre uma resposta interferon (IFN) do tipo 1 que leva a uma resposta adaptativa adequada com clareamento viral.⁴ Em casos graves, parece ocorrer uma resposta atrasada que resulta em aumento de neutrófilos, monócitos e macrófagos no pulmão e aumento de lesão imuno-mediada. O influxo de células mieloides no pulmão é acompanhado de uma tempestade de citocinas, principalmente interleucina (IL)-1, IL-6, IL-12 e *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), acarretando um aumento da permeabilidade vascular e redução da função pulmonar.^{5,6}

Entretanto, o fato de a resposta inflamatória estar associada a pior prognóstico não significa que um paciente previamente imunossuprimido teria uma melhor resposta. Pelo contrário, pacientes em uso de imunossupressor, ao serem infectados por vírus, podem apresentar uma taxa de replicação viral ainda maior, com um clareamento mais lento e um pior desfecho. Estudos em humanos e animais indicam que a imunossupressão induzida por corticoide prejudica a resposta viral IFN tipo 1 a diferentes vírus respiratórios e não se espera que na covid-19 isso seja diferente.⁷

Tempestade de citocinas

O tratamento da covid-19 é de suporte e a falência respiratória decorrente da síndrome da angústia respiratória aguda é a principal causa de morte. Outra condição que pode complicar o curso da infecção pelo SARS-CoV-2 é a síndrome da linfo-histiocitose hemofagocítica secundária. Os principais sintomas dessa complicação são febre contínua, citopenias e hiperferritinemia, sendo que o envolvimento pulmonar ocorre em 50% dos casos. Um perfil de tempestade de citocinas semelhante ao da síndrome da linfo-histiocitose hemofagocítica secundária está associado aos casos graves de covid-19 e é caracterizado por níveis elevados de IL-2, IL-7, fator estimulador de colônias de granulócitos, IFN- α e TNF- α .⁸ Em um estudo chinês que incluiu 150 pacientes com diagnóstico confirmado de covid-19, os preditores de mortalidade foram níveis elevados de ferritina e IL-6, sugerindo que tal desfecho poderia estar associado a uma hiperinflamação

induzida pelo vírus.⁹ Todos os pacientes com covid-19 de evolução grave devem ser investigados para hiperinflamação, com dosagem de ferritina, plaquetas, velocidade de hemossedimentação e um dos escores para avaliação da síndrome da linfo-histiocitose hemofagocítica secundária, como o *hemophagocytic lymphohistiocytosis probability score* (HScore). Esse subgrupo de pacientes poderia se beneficiar de um tratamento imunossupressor, incluindo corticoide, imunoglobulina intravenosa, bloqueio seletivo de citocinas (anakinra e tocilizumabe) e inibidores de *Janus kinase* (JAK).¹⁰

Doenças reumáticas: o risco é aumentado?

Diante do contexto da atual pandemia causada pelo SARS-CoV-2, é crucial estabelecer o impacto da covid-19 entre pacientes reumatológicos, que sabidamente já apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de infecções, seja pela própria doença, seja pela imunossupressão induzida pelo tratamento com corticoide e outros agentes modificadores de doença. Os reumatologistas, a princípio, não estão na linha de frente no combate ao vírus, mas se tornaram peças-chaves no manejo da doença, uma vez que vários medicamentos utilizados em condições reumatológicas vêm sendo utilizados tanto no tratamento do processo infeccioso da covid-19 quanto em suas complicações. Além disso, alguns termos frequentemente utilizados na prática reumatológica têm sido introduzidos no manejo do SARS-CoV-2, como “janela de oportunidade terapêutica”, “terapia sequencial e combinada” e “estratégia *treat to target*”.^{11,12}

Até o momento, não existem evidências de que pacientes reumatológicos estejam em risco aumentado para o desenvolvimento da covid-19 e de suas complicações. O mecanismo de desregulação do sistema imune inato e adaptativo do hospedeiro nessa infecção é complexo e ainda não totalmente elucidado. Dados da covid-19 na China e na Itália, dois dos principais epicentros da pandemia, revelaram que os principais grupos de risco para complicações da doença foram aqueles com idade avançada, do sexo masculino e com presença de comorbidades, como hipertensão arterial, diabetes, obesidade, doença coronariana, doença pulmonar obstrutiva crônica e doença renal crônica. Os pacientes imunossuprimidos, incluindo os reumatológicos, ainda não figuram como população de risco nesses registros.^{13,14} Um estudo importante que corrobora esse dado foi publicado por D'Antiga, da região da Lombardia, na Itália. O autor descreveu que, em uma coorte de cerca de 700 pacientes acompanhados em um centro de transplante hepático, por doença hepática autoimune,

Em pacientes portadores de doenças inflamatórias crônicas autoimunes, as medicações imunossupressoras são essenciais para se manter o controle da atividade da doença

ou imunossuprimidos por quimioterapia, incluindo crianças e adultos, nenhum desenvolveu quadro pulmonar grave de covid-19, apesar de alguns pacientes terem testado positivo para SARS-CoV-2.¹⁵

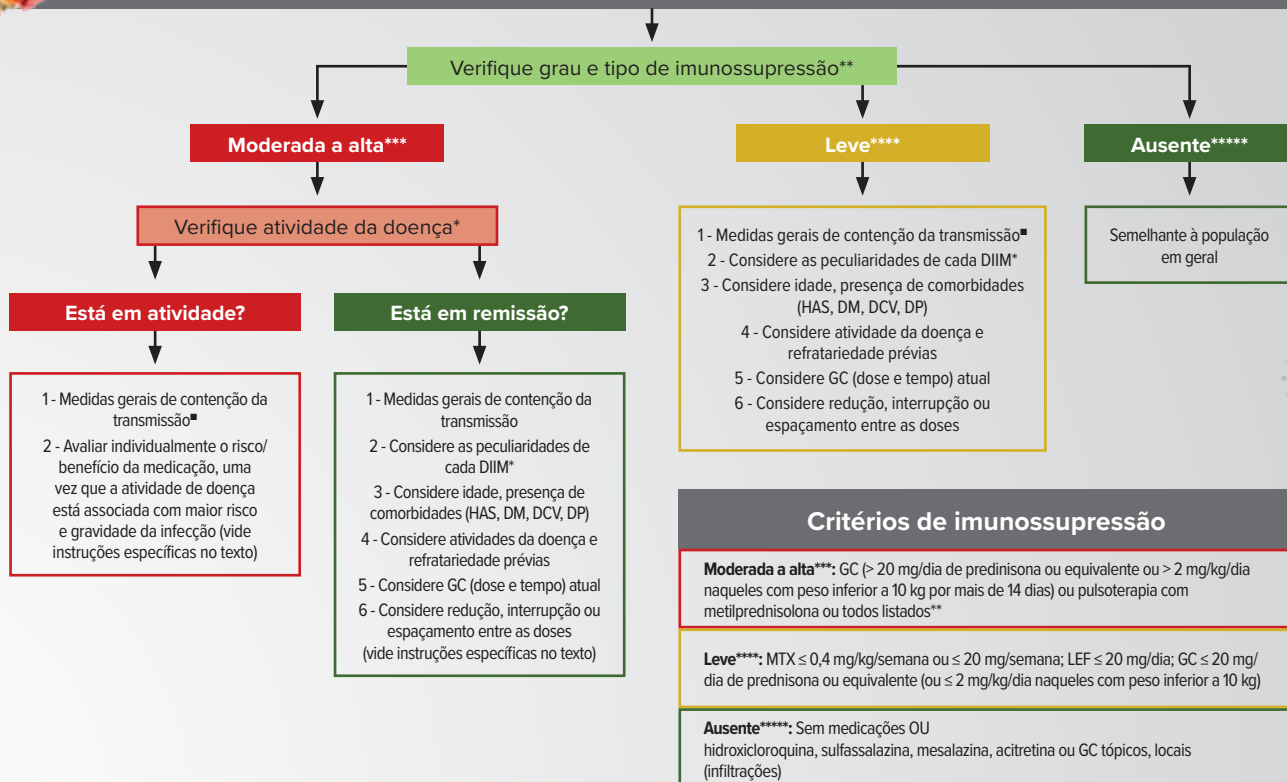
Medicamentos imunossupressores: abordagem prática para o reumatologista

Em pacientes portadores de doenças inflamatórias crônicas autoimunes, as medicações imunossupressoras são essenciais para se manter o controle da atividade da doença, evitando-se, dessa forma, sequelas e danos relacionados ao estado inflamatório crônico, mas há também a preocupação no sentido de que o efeito desses fármacos possa promover a disseminação da covid-19.¹² Entretanto, evidências sugerem que o controle da inflamação associa-se a certa proteção contra o desenvolvimento de formas graves da doença, que estão relacionadas a uma tempestade de citocinas na vigência da infecção pelo SARS-CoV-2, uma vez que, em estados de hiperinflamação, a imunossupressão pode ser benéfica.⁸ Levando em consideração os estudos clínico-epidemiológicos publicados até o momento e o conhecimento da fisiopatologia da doença, a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), juntamente com outras sociedades de especialidades, elaborou uma nota reforçando as medidas de prevenção e definindo a conduta a ser adotada no manejo dos pacientes reumatológicos. Uma das questões mais importantes diz respeito à continuidade ou não do tratamento com imunossupressores nas doenças reumáticas em geral. A orientação geral é que as medicações devam ser mantidas, e que cada caso em particular deva ser discutido com o médico assistente, dependendo de a atividade da doença estar controlada ou não, e os grupos de risco já mencionados devem ser levados em consideração.¹⁶

O fluxograma construído pela SBR levou em consideração o grau de imunossupressão e a atividade da doença (Figura 1). Pacientes com imunossupressão leve devem ser monitorados atentamente, mas não requerem ajuste na medicação. Já pacientes em imunossupressão moderada/alta devem ter a atividade da doença avaliada. Se a doença estiver em remissão, deve-se avaliar a possibilidade de reduzir ou espaçar a dose dos medicamentos.

A Sociedade Britânica de Reumatologia (BSR, do inglês British Society for Rheumatology) publicou um escore para orientações dos pacientes reumatológicos, de acordo com o medicamento utilizado (Tabela 1).

Manejo DIIM* durante a epidemia de covid-19 em pacientes sem sintomas gripais



*Artrite reumatoide; espondilite anquilosante; artrite psoriásica; artrite idiopática juvenil; doença de Crohn; retocolite ulcerativa; psoríase; lúpus eritematoso sistêmico; esclerose sistêmica; síndrome de Sjögren; miopatias inflamatórias; arterite de Takayasu; doença de Behçet; granulomatose com poliangite; arterite de células gigantes.

**Inibidores de TNF (infliximabe, adalimumabe, etanercepte, golimumabe, certalizumabe, pegol); Inibidores de IL-17 (secuquinumabe, ixequizumabe); Inibidores da IL-23 (ustequinumabe, risankizumabe, guselcumabe); abatacepte; tacilizumabe; rituximabe; belimumabe; inibidores da JAK (tofacitinibe, baricitinibe, upadacitinibe); micofenolato de mofetila; azatioprina; ciclofosfamida.

■ Em caso de atendimento presencial ao público em local de trabalho, recomenda-se adaptação a outro tipo de jornada laboral e, na incapacidade, afastamento por tempo variável e temporário, de acordo com o julgamento clínico.

DCV, doença cardiovascular; DIIM, doença inflamatória imunomediada; DM, diabetes melito; DP, doença pulmonar; GC, glicocorticoide; HAS, hipertensão arterial sistêmica; LEF, leflunomida; MTX, metotrexato.

Adaptada de Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), 2020.¹⁶

Figura 1. Manejo das doenças inflamatórias imunomediadas durante a epidemia de covid-19 em pacientes sem sintomas gripais.

Tabela 1. Estratificação de risco de pacientes com doenças reumáticas autoimunes

Fator de risco	Escore
Corticoide, dose ≥ 20 mg (0,5 mg/kg) de prednisona (ou equivalente) por dia por mais de 4 semanas	3
Corticoide, dose ≥ 5 mg de prednisona, mas < 20 mg (ou equivalente) por dia por mais de 4 semanas	2
Ciclofosfamida oral ou intravenosa em qualquer dose nos últimos 6 meses	3
Uma medicação imunossupressora,* biológica/monoclonal** ou pequena molécula imunossupressora***	1
Duas ou mais medicações imunossupressoras,* biológica/monoclonal** ou pequena molécula imunossupressora***	2
Qualquer um destes: idade > 70 anos, diabetes melito, doença pulmonar preexistente, insuficiência renal, doença cardíaca isquêmica ou hipertensão	1
Hidroxiquina, sulfasalazina em monoterapia ou combinada	0

Para ser usado em conjunto com o guia publicado pela BSR em 22 de março de 2020.

3 ou mais: pacientes para proteger.

2: pacientes para autoisolamento ou distância social, a seu critério.

1 ou menos: distância social.

* Medicações imunossupressoras incluem: azatioprina, leflunomida, metotrexato, micofenolato de mofetila, ciclosporina, tacrolimo, sirolimo.

** Biológicas/monoclonais incluem: rituximabe nos últimos 12 meses, todos os inibidores de TNF (etanercepte, adalimumabe, infliximabe, golimumabe, certalizumabe e biossimilares), tocilizumabe, abatacepte, belimumabe, anakinra, secuquinumabe, ixequizumabe, ustequinumabe, sarilumabe e canaquinumabe.

*** Pequenas moléculas incluem: todos os inibidores de JAK (baricitinibe, tofacitinibe etc.).

Adaptada de Lai et al., 2020.¹⁴

Antimaláricos

Uma das principais discussões a respeito das medicações utilizadas em reumatologia com indicação para tratamento da covid-19 diz respeito aos antimaláricos. A cloroquina e a hidroxicloroquina apresentam efeito imunomodulatório através da atenuação da produção de citocinas e da inibição de autofagia e atividade lisossomal nas células do hospedeiro.^{17,18} Esses agentes também parecem bloquear a entrada do vírus nas células através da inibição da glicosilação de receptores do hospedeiro, processamento proteolítico e acidificação endossomal. Até o momento, não se dispõem de evidências científicas robustas relacionadas ao uso da cloroquina no tratamento da covid-19. Dados já publicados são conflitantes, com estudos demonstrando melhora radiográfica, aumento da clearance viral e redução da progressão da doença no grupo que utilizou o tratamento com antimaláricos,¹⁹ enquanto outro estudo não evidenciou melhora do clareamento viral no grupo que utilizou a cloroquina em comparação com o tratamento-padrão.²⁰ A posologia indicada para o tratamento da infecção pelo SARS-CoV-2 difere entre os diferentes estudos, que têm empregado tanto o difosfato de cloroquina quanto a hidroxicloroquina.²¹ Vários ensaios clínicos estão sendo conduzidos no momento e espera-se que, em breve, a indicação e a posologia eficaz sejam esclarecidas. Uma recente revisão sistemática rápida realizada por pesquisadores do Hospital Sírio-Libanês em São Paulo identificou 68 estudos de interesse (três com resultados e 65 em andamento).

No Brasil foi criado um registro, o Reumacov, que deve iniciar o recrutamento de pacientes em breve e trará uma valiosa contribuição no campo de covid-19 e doenças reumatológicas

Com base nos achados desses estudos, a eficácia e a segurança da hidroxicloroquina e da cloroquina em pacientes com covid-19 ainda é incerta.²² Estudo realizado em Manaus (CloroCovid-19) mostrou que altas doses de cloroquina podem aumentar a mortalidade de pacientes hospitalizados com covid-19 quando comparadas a doses menores. Os autores sugerem que as doses mais elevadas não devem ser indicadas para pacientes com quadro clínico grave devido a questões de segurança, principalmente quando em uso concomitante com azitromicina e oseltamivir.²³ Espera-se que os resultados dos vários estudos em andamento no mundo todo permitam compreender melhor o papel desse fármaco no manejo da covid-19.

Vida real

Atualmente, não existem dados suficientes sobre se os pacientes com doenças reumáticas ou aqueles em uso de terapia imunossupressora que contraem covid-19 correm maior risco de piores desfechos e, no meio da pandemia, é urgente a necessidade de informações precisas. Uma das melhores maneiras para se obter essa resposta é pelo acompanhamento desses casos na vida real. O Registro da Aliança Global de Reumatologia da covid-19 foi recém-criado e envolve cerca de 300 pesquisadores em todos os continentes, com o objetivo de rastrear e acompanhar mundialmente pacientes com doenças reumatológicas que estão apresentando a infecção pelo SARS-CoV-2. Dados recentemente publicados de 110 registros evidenciaram que 36% dos casos apresentavam artrite reumatoide; 17%, lúpus eritematoso sistêmico; 17%, artrite psoriásica; 6%, espondiloartrite axial; 7%, vasculites; e 5%, síndrome de Sjögren. A grande maioria foi do sexo feminino (72%), com idade ≤ 65 anos (72%). Com relação às medicações em uso, 63% estavam em uso de medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (MMCDsc) (incluindo antimaláricos); 45%, MMCD biológicos (MMCDb); 25%, corticoterapia; 25%, anti-inflamatórios não esteroidais; e 5%, inibidores de JAK. Com relação à evolução clínica, 35% dos pacientes foram hospitalizados e 5% evoluíram para óbito.²⁴ No Brasil também foi criado um registro, o Reumacov, que deve iniciar o recrutamento de pacientes em breve e trará uma valiosa contribuição no campo de covid-19 e doenças reumatológicas.

CONCLUSÃO

A covid-19 é uma infecção viral cujo componente inflamatório parece ser elemento-chave na fisiopatologia de casos graves, e o uso de imunomoduladores pode ser importante na redução de complicações, principalmente em pacientes hospitalizados com intensa resposta inflamatória. A melhor compreensão de como a covid-19 se comporta em pacientes portadores de doenças reumatológicas em uso de imunossupressores é fundamental para o aprimoramento das recomendações de manejo clínico para essa população.

Referências

- del Rio C, Malani PN. COVID-19 – New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. *JAMA*. 2020;323(14):1339-40.
- Wang Y, Wang Y, Chen Y, et al. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020;1-9.
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. Published online March 23, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4683.
- Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19:181-93.
- Promptchara E, Ketlov C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(1):1-9.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Thomas BJ, Porritt RA, Hertzog PJ, et al. Glucocorticosteroids enhance replication of respiratory viruses: effect of adjuvant interferon. *Sci Rep*. 2014;24(4):7176.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 Mar 3. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x. [Epub ahead of print]
- Stebbing J, Phelan A2, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:400-2.
- Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, et al. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: faraway, so close! *Autoimmun Rev*. 2020;20:102523.
- Ferro F, Elefante E, Baldini C, et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(2):175-80.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 11. [Epub ahead of print]
- Lai CC, Liu YH, Wang CY et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Mar 4. [Epub ahead of print]
- D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl*. 2020 Mar 20. doi: 10.1002/lt.25756. [Epub ahead of print]
- Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR). Atualização das recomendações para os profissionais de saúde e pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas: reumatológicas, dermatológicas e gastrointestinais frente à infecção pelo SARS-CoV2. Disponível em: <www.reumatologia.org.br/site/wp-content/uploads/2020/03/ATUALIZACAO-coronavirus-DIM-versao-final-18-03.pdf>. Acesso em: 16 abr. 2020.
- Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020;dkaa114. doi:10.1093/jac/dkaa114.
- Devaux CA, Rolain JM, Colson P, et al. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. Published online March 11, 2020. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72-3.
- Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*. Published online March 6, 2020. doi:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
- Sanders JM, Monogue ML, Jodowski TZ, et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Apr 13. doi: 10.1001/jama.2020.6019. [Epub ahead of print]
- Pacheco RL, Pachito DV, Bagattini AM, et al. Hidroxicloroquina e cloroquina para infecção por COVID-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em: <<https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/10/rapid-review-hidroxicloroquina-covid19/>>. Acesso em: 16 abr. 2020.
- Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Apr 24;3(4.23):e208857. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857.
- The COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Published online April 16, 2020. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30095-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30095-3)>. Acesso em: 27 abr. 2020.



Revisão

Abordagem prática, alinhada entre reumatologista e pneumologista, de comprometimento pulmonar intersticial na artrite reumatoide

Karina R. Bonfiglioli

Médica reumatologista

Doutora em Reumatologia pela Faculdade de Medicina da

Universidade de São Paulo (FMUSP)

Assistente dos Ambulatórios de Artrite Reumatoide,

Ultrassonografia Reumatológica e do Centro de Dispensação

dos Medicamentos de Alta Complexidade (Cedmac) do

Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP

Leticia Kawano-Dourado

Pneumologista Especializada em Doenças

Intersticiais Pulmonares

Doutora em Pneumologia pela Faculdade de

Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Pesquisadora Clínica do Instituto de Pesquisa do

Hospital do Coração (HCor)

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica caracterizada por dor, rigidez e evolução para deformidades articulares, afetando aproximadamente 1% da população mundial.¹ Além do impacto individual, a doença gera altos custos sociais diretos e indiretos:² os pacientes são frequentemente afetados em seus anos de vida mais produtivos, e 70% deles desenvolvem algum dano articular irreversível nos dois primeiros anos de doença.^{3,4} O atraso na instituição do tratamento pode agravar o dano articular, enquanto o diagnóstico precoce e a pronta introdução da terapêutica com medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) podem prevenir sequelas incapacitantes.⁵⁻¹³

Nos últimos 25 anos, testemunhou-se um avanço significativo no arsenal terapêutico da AR. Potentes MMCD biológicos e mais recentemente os inibidores da *Janus kinase* (JAK) se tornaram disponíveis. O paciente com AR passa a viver mais, sem deformidade, se tratado precocemente de forma efetiva.¹⁴

Nesse contexto, depara-se, então, com um fenótipo diferente de AR estabelecida: o desafio de manejar manifestações extra-articulares em pacientes com pouca deformidade articular. As principais complicações relacionadas ao aumento de morbimortalidade na AR são a doença cardiovascular e a doença pulmonar intersticial (DPI).¹⁵

Este artigo tratará do foco em DPI na AR (DPI-AR), que tem prevalência estimada em 10% a 25% dos casos.¹⁶

As disciplinas de reumatologia e pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) vêm estudando esse tema em pacientes ambulatoriais nos últimos três anos, culminando em artigo aceito para publicação no periódico *CHEST* em 23 de abril de 2020.¹⁷ Os dados demonstraram anormalidades intersticiais pulmonares em 64 (22%) de 268 pacientes incluídos no estudo retrospectivo. Desse grupo, 54 pacientes apresentavam tomografia de tórax subsequente, sendo possível observar que houve piora radiográfica em 38% dos pacientes no período médio de 4,4 anos.¹⁷

Padrões de acometimento

Na AR podem ser observados diversos padrões de acometimento: pneumonia intersticial usual (PIU), pneumonia intersticial não específica (PINE) fibrótica ou celular, pneumonia em organização (PO), pneumonia intersticial descamativa (PID) (Figura 1). O padrão mais comum na AR é de PIU, seguido por PINE. Trata-se da única colagenose em que há um predomínio do padrão de PIU.¹⁶

Importância do diagnóstico

Três aspectos são notáveis em relação à necessidade de identificação precoce de DPI-AR:

- No caso de doença intersticial extensa ou em progressão, haverá a necessidade de tratar especificamente o pulmão. A DPI-AR é a segunda causa de morte na AR, depois de doenças cardiovasculares,¹⁵ e a presença de doença extensa ou em progressão justifica o ajuste ou a manutenção do esquema terapêutico vigente para tratar também o pulmão.
- Possibilidade de seguimento da DPI com prova de função pulmonar e tomografia de tórax, permitindo detecção precoce de (eventual) progressão e intervenção antes de evolução para fibrose.
- Personalizar a escolha do MMCD para tratar a articulação, já que diferentes MMCD têm diferentes perfis de toxicidade pulmonar, e aqueles com perfil mais neutro, como rituximabe, abatacepte, tocilizumabe e tofacitinibe, são preferíveis para pacientes que já tenham DPI-AR.¹⁸

Perfil do paciente

Alguns fatores clínicos e demográficos já são notadamente reconhecidos como de risco para

desenvolvimento de DPI-AR, e merecem investigação ativa. São eles:¹⁶

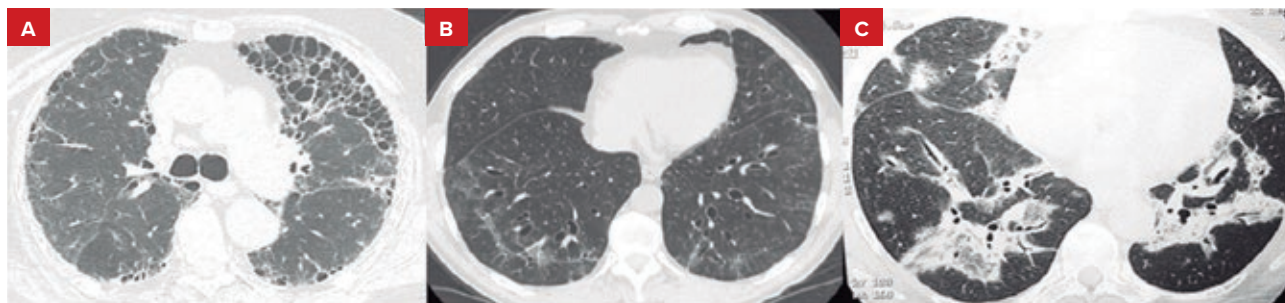
- Sexo masculino.
- Tabagismo (atual, pregresso ou passivo).
- Positividade para fator reumatoide (FR) ou anticorpos antipeptídeos cítricos citrulinados (ACCP).
- Idade avançada — Na casuística do HCFMUSP, pacientes portadores de DPI-AR apresentavam média de idade de $65,6 \pm 9,9$ anos versus $59,5 \pm 10,9$ anos no grupo sem DPI-AR ($p = 0,001$).

Evolução

A despeito de uma significativa ocorrência de DPI-AR subclínica, não há plena compreensão com relação à história natural do envolvimento pulmonar. Estima-se que 34% a 57% dos pacientes com DPI subclínica possam apresentar progressão radiológica em um período de seguimento de um a três anos, mas os fatores associados a essa evolução não estão totalmente esclarecidos.^{19,20}

Nossa casuística observou piora radiográfica em 38% dos pacientes no período médio de 4,4 anos, em avaliação retrospectiva. O principal fator relacionado

Deve-se personalizar a escolha do MMCD para tratar a articulação, já que diferentes MMCD têm diferentes perfis de toxicidade pulmonar, e aqueles com perfil mais neutro são preferíveis para pacientes que já tenham DPI-AR



Arquivo pessoal das autoras.

Figura 1. Padrões de acometimento intersticial mais comumente encontrados na AR. **(A)** PIU: escassez de opacidades em vidro fosco, presença de cistos subpleurais de parede espessa empilhados (faveolamento) e predomínio subpleural. **(B)** PINE: presença de vidro fosco bilateral subpleural, mas poupando a região imediatamente justapleural (sinal de *subpleural sparing*, sugestivo de PINE). Nesse caso o esperado é que esta seja uma PINE celular, pois há poucos sinais de distorção arquitetural (fibrose). **(C)** PO: áreas de vidro fosco e consolidações peribroncovasculares. Em algumas áreas, o centro da opacidade é menos denso que sua periferia, configurando um padrão de lesão perilobular, sugestivo de PO.

à progressão radiográfica foi a extensão da doença pulmonar ao diagnóstico (11% [6-24] de acometimento estimado em progressores versus 4% [2,5 -7,5] em não progressores, $p = 0,001$). Importante ressaltar que as medicações em uso, incluindo metotrexato e biológicos, não impactaram a evolução.

O próximo passo do nosso grupo é estudar a progressão da função pulmonar e do acometimento tomográfico em estudo prospectivo, observacional, multicêntrico (inclui centros de São Paulo, Brasília e Campinas), que está em fase de aprovação nos Comitês de Ética e Pesquisas (CEP) locais. Espera-se que o estudo BERTHA (Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Characterization of Lung Disease Progression) traga informações abrangentes acerca da evolução e de fatores relacionados à progressão da DPI-AR.²¹

Seguimento dos pacientes

Depois de uma avaliação inicial com prova de função pulmonar (PFP) completa, tomografia de tórax de alta resolução sem contraste e avaliação de sintomas/ausculta (presença de crepitação em velcro ou não), uma vez diagnosticada a DPI-AR, o seguimento pode ser realizado com PFP simples e avaliação clínica. Inicialmente esse seguimento deve ser mais frequente (a cada seis meses) para verificar o comportamento da DPI. Se for constatada estabilidade, o paciente pode ser seguido com PFP completa a cada 6-12 meses e tomografia de tórax apenas se houver alteração funcional significativa (queda de capacidade vital forçada [CVF] de 10% ou difusão de monóxido de carbono [DLCO] de 15%) ou mudança de sintomas.¹⁸

Tratamento

Medidas gerais

Todos os pacientes com DPI-AR devem receber vacina para influenza e pneumococo (exceto aqueles com contraindicação formal às vacinas).

Todos os pacientes com DPI-AR devem cessar o tabagismo, até mesmo o passivo.

Todos os pacientes com DPI-AR devem receber vacina para influenza e pneumococo (exceto aqueles com contraindicação formal às vacinas)

Deve-se investigar e orientar afastamento de exposições capazes de desencadear reações imunológicas no pulmão, como fatores ocupacionais, antígenos aviários (criação de aves e travesseiros/edredons de pluma de ave), mofo (revisar ar-condicionado, carpete, armários), poeira de reforma, potenciais fontes de água contaminada como saunas e banheiras.

Tratar comorbidades com impacto pulmonar: refluxo gastroesofágico (medidas comportamentais, como elevação da cabeceira da cama, evitar comer e deitar-se em seguida), insuficiência cardíaca, insuficiência coronariana, apneia do sono.

Estar atento ao risco de toxicidade pulmonar dos MMCD usados para tratar a articulação.

Medidas específicas

Quando há necessidade de tratar a DPI-AR (no caso de doença extensa ou progredindo) os fármacos mais utilizados são corticoides, micofenolato mofetila, azatioprina, ciclofosfamida e rituximabe. O nível de evidência que embasa o uso dessas medicações é baixo e ampara-se mais na familiaridade com os fármacos pelo pneumologista especializado em DPI do que em evidências.²²

Na prática, reservam-se os pulsos de ciclofosfamida para casos mais graves e rapidamente progressivos e o rituximabe para casos refratários. Entre os MMCD sintéticos, o micofenolato de mofetila é o fármaco de escolha (reforçando seu baixo nível de evidência, e a alta familiaridade por parte dos pneumologistas) e a azatioprina é uma opção ao micofenolato de mofetila. Usamos a prednisona associada no início do tratamento imunossupressor até se atingir a dose-alvo, quando esta é retirada gradativamente.

O padrão de PIU, mais comum de DPI-AR, compartilha diversos aspectos clínicos e histopatológicos com a fibrose pulmonar idiopática (FPI), indicando possíveis alvos terapêuticos semelhantes.¹⁶ Ensaios clínicos com antifibróticos nesse cenário, como o nintedanibe e a pirfenidona, vêm apresentando resultados promissores.²³

Não infrequente, esse leque terapêutico para o pulmão causa um impasse. À exceção do rituximabe e dos corticoides, os demais imunossupressores têm ação inadequada na articulação. Isso significa a eventual necessidade de adição de outros MMCD, aumentando o risco de imunossupressão excessiva (risco de infecções). Os *anti-tumor necrosis factor* (anti-TNF) têm sido relacionados a casos de indução

e exacerbação de DPI-AR, sendo dessa forma contraindicados nesse cenário.²⁴ É válida a tentativa de observar o efeito de um MMCD biológico não anti-TNF ou inibidor de JAK, que supostamente apresentam baixa toxicidade pulmonar (como rituximabe, abatacepte, tocilizumabe, inibidores de JAK) para tratar articulação e pulmão, tendo em vista o baixo nível de evidência em favor de qualquer opção terapêutica para DPI-AR.^{18,24,25}

É importante ressaltar que o metotrexato não exacerba a pneumopatia intersticial preexistente, mas sim apresenta risco de penumonite aguda por efeito colateral do fármaco: a contraindicação a seu uso em pacientes com DPI-AR decorre da baixa reserva pulmonar em caso de toxicidade, e não da presença de pneumopatia *per se*.²⁵ Comumente, a reação pulmonar ao metotrexato é aguda, acompanhada de sintomas sistêmicos, e tende a ser revertida com a suspensão do fármaco.²⁵

Referências

- Sacks JJ, Luo YH, Helmick CG. Prevalence of specific types of arthritis and other rheumatic conditions in the ambulatory health care system in the United States, 2001-2005. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(4):460-4.
- Taylor PC, Moore A, Vasilescu R, et al. A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: a current perspective. *Rheumatol Int*. 2016;36(5):685-95.
- Machold KP, Stamm TA, Nell VP, et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(2):342-9.
- Pincus T, Sokka T. Partial control of Core Data Set measures and Disease Activity Score (DAS) measures of inflammation does not prevent long-term joint damage: evidence from longitudinal observations over 5-20 years. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(5 Suppl 27):S42-7.
- Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):948-59.
- Lard LR, Visser H, Speyer I, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med*. 2001;111(6):446-51.
- Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(5 Suppl 31):S154-7.
- Nell VP, Machold KP, Eberl G, et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(7):906-14.
- Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9430):263-9.
- Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):347-56.
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3381-90.
- Hua C, Daien CI, Combe B, et al. Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: results of a systematic review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open*. 2017;3(1):e000406.
- Mundwiler ML, Maranian P, Brown DH, S et al. The utility of MRI in predicting radiographic erosions in the metatarsophalangeal joints of the rheumatoid foot: a prospective longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R94.
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-38.
- Young A, Koduri G, Batley M, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(2):350-7.
- Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, et al. The lung in rheumatoid arthritis: focus on interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(10):1544-54.
- Kawano-Dourado L BK, Bonfiglioli K, et al. Baseline characteristics and progression of a spectrum of interstitial lung abnormalities and disease in rheumatoid arthritis. *Chest*. 2020; Manuscrito aceito para publicação.
- Jani M, Hirani N, Matteson EL, et al. The safety of biologic therapies in RA-associated interstitial lung disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(5):284-94.
- Rosas IO, Dellaripa PF, Lederer DJ, et al. Interstitial lung disease: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11 Suppl 3:S169-77.
- Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*. 2008;168(2):159-66.
- Kawano-Dourado L BK, Muniz L, Pugliesi A, et al. NCT04136223. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04136223?term=Bertha&cond=Rheumatoid+Arthritis&cntry=BR&draw=2&rank=1>>.
- Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest*. 2006;130(1):30-6.
- Fischer A, Strek ME, Cottin V, et al. Proceedings of the American College of Rheumatology/Association of Physicians of Great Britain and Ireland Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease Summit: A Multidisciplinary Approach to Address Challenges and Opportunities. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(2):182-95.
- Iqbal K, Kelly C. Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a perspective review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015;7(6):247-67.
- Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J, et al. Methotrexate-associated pneumonitis and rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: current concepts for the diagnosis and treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:238.



Caso clínico

A relevância da imagem na arterite de Takayasu

Introdução

A arterite de Takayasu, também conhecida como “doença sem pulso”, é uma vasculite caracterizada por uma inflamação granulomatosa crônica, de etiologia desconhecida, que afeta grandes vasos, principalmente a aorta e seus ramos.¹ É uma doença rara, com uma taxa de incidência no Ocidente de aproximadamente 2,6 casos/1 milhão de indivíduos. Afeta predominantemente mulheres jovens com menos de 40 anos de idade, com o pico de início nas segunda e terceira décadas de vida.² A inflamação do vaso leva a espessamento da parede, fibrose, estenose, formação de trombos e, em alguns casos, destruição da camada média com a formação de aneurismas. Os sintomas acabam refletindo a isquemia secundária dos órgãos-alvo afetados.³

Relato de caso

Paciente do sexo feminino, 15 anos de idade, natural e procedente de Rondonópolis, Mato Grosso, sem relato de comorbidades prévias. Refere que em 2017 iniciou-se hemiparesia à direita, de forma súbita, com melhora gradual dos sintomas espontaneamente depois de uma semana. Posteriormente, houve a recorrência com claudicação de membros inferiores, cefaleia, episódios de síncope e paresia facial.

Ana Silvia de Sousa Martins

Médica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

Gustavo Pafume de Sá

Médico do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

Juliana Markus

Médica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

Roberto Ranza

Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

Coordenador do Serviço de Reumatologia da Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

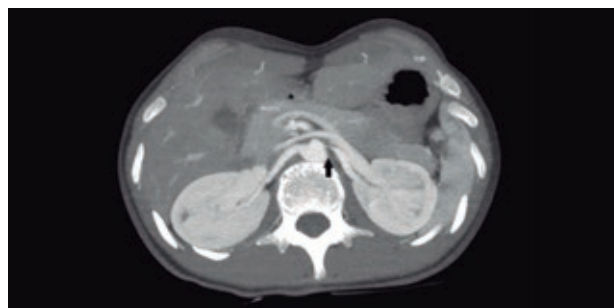
A paciente passou por avaliações médicas na cidade de origem, sem que fosse definido o diagnóstico, e persistiu na investigação. Em nova consulta, no exame físico observaram-se sopro carotídeo bilateral, pulsos radiais filiformes e sopro sistólico abdominal. Solicitou-se arteriografia em dezembro de 2018, que evidenciou oclusão de tronco braquiocefálico, artérias carótidas comuns e artéria subclávia direita, com ramos desenvolvidos intercostais, oferecendo rede colateral para vasos cerebrais, compatível com arterite de Takayasu. O seguimento foi feito em outro serviço, onde foi realizada pulsoterapia com metilprednisolona em três momentos, e posteriormente associou-se metotrexato ao esquema terapêutico. No entanto, devido à recorrência dos sintomas, optou-se por iniciar o uso de infliximabe.

Em outubro de 2019, a paciente procurou o Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia para uma segunda opinião, uma vez que claudicação de membros inferiores e cefaleia diária persistiam. Estava em uso de metotrexato, infliximabe e 20 mg/dia de prednisona. Exames admissionais mostraram provas de atividade inflamatória sem alterações relevantes. Para a avaliação de possível atividade de doença, realizou-se angiotomografia de aorta, que evidenciou espessamento concêntrico de suas paredes acometendo de maneira descontínua a partir da aorta ascendente, envolvendo ramos do tronco braquiocefálico, carótida comum direita e veia subclávia direita, além da emergência renal esquerda (Figuras 1 e 2). Observou-se também estenose na região da aorta infrarrenal e na porção proximal das ilíacas comuns (Figura 3). Pela presença de queixas neurológicas, solicitou-se angiorressonância magnética do polígono de Willis, que evidenciou alterações vasculares no segmento M1 das artérias cerebrais médias, segmentos P2 e P3 da artéria cerebral posterior esquerda e A1 da artéria cerebral anterior direita. Optou-se por manter a terapêutica, uma vez que as queixas foram associadas a sequelas prévias da doença. A paciente decidiu manter seguimento no serviço de origem.

Discussão

A arterite de Takayasu recebe esse nome em homenagem ao oftalmologista Dr. Mikito Takayasu que, em 1905, apresentou o caso de uma mulher de 21 anos de idade com formação de microaneurismas e anastomoses arteriovenosas na vasculatura retiniana.⁴

A aorta, principal sítio acometido, pode estar envolvida em toda a sua extensão. O padrão de envolvimento arterial parece ser variável em diferentes regiões do mundo.⁵ O caso clínico relata um acometimento difuso, com o envolvimento de tronco braquiocefálico, carótida direita, subclávia direita, aorta abdominal, além de artéria renal esquerda e ilíacas.



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 1. Angiotomografia de aorta abdominal evidenciando estenose de artéria renal esquerda (seta preta).



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 2. Angiotomografia de aorta torácica com acometimento dos ramos braquiocefálico (seta branca), carótida comum direita (ponta de seta vermelha) e subclávia direita (ponta de seta branca). Nota-se o calibre reduzido de tais vasos quando comparado ao diâmetro das artérias intercostais (seta vermelha).



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 3. Angiotomografia de aorta abdominal apresentando estenose da região da aorta infrarrenal (seta branca) e porção proximal de ilíacas comuns (ponta da seta branca).

Esse padrão difuso é o mais comum Brasil, descrito em 57% dos casos.⁶ É também o mais encontrado em vários países, incluindo Japão, China, Índia, Irã, Turquia, França, Itália e México. O acometimento apenas dos ramos do arco aórtico é o padrão topográfico de doença predominante no norte da Europa, enquanto o envolvimento limitado à aorta abdominal, abaixo do diafragma, é relativamente comum na Índia, na Tailândia e na China, mas escasso em outros países.⁷

O curso da arterite de Takayasu pode ser dividido em três fases: uma inicial, caracterizada por sintomas constitucionais, como febre, perda de peso, mal-estar, sudorese noturna, cefaleia, artralgias e mialgias; uma fase vascular, cujas manifestações são o reflexo da inflamação e isquemia regional resultante da formação de estenoses, oclusões, dilatações ou aneurismas; uma fase final em que a doença está em remissão clínica. No entanto, essa descrição raramente ocorre, visto que geralmente as três fases se sobrepõem uma à outra.⁸

Na história clínica da paciente não foi relatada a presença de sintomas sistêmicos característicos da abertura da arterite Takayasu, mas não se sabe se esse quadro realmente não ocorreu ou se, por serem sinais e sintomas inespecíficos, não foram associados com a doença. O acometimento da vasculatura do sistema nervoso central resultou na manifestação de sintomas neurológicos, como hemiparesia, cefaleia, episódios de síncope e paresia facial. A claudicação de membros inferiores justifica-se pela estenose de aorta infrarrenal e porção proximal das ilíacas comuns. Apesar do envolvimento da artéria renal esquerda, isso não se refletiu com alteração da função renal ou desenvolvimento de hipertensão arterial. A presença de sopros e pulsos filiformes no exame físico correlacionam-se com a redução dos calibres dos vasos evidenciados nos exames de imagem.

Não há marcador sorológico específico para a arterite de Takayasu, e as alterações laboratoriais são inespecíficas. O diagnóstico baseia-se em manifestações clínicas aliadas à confirmação das alterações vasculares, por algum método de imagem, como arteriografia, angiorressonância ou angiotomografia, com exclusão prévia de outras causas de doença aórtica.⁹

A detecção precoce da doença é desafiadora e, na maioria dos pacientes, o diagnóstico é tardio, feito depois do desenvolvimento da lesão vascular arterial, associando-se a uma morbimortalidade significativa.¹⁰ Isso é exemplificado pelo caso em questão, no qual foram necessários vários atendimentos médicos até que o diagnóstico fosse suspeitado e, possivelmente, as alterações vasculares encontradas refletiam não apenas um processo em atividade, mas também um dano sequelar.

Outro desafio é o acompanhamento evolutivo, em virtude da dificuldade na diferenciação entre atividade de doença ou dano vascular crônico. Manifestações novas de isquemia ou inflamação vascular, sintomas sistêmicos, como febre, e elevação de provas de atividade inflamatória podem sugerir reativação da doença. No entanto, até metade dos pacientes considerados em remissão desenvolvem novas lesões arteriais, apesar de assintomáticos e de provas de atividade inflamatória inalteradas. O uso da imagem no acompanhamento da arterite de Takayasu atua na detecção de lesões em novos sítios vasculares, sugerindo progressão da doença.¹¹

Quando recebemos a paciente do caso em nosso serviço, questionou-se se a doença estava ou não em remissão. Não havia sintomas sistêmicos e as manifestações apresentadas sugeriam eventos isquêmicos. Laboratorialmente, a paciente não apresentava alterações de provas de atividade inflamatória significativas. Repetimos a avaliação por imagem de arco aórtico, aorta torácica e seus ramos e ampliamos a investigação analisando também a porção abdominal e o sistema nervoso central, através de angiotomografia e angiorressonância. Foi documentado o envolvimento de outros vasos que ainda não haviam sido investigados previamente. As alterações eram compatíveis com manifestações antigas da paciente e, diante da ausência de outros indícios clínico-laboratoriais de atividade de doença, consideramos a arterite de Takayasu estável, com lesões vasculares sequelares.

Conclusão

A arterite de Takayasu é uma doença rara, de sintomatologia ampla e variável. O caso apresentado exemplifica o desafio em seu diagnóstico, resultando em atrasos na terapêutica e, conseqüentemente, no desenvolvimento de sequelas vasculares. Além disso, a diferenciação entre atividade de doença e dano permanente é complexo. Faz-se necessária avaliação comparativa de imagem ao longo de tempo para definição exata de extensão, atividade e evolução da doença.

Referências

- Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994;120(11):919-29.
- Watts RA, Carruthers DM, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: changing incidence or definition? *Semin Arthritis Rheum.* 1995;25(1):28-34.
- Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol.* 2002;55(7):481-6.
- Verweij KE, van Well AM, Vd Sluijs JW, Dees A. Late onset takayasu arteritis and rheumatoid arthritis. *Case Rep Med.* 2012;2012:523218.
- Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol.* 1996;24(Suppl):S 155-63.
- Sato EI, Hatta FS, Levy-Neto M, et al. Demographic, clinical, and angiographic data of patients with Takayasu arteritis in Brazil. *Int J Cardiol.* 1998;66 Suppl 1:S67-70.
- Yajima M, Numano F, Park YB, et al. Comparative studies of patients with Takayasu arteritis in Japan, Korea and India — Comparison of clinical manifestations, angiography and HLA-B antigens. *Jpn Circ J.* 1994;58:9-14.
- Maffei S, Di Renzo M, Bova G, et al. Takayasu's arteritis: a review of literature. *Int Emergency Med.* 2006;1:105-12.
- Mason JC. Takayasu arteritis — Advances in diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;7:406-15.
- Andrews J, Mason JC. Takayasu's — Recent advances in imaging offer promise. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(1):6-15.
- Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, et al. Diagnostic features, treatment, and outcomes of Takayasu arteritis in a US cohort of 126 patients. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(8):822-30.

Caso clínico

Desenvolvimento de vitiligo em paciente tratando espondiloartrite axial com infliximabe



Filipe Costa Toledo

Ambulatório de Reumatologia do Centro Universitário de Belo Horizonte (UNI-BH)

Stefânia Mendes Chaves

Ambulatório de Reumatologia do Centro Universitário de Belo Horizonte (UNI-BH)

Francisco Rodrigo Miranda

Médico do Trabalho da Prefeitura de Ouro Preto - MG
Médico Clínico Geral da Prefeitura de Mariana - MG

Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães

Mestre e Doutora em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
Professora Adjunta do Centro Universitário de Belo Horizonte (UNI-BH)

Introdução

A espondiloartrite é uma doença inflamatória crônica que, em sua forma axial, afeta principalmente as articulações sacroilíacas e a coluna. Seu progresso leva à perda funcional, que se traduz na redução da qualidade de vida dos indivíduos acometidos. A abordagem terapêutica desses pacientes é bastante ampla, com incentivo à prática de exercícios físicos de baixo impacto, como natação, além de acompanhamento fisioterápico e uso de medicamento. Duas principais classes de medicamentos são utilizadas no tratamento da doença, sendo a primeira escolha os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), e caso haja avanço da doença, os inibidores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF- α , do inglês *anti-tumor necrosis factor alpha*) podem ser incluídos na terapia.¹

Relata-se a seguir um caso de vitiligo depois de terapia com infliximabe, um anti-TNF- α , em um paciente com espondiloartrite axial.

Descrição do caso

Paciente do sexo masculino, 44 anos de idade, médico, foi atendido em março de 2018 com quadro de dor lombar inflamatória. Como histórico, havia três episódios de uveíte anterior, além de descolamento de retina do olho esquerdo e de vítreo. Apresentava esporão do calcâneo à direita. Os exames evidenciaram *human leukocyte antigen B27* (HLA-B27) positivo, proteína C reativa (PCR) < 6, velocidade de hemossedimentação (VHS) de 30 mm/h, *purified protein derivative* (PPD) de 30 mm e exame de raio X de articulações sacroilíacas sem alterações. Em ressonância nuclear magnética, notou-se envolvimento da articulação sacroilíaca esquerda, com erosões e áreas de edema ósseo subcondral em ambas as margens, íliaca e sacral, da articulação, com realce pós-contraste inferindo moléstia em estágio agudo/ativo de evolução. Além disso, havia foco de osteíte em margem íliaca da articulação sacroilíaca direita, sinovite e entesite. Como AINE já fora usado (sem resposta), iniciou-se tratamento para tuberculose latente e posteriormente uso de 5 mg/kg de infliximabe.

Em agosto de 2019, depois de aproximadamente um ano de tratamento com infliximabe, o paciente iniciou quadro de lesões acrômicas próximas ao couro cabeludo e na região frontal, e lesões discretas na

face (Figuras 1 e 2). Ele foi avaliado por dermatologista que diagnosticou lesões vitiligoides, e iniciou-se tratamento com corticoide e tacrolimo tópico. Em relação à doença de base, apresentava *Bath ankylosing spondylitis disease activity index* (BASDAI) de 0,1, sendo mantido o infliximabe na mesma dose. Atualmente o paciente mantém a medicação, a doença de base está inativa e há melhora das lesões de pele.

Discussão

Embora a terapia anti-TNF- α tenha se mostrado eficaz e segura no tratamento de doenças inflamatórias crônicas, o desenvolvimento paradoxal de doenças autoimunes associadas à terapia anti-TNF- α tem sido relatado. Alguns estudos e casos apoiam o uso de agentes anti-TNF para tratar vitiligo pré-existente ou ativo, uma vez que o TNF- α tem se mostrado contribuinte na despigmentação do vitiligo.^{2,4} No entanto, outros estudos evidenciam que esses fármacos podem induzir novo vitiligo em pacientes com outra doença autoimune sem vitiligo pré-existente.^{2,5-7} O relato exposto neste artigo ilustra que o bloqueio TNF- α pode induzir o vitiligo em pacientes que nunca tiveram a doença antes.

Várias hipóteses têm sido levantadas para explicar o desenvolvimento de vitiligo durante o tratamento com anti-TNF- α . A hipótese mais aceita é que a inibição a longo prazo de TNF- α causa um desequilíbrio de citocinas,



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 1. Lesões vitiligoides próximas ao couro cabeludo e na região frontal.



Arquivo pessoal dos autores.

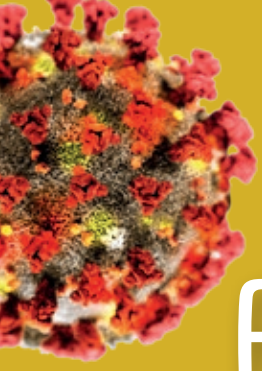
Figura 2. Lesões vitiligoides próximas ao couro cabeludo.

gerando um recrutamento subsequente de células T autorreativas para epiderme, levando à destruição de melanócitos. Dessa forma, pacientes com várias doenças inflamatórias, como espondilite anquilosante, tratados com agentes anti-TNF- α , apresentariam um aumento geral no risco de desenvolver vitiligo em comparação com pacientes não tratados com esses agentes.^{2,8} Já nos relatos em que há uso de anti-TNF- α como tratamento do vitiligo, as hipóteses são que o TNF- α reduziria a proliferação de melanócitos, a quantidade de tirosina quinase intracelular e possuiria efeito melanócito-tóxico — o que já foi visto em estudos realizados em células de melanomas de ratos. Logo, a inibição dessa citocina causaria melhora no quadro já estabelecido.⁴

Devido às divergências na literatura sobre o uso de anti-TNF- α e seus efeitos em relação ao vitiligo, deve-se informar ao paciente sobre a possibilidade do desenvolvimento da doença ao longo do tratamento.

Referências

1. Ma Z, Liu X, Xu X, et al. Safety of tumor necrosis factor-alpha inhibitors for treatment of ankylosing spondyliti. *Medicine* (Baltimore). 2017;96(25):e7145.
2. Bae JM, Kim M, Lee HH, et al. Increased risk of vitiligo following anti-TNF therapy: A 10-year population-based cohort study. *J Invest Dermatol*. 2018;138:768-74.
3. Webb KC, Tung R, Winterfield LS, et al. Tumour necrosis factor-a inhibition can stabilize disease in progressive vitiligo. *Br J Dermatol*. 2015;173:641-50.
4. Simon JA, Vargas RB. Vitiligo improvement in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Dermatology*. 2008;216:234-5.
5. Bernardina CLD, Ortigosa CLCM. Segmental vitiligo after infliximab use for rheumatoid arthritis — A case report. *An Bras Dermatol*. 2014;89(1):154-6.
6. Alghamdi KM, Khurram H, Rikabi A. Worsening of vitiligo and onset of new psoriasiform dermatitis following treatment with infliximab. *J Cutan Med Surg*. 2011;15(5):280-4.
7. Ramírez-Hernández M, Marras C, Martínez-Escribano JA. Infliximab-Induced Vitiligo. *Dermatology*. 2005;210:79-80.
8. Lu X, Gao Y, Ding Y. Vitiligo in a patient receiving infliximab for chronic plaque psoriasis. *Dermatol Ther*. 2019;(3):e12917.



Headlines

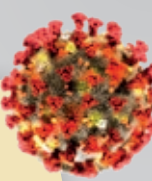
Estudos sobre a COVID-19

Achiles Cruz Filho

Doutor e Livre-Docente em Reumatologia da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
Membro Titular das Sociedades Brasileira e Alemã de Reumatologia

New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?

Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 12:105938.



Abstract

Recently, a novel coronavirus (2019-nCoV), officially known as severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), emerged in China. Despite drastic containment measures, the spread of this virus is ongoing. SARS-CoV-2 is the etiological agent of coronavirus disease 2019 (COVID-19) characterized by pulmonary infection in humans. The efforts of international health authorities have since focused on rapid diagnosis and isolation of patients as well as the search for therapies able to counter the most severe effects of the disease. In the absence of a known efficient therapy and because of the situation of a public-health emergency, it made sense to investigate the possible effect of chloroquine/hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 since this molecule was previously described

as a potent inhibitor of most coronaviruses, including SARS-CoV-1. Preliminary trials of *chloroquine* repurposing in the treatment of COVID-19 in China have been encouraging, leading to several new trials. Here we discuss the possible mechanisms of *chloroquine* interference with the SARS-CoV-2 replication cycle.

Comentário

Este estudo, publicado em jornal de Chicago, baseado no fato de que os primeiros informes chineses falavam sobre resultados encorajadores sobre a covid-19, discute os possíveis mecanismos da cloroquina no ciclo de replicação do vírus. Na realidade, essa ação antivirótica da cloroquina já é conhecida há tempos, mas agora ganha mais ênfase.

A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19

Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. J Crit Care. 2020 Mar 10. pii: S0883-9441(20)30390-7.

Abstract

PURPOSE: COVID-19 (coronavirus disease 2019) is a public health emergency of international concern. As of this time, there is no known effective pharmaceutical treatment, although it is much needed for patient contracting the severe form of the disease. The aim of this systematic review was to summarize the evidence regarding *chloroquine* for the treatment of COVID-19.

METHODS: PubMed, EMBASE, and three trial Registries were searched for studies on the use of *chloroquine* in patients with COVID-19.

RESULTS: We included six articles (one narrative letter, one in-vitro study, one editorial, expert consensus paper, two national guideline documents) and 23 ongoing clinical trials in China. *Chloroquine* seems to be effective in limiting the replication of SARS-CoV-2 (virus causing COVID-19) in vitro.

CONCLUSIONS: There is rationale, pre-clinical evidence of effectiveness and evidence of safety from long-time clinical use for other indications to justify clinical

research on *chloroquine* in patients with COVID-19. However, clinical use should either adhere to the Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions (MEURI) framework or be ethically approved as a trial as stated by the World Health Organization. Safety data and data from high-quality clinical trials are urgently needed.

Comentário

Autores italianos e um autor israelense revisaram seis artigos e 23 *trials* em andamento sobre a ação da cloroquina sobre a covid-19 e concluíram por evidência racional e pré-clínica de eficácia para período prolongado na covid-19. Entretanto, os autores acreditam que o uso clínico deva ser incluído em serviços de emergência monitorados ou devam ser eticamente aprovado como *trials* pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Dados de segurança e de *trials* de alta qualidade são urgentemente necessários. Penso que esse “urgentemente” não trará efeitos para a epidemia brasileira, uma vez que o pico desta é esperado para fins de abril ou começo de maio.

Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia

Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Mar 12;43(3):185-8.

Abstract

At the end of December 2019, a novel coronavirus (COVID-19) caused an outbreak in Wuhan, and has quickly spread to all provinces in China and 26 other countries around the world, leading to a serious situation for epidemic prevention. So far, there is still no specific medicine. Previous studies have shown that *chloroquine* phosphate (*chloroquine*) had a wide range of antiviral effects, including anti-coronavirus. Here we found that treating the patients diagnosed as novel coronavirus pneumonia with *chloroquine* might improve the success rate of treatment, shorten hospital stay and improve patient outcome. In order to guide and regulate the use of *chloroquine* in patients with novel coronavirus pneumonia, the multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for *chloroquine* in the treatment of novel coronavirus

pneumonia developed this expert consensus after extensive discussion. It recommended *chloroquine* phosphate tablet, 500mg twice per day for 10 days for patients diagnosed as mild, moderate and severe cases of novel coronavirus pneumonia and without contraindications to *chloroquine*.

Comentário

Este artigo chinês, de um extenso grupo de colaboração da Província de Guandong e da Comissão de Saúde de Guandong, com base em experiência com os primeiros casos, recomenda fosfato de cloroquina na dose de 500 mg duas vezes por dia, por dez dias, para pacientes diagnosticados com casos novos leves, moderados ou graves de recente pneumonia pelo novo coronavírus, sem contraindicação à cloroquina. Vê-se que é uma experiência empírica, mas a quantidade de casos foi numerosa.

Of chloroquine and COVID-19

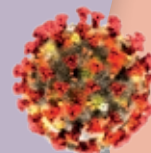
Touret F, de Lamballerie X. Antiviral Res. 2020 May;177:104762.

Abstract

Recent publications have brought attention to the possible benefit of chloroquine, a broadly used antimalarial drug, in the treatment of patients infected by the novel emerged coronavirus (SARS-CoV-2). The scientific community should consider this information in light of previous experiments with chloroquine in the field of antiviral research.

Comentário

Esses dois autores da Unidade de Emergências Virais da Universidade de Marseille, França, acreditam que a comunidade científica deve considerar a informação da cloroquina, um fármaco antimalárico de amplo uso, com base em recentes publicações, à luz de experiências prévias da cloroquina no campo antiviral.



Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies

Gao J, Tian Z, Yang X. Biosci Trends. 2020 Mar 16;14(1):72-3.

Abstract

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) virus is spreading rapidly, and scientists are endeavoring to discover drugs for its efficacious treatment in China. Chloroquine phosphate, an old drug for treatment of malaria, is shown to have apparent efficacy and acceptable safety against COVID-19 associated pneumonia in multicenter clinical trials conducted in China. The drug is recommended to be included in the next version of the Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Pneumonia Caused by COVID-19 issued by the National Health Commission of

the People's Republic of China for treatment of COVID-19 infection in larger populations in the future.

Comentário

Esse grupo de autores chineses considera que o fosfato de cloroquina mostrou aparente eficácia e segurança aceitável contra a covid-19 na China. Recomenda-se incluir esse fármaco nas próximas versões das diretrizes para prevenção e tratamento da pneumonia causada pelo novo coronavírus pela Comissão Nacional de Saúde da República Popular da China no tratamento da covid-19.

Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro

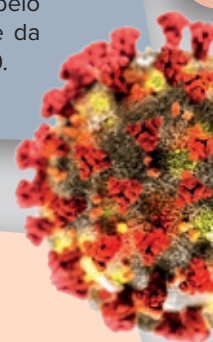
Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Cell Res. 2020 Mar;30(3):269-71.

Sem abstract disponível.

Comentário

Este estudo de laboratório testou sete diferentes fármacos antivirais em células E6 Vero infectadas com 2019-nCoV, medindo o percentual de citotoxicidade.

A cloroquina foi capaz de inibir essa citotoxicidade depois de 14 horas. Ou seja, pôde ser provada in vitro a ação da cloroquina sobre o 2019-nCoV. Outros fármacos antivirais também se mostraram eficazes, mas acredito que, entre todos, o baixo custo e a facilidade de acesso à cloroquina possam representar uma grande vantagem.



Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19)

Guo L, Ren L, Yang S, et al. Clin Infect Dis. 2020 Mar 21. pii: ciaa310.

Abstract

BACKGROUND: Emergence of coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a major healthcare threat. Current method of detection involves qPCR-based technique, which identifies the viral nucleic acids when present in sufficient quantity. False negative results can be achieved and failure to quarantine the infected patient would be a major setback in containing the viral transmission. We here aim to describe the time kinetics of various antibodies produced against the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) and evaluate the potential of antibody testing to diagnose COVID-19.

METHODS: The host humoral response against SARS-CoV-2 including IgA, IgM and IgG response were examined by using an ELISA based assay on the recombinant viral nucleocapsid protein. Total 208 plasma samples were collected from 82 confirmed and 58 probable cases (qPCR negative but had typical manifestation). The diagnostic value of IgM was evaluated in this cohort.

RESULTS: The median duration of IgM and IgA antibody detection were 5 days (IQR 3-6), while IgG was detected on 14 days (IQR 10-18) after symptom onset, with a positive rate of 85.4%, 92.7% and 77.9% respectively. In confirmed and probable cases, the positive rates of IgM antibodies

were 75.6% and 93.1%, respectively. The detection efficiency by IgM ELISA is higher than that of qPCR method after 5.5 days of symptom onset. The positive detection rate is significantly increased (98.6%) when combined IgM ELISA assay with PCR for each patient compare with a single qPCR test (51.9%).

CONCLUSIONS: Humoral response to SARS-CoV-2 can aid to the diagnosis of COVID-19, including subclinical cases.

Comentário

Este trabalho de vários autores chineses (eles que viveram a primeira dramática experiência) e publicado na prestigiada *Clin Infect Dis* mostra que os anticorpos imunoglobulina M (IgM), IgA e IgG demoram períodos diferentes para surgir: respetivamente 5, 5 e 14 dias. O índice de positividade foi de 85%, 92% e 78%. Mas pela técnica de *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa)-IgM, o índice de positividade foi de 98,6% em 5,5 dias. Vê-se, assim, que as diferentes técnicas têm índice de positividade diferente e períodos de latência variáveis. Isso será de importância quando forem solicitadas reações para coronavírus.

CT image of novel coronavirus pneumonia: a case report

Zhang X, Song W, Liu X, Lyu L. CT image of novel coronavirus pneumonia: a case report. Jpn J Radiol. 2020 Mar 18.

Abstract

OBJECTIVE: Knowledge of CT characteristics of COVID-19 pneumonia might be helpful to the early diagnosis and treatment of patients, and to control the spread of infection.

METHODS: The chest CT images of the patient were collected to describe the CT manifestations and characteristics, and they were compared with the previous studies.

RESULTS: Multiple patchy ground-glass opacities (GGOs) were seen in bilateral lung, mostly in subpleural areas. They progressed within 3 days, and nodular GGOs were also seen together with subpleural patchy GGOs.

CONCLUSION: Our case of COVID-19 pneumonia showed multiple subpleural GGOs in bilateral lung, rapid

progression, and it also accompanied nodular GGOs on chest CT. These findings were consistent with the previous reports, and they might be useful for early detection and evaluation of severity of COVID-19 pneumonia.

Comentário

Este trabalho chinês descreve as alterações à tomografia computadorizada de tórax, características da pneumonia na covid-19 que podem selar o diagnóstico da doença. São múltiplas opacidades em vidro fosco, bilaterais, geralmente em áreas subpleurais. Elas progridem rapidamente em três dias, quando se podem ver essas áreas em vidro fosco nodulares adjacentes. Essas alterações, segundo os autores, permitem a detecção precoce e a avaliação da gravidade da pneumonia da covid-19.



Drogas em reumatologia

Leflunomida

Nos primeiros anos do século XX investigava-se quais seriam as interferências de determinadas proteínas na replicação celular. Nessa época surgiram as primeiras referências à leflunomida e a seu metabólito ativo, A77 1726 ou teriflunomida. Surgia uma nova molécula de interesses múltiplos, em especial para a reumatologia.

A década de 1980 foi marcada por inúmeras experiências em modelos animais relatando as atividades anti-inflamatórias e imunomoduladoras desse fármaco. Na década de 1990 surgiram os trabalhos em humanos, até que em 1999 a leflunomida foi liberada pela US Food and Drug Administration (FDA) exclusivamente para o tratamento de artrite reumatoide.

Desde o início a leflunomida vem sendo testada em diversos diagnósticos, muitas das vezes com respostas satisfatórias. Há relatos do uso de leflunomida para tratar reação de enxerto versus hospedeiro, diabetes melito, glomerulonefrite membranosa primária, lúpus eritematoso sistêmico, lúpus discoide, vasculites primárias, doença muscular inflamatória, artrite reumatoide, encefalite, mielite, várias doenças virais e esclerose múltipla.

Diversas são as formas de ação desse fármaco que age como imunomodulador e anti-inflamatório e atua em diferentes fases do ciclo celular. Sua atuação mais importante acontece depois da estimulação da mitose, inibindo diretamente a biossíntese da pirimidina nos linfócitos T CD4 e células de alta velocidade de divisão e, consequentemente, a produção de DNA. Pirimidina é, na verdade, um grupo de moléculas que fazem parte da estrutura do DNA e do RNA. Três são as principais: citosina, timina, uracil. A citosina e a timina participam da estrutura do DNA, enquanto a citosina e o uracil estão presentes na estrutura do RNA. Essas moléculas ligam-se às suas contrapartes de purina para unir as duas cadeias de polímero de DNA ou RNA.

No sistema imunológico a leflunomida é capaz de inibir a adesão de leucócitos ao endotélio vascular, inibir a ativação de células B de memória, interferir na função de células dendríticas impedindo a apresentação de antígenos, bloquear a ativação do fator nuclear-kappa B, inibir a ação da proteína *Janus kinase* (JAK) 1 e JAK3, reduzir a resposta da interleucina 4 (IL-4) através da inibição de secreção

de IL-10 e IL-11, intensificar a síntese de *transforming growth factor* (TGF) beta e facilitar a diferenciação de células *T helper 1* (Th1) e Th2.

Além disso, age extensamente sobre a cadeia inflamatória: reduz o número de macrófagos e células T, reduz a infiltração sinovial por linfócitos e sinoviócitos com marcada redução da fase vascular da inflamação, inibindo a produção e a expressão de moléculas de adesão e metaloproteinases, reduz os níveis de interferon-gama, reduz níveis séricos de proteínas de fase aguda, inibe o acúmulo de prostaglandina E2 (PGE2) consequentemente agindo como inibidora de cicloxi-genase 2 e síntese de óxido nítrico.

No Brasil é regulada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) apenas para o tratamento de artrite reumatoide e artrite psoriásica. Seu uso na população pediátrica, apesar de não constar nos registros oficiais, deve ser considerado nos casos de artrite idiopática juvenil refratária a metotrexato. É ministrada por via oral e quase completamente absorvida pelo trato gastrointestinal. Na parede intestinal e no fígado é rapidamente convertida a seu metabólito ativo (A77 1726). Tem eliminação lenta, principalmente intestinal, com meia-vida em torno de duas semanas.

A dose sugerida para os quadros articulares é de 20 mg por dia. A leflunomida não sofre interferência de alimentos, podendo ser ingerida a qualquer hora do dia. Nos primeiros trabalhos apresentados, usava-se uma dose de ataque de 100 mg por dia por três dias, hábito que terminou por ser abandonado pelo elevado índice de intolerância sem benefício terapêutico significativo.

O monitoramento da função hepática e o hemograma devem ser sistemáticos. Não se deve iniciar o uso de leflunomida se o valor da transaminase glutâmico pirúvica (TGP) estiver maior do que duas vezes o limite superior da normalidade (LSN). Durante o tratamento, se houver um aumento da TGP de até duas ou três vezes o LSN, ficam indicadas a suspensão e a observação. Essa elevação pode ser transitória, com a possibilidade de retomar o uso do medicamento em dose mais baixa e monitoramento mais próximo.

Os efeitos colaterais mais esperados são aqueles relacionados ao aparelho gastrointestinal: náusea, dor abdominal e diarreia. Hipertensão não é rara, em especial quando há uso concomitante de anti-inflamatório não hormonal ou corticoide. Hepatotoxicidade pode acontecer em qualquer época do tratamento. Em pacientes com insuficiência renal não há indicação de ajuste de dose, e a leflunomida, por sua forte ligação com as proteínas plasmáticas, não

é removida por diálise peritoneal ou hemodiálise. Doença intersticial pulmonar é rara, mas é prudente evitar o uso do fármaco em população com doença pulmonar preexistente.

A leflunomida tem eficácia terapêutica comprovada comparável à do metotrexato em inúmeros ensaios clínicos no tratamento de artrite reumatoide, com melhor tolerabilidade gastrointestinal, mas com maior toxicidade hepática. Observa-se melhora clínica e laboratorial já nas primeiras semanas de uso, com nível de segurança adequado. Pode ser usada em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos modificadores do curso da doença não biológicos ou associada a medicamentos biológicos. O fármaco ainda reduz o risco de dano estrutural com interrupção da progressão radiográfica da doença.

A leflunomida é contraindicada durante a gravidez devido ao efeito teratogênico observado em modelos animais nos primeiros anos de pesquisa. Do mesmo modo, é contraindicada durante a amamentação. Recomenda-se suspender o tratamento tão logo a gravidez seja diagnosticada e fazer uso de colestiramina na dose de 8 g, três vezes ao dia, por 11 dias, para acelerar sua eliminação, até que se chegue a níveis séricos seguros (0,02 mg/L em dois testes repetidos com duas semanas de intervalo). Pode ser necessário repetir a colestiramina se não for alcançado o alvo de 0,02 mg/L. A descontinuação da leflunomida imediatamente antes da concepção é insuficiente. Fisiologicamente, os metabólitos ativos da leflunomida podem levar até dois anos para serem totalmente eliminados.

Nos últimos anos, muitos são os questionamentos com relação à sua real teratogenicidade em humanos. Os testes que definiram seu efeito teratogênico foram feitos em animais, que receberam doses elevadas, atingindo concentrações séricas muito mais altas do que aquelas que utilizamos em nossos pacientes. Propostas de estudos e revisão sistemática sobre os efeitos da leflunomida em produtos de gestações não programadas revelam uma discrepância entre a toxicidade observada nos modelos animais e em humanos. Esse fato pode ser resultado das potenciais diferenças de toxicidade que ocorrem entre as espécies e dos elevados níveis séricos analisados nas amostras animais. Os dados em humanos não mostram nenhum padrão de má-formação congênita e não houve diferenças de anomalias entre os grupos de gestações expostas e não expostas ao medicamento. Essa informação sugere que se deve avaliar com cuidado os efeitos deletérios da leflunomida sobre a gravidez e pode ser utilizada para encorajar

e tranquilizar mulheres na vigência do medicamento que se deparam com uma gravidez não planejada. Não há argumento para justificar a interrupção da gravidez. De qualquer modo, a recomendação ainda é evitar a gravidez durante o uso de leflunomida.

Outra questão importante refere-se ao manejo do medicamento imunossupressor diante da perspectiva de cirurgias eletivas. Estudos mostram resultados conflitantes. Um deles avaliou 82 pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide, encaminhados para cirurgias ortopédicas; 41 mantiveram o uso de leflunomida e 41 tiveram o medicamento suspenso quatro semanas antes do procedimento. Não houve diferença na incidência de complicações perioperatórias e pós-operatórias entre os dois grupos.

Um segundo estudo mais recente, com 201 pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide e artrite psoriásica em uso de variadas combinações terapêuticas, incluindo metotrexato, leflunomida, etanercepte, infliximabe e corticoide, mostra um aumento significativo de complicações no período pós-operatório em pacientes tratados com leflunomida quando comparados com aqueles tratados com metotrexato. Esse grupo sugere até mesmo o uso de colestiramina na preparação para a cirurgia, visando reduzir os níveis séricos do fármaco. A sociedade médica suíça sugere a suspensão da leflunomida entre uma a quatro semanas antes do procedimento, entretanto o American College of Rheumatology (ACR) orienta a manutenção do medicamento sem necessidade de intervenção.

Em resumo, a decisão de suspender o medicamento no momento pré-operatório deve considerar diversos parâmetros, as características de gravidade e os índices de atividade da doença, a presença de comorbidades, o uso de outros medicamentos antirreumáticos ou não e a presença de infecções prévias. O índice de atividade de doença elevado, por si só, aumenta o risco de complicações. Surto de atividade inflamatória também estão associados a pior prognóstico. Pode-se considerar a possibilidade de redução de dose, e em caso de terapia combinada, a suspensão de um dos fármacos.

Atualmente, com 20 anos de experiência em reumatologia, a leflunomida é ainda um ótimo recurso no tratamento da artrite reumatoide. As diretrizes em todo o mundo a incluem como medicamento de primeira escolha, ao lado do metotrexato. Usada em monoterapia ou em combinação, seu perfil de segurança vem adquirindo robustez maior à medida que os anos se passam.

Referências consultadas

- Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2019;15(3):133-9.
- Bruneau JM, Yea CM, Spinella-Jaegle S, et al. Purification of human dihydro-orotate dehydrogenase and its inhibition by A77 1726, the active metabolite of leflunomide. *Biochem J.* 1998;336(Pt 2):299-303.
- Chen S, Ding S, Yin Y, et al. Suppression of pyrimidine biosynthesis by targeting DHODH enzyme robustly inhibits rotavirus replication. *Antiviral Research.* 2019:35-44.
- Fox R, Helfgott. Pharmacology, dosing, and adverse effects of leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. UpToDate. Literature review current through: Mar 2020.
- Fuerst M, Möhl H, Baumgärtel K, et al. Leflunomide increases the risk of early healing complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Rheumatol Int.* 2006;26(12):1138-42.
- Goodman S, Springer B, Guyatt G, et al. Guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *Arthritis Care & Research.* 2017;69(8):1111-24.
- Gregory F, Sylvanob M, Didierb H, et al. Review article: The perioperative use of synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Biomedical Intelligence. Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14563. doi:10.4414/smw.2017.14563.
- Moreland LW, Fleischmann RM, Strand V. Efficacy of leflunomide vs placebo vs methotrexate in early and late rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:S155.
- Pfaller B, Pupco A, Leibson T, et al. A critical review of the reproductive safety of Leflunomide *Clinical Rheumatology.* Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10067-019-04819-4>>. Acesso em: 25 abr. 2020.
- Silva JT, Pérez-González V, López-Medrano F, et al. Experience with leflunomide as treatment and as secondary prophylaxis for cytomegalovirus infection in lung transplant recipients: a case series and review of the literature Running title: Leflunomide for CMV in lung transplantation. doi: 10.1111/ctr.13176.
- Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet.* 1999;353:259-66.
- Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med.* 1999;159:2542-50.
- Strand V, Tugwell P, Bombardier C, et al. Function and health-related quality of life: results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1870-8.
- Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, et al. Examination of the risk of continuous leflunomide treatment on the incidence of infectious complications after joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2003;9(2):115-8.
- Viktil KK, Engeland A, Furu K. Outcomes after anti-rheumatic drug use before and during pregnancy: a cohort study among 150 000 pregnant women and expectant fathers. *Scand J Rheumatol.* 2012;41:196-201.
- Weber-Schoendorfer C, Beck E, Tissen-Diabaté T, et al. Leflunomide – A human teratogen? A still not answered question. An evaluation of the German Embryotox pharmacovigilance database. *Reproductive Toxicology.* 2017;71:101-7.



Reações infusionais agudas a medicamentos biológicos

**Débora Cerqueira
Calderaro**

Médica reumatologista
Professora Adjunta do
Departamento do Aparelho
Locomotor da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal
de Minas Gerais (UFMG)

Introdução

Desde seu advento, o tratamento de doenças reumáticas com medicamentos biológicos vem crescendo. Com esse crescimento, o conhecimento acerca de sua eficácia e sua segurança e do manejo das reações adversas relacionadas a esses fármacos é necessário.¹

Atualmente, estão disponíveis várias substâncias com diferentes estruturas moleculares, mecanismos de ação e vias de administração.^{1,2}

A infusão venosa desses medicamentos pode associar-se a uma gama de reações, com diferentes mecanismos de ação e variados graus de gravidade.¹

Este artigo tem como objetivo fazer uma breve revisão da literatura sobre as reações infusionais agudas associadas à infusão endovenosa de fármacos biológicos, com ênfase em sua classificação, sua frequência e seu manejo.

Classificação das reações infusionais

Mecanismo de ação

As reações infusionais agudas aos medicamentos imunobiológicos são descritas como as que acontecem entre 30 minutos e 24 horas depois do início de sua administração.³

Uma classificação de reação adversa a medicamento biológico, conforme seu mecanismo de ação, pode ser vista na tabela 1.²

Geralmente, a reação infusional aguda é não alérgica (tipos α , γ , δ e ϵ) e, nos casos agudos, é associada à liberação maciça de citocinas (tempestade de citocinas). Mais frequentemente ocorre na primeira (ou nas primeiras) exposição ao medicamento.³

A reação alérgica de hipersensibilidade, principalmente a mediada por imunoglobulina E (IgE), é mais rara, mas deve ser rapidamente reconhecida e tratada,

dada sua potencial gravidade. Ela geralmente ocorre depois de exposição inicial ao medicamento (a partir da segunda infusão), nos primeiros minutos de administração. Em 20% dos casos, a reação de hipersensibilidade pode ser bifásica, com recorrência dos sintomas em 8 a 72 horas depois das manifestações iniciais.⁴

As tempestades de citocinas (reação tipo α), em que ocorre liberação de citocinas pró-inflamatórias (como *tumor necrosis factor-alpha* [TNF- α], interleucina 1 [IL-1] e IL-6) por macrófagos e outras células do sistema imunológico que possuem *Fc gamma receptors* (Fc γ R) ativados são consideradas as mais frequentes. Essas reações, em sua maioria, não são graves e se caracterizam pela presença de febre, náuseas, mal-estar, mialgia e rubor, contudo, reações graves podem ocorrer. Sua diferenciação das reações alérgicas de hipersensibilidade, sobretudo nas reações graves, não é fácil e frequentemente as medidas indicadas para seu manejo são semelhantes.³

A reação alérgica de hipersensibilidade (do tipo β) é classificada nos tipos I a IV, cujas características são descritas na tabela 2.³

A do tipo I, mais comum, pode apresentar manifestações multissistêmicas, entre elas reações mucocutâneas (eritema, prurido, urticária, angioedema), respiratórias (coriza, congestão nasal, edema de glote, coceira ou aperto na garganta, dor torácica, broncoespasmo, dispneia, dessaturação de oxigênio), cardiovasculares (síncope, taquicardia ou bradicardia, hipotensão ou hipertensão arterial, alteração eletrocardiográfica), gastrointestinais (náusea, vômito, dor abdominal, diarreia), gerais (fraqueza, sensação de morte iminente, perda da consciência, convulsão) e a anafilaxia (reação alérgica de hipersensibilidade sistêmica grave com necessidade de intervenção medicamentosa imediata).⁴ A gravidade varia desde reações cutâneas leves até reações graves associadas a risco de vida.^{3,4}

Tabela 1. Classificação de reação adversa a medicamento biológico

Reação tipo α (tempestade de citocinas)	Efeito direto: estimulação imunológica; ocorre um aumento dos níveis de citocinas associado à sua administração exógena ou à sua liberação por células do sistema imune ativadas
Reação tipo β (hipersensibilidade)	Efeito direto: imunogenicidade; são as reações de hipersensibilidade associadas à liberação de IgE, IgG, ativação do sistema do complemento ou de células T
Reação tipo γ (desregulação imunológica ou de citocinas)	Efeito direto: alterações imunológicas; os eventos adversos são associados à atividade intrínseca do medicamento, que leva à imunossupressão ou à desregulação imunológica que se apresenta como autoimunidade ou alterações inflamatórias, alérgicas ou atópicas
Reação tipo δ	Reatividade cruzada
Reação tipo ϵ	Efeitos não imunológicos

Adaptada de Corominas, Gastaminza e Lobera, 2014.²

Tabela 2. Classificação das reações de hipersensibilidade

Tipo I	Reação mediada por IgE; geralmente ocorre de 30 a 120 minutos depois do início da infusão e demanda exposição prévia àquele medicamento
Tipo II	Reação mediada por IgG; ainda em estudo; em modelos animais, <i>monoclonal antibodies</i> (mAb) podem se ligar a Fc γ R de macrófagos, basófilos e neutrófilos e desencadear a liberação de fator de ativação de plaquetas; outro mecanismo poderia ser a ativação do sistema do complemento por grandes imunocomplexos, gerando anafilatoxinas e desencadeando uma reação de hipersensibilidade semelhante à mediada por IgE
Tipo III	Reação secundária à deposição dos imunocomplexos formados por mAb e IgG anti-mAb nos vasos sanguíneos de pequeno calibre de pele, rins e outros órgãos; essas reações usualmente acontecem 5 a 7 dias depois da exposição ao medicamento; pode haver febre, mialgia, artralgia, artrite, dor em mandíbula, rash, prurido, erupção cutânea eritematosa (às vezes urticariforme), edema, púrpura e hiperemia conjuntival
Tipo IV	Reação tardia mediada por células; pode haver erupção cutânea, doença semelhante à doença do soro, vasculite cutânea, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica

Adaptada de Santos e Galvão, 2017.³

As reações infusionais agudas e as alérgicas de hipersensibilidade apresentam características clínicas comuns, e o diagnóstico preciso — frequentemente, sobretudo no momento de sua ocorrência — é um desafio. As dosagens séricas de triptase (aumentam nas reações alérgicas tipo I) ou de citocinas IL-1, IL-6 e TNF- α (aumentam nas reações de tempestades de citocinas) foram descritas, contudo não estão disponíveis na prática clínica, sobretudo no atendimento inicial dos casos agudos.⁴ A realização de testes cutâneos para avaliação de hipersensibilidade tem sido indicada depois de ocorrência de uma reação, na tentativa de identificar uma reação alérgica de hipersensibilidade verdadeira.

Gravidade

Quanto à gravidade, a reação infusional aguda é classificada em leve, moderada ou grave.⁵

Reação leve geralmente se caracteriza por comprometimento cutâneo ou de apenas um órgão e inclui queixas como rash ou prurido cutâneo, rubor facial, tonteira, náusea, cefaleia, sudorese, palpitação, mialgia, parestesia e desconforto abdominal.

Na reação moderada há comprometimento de dois ou mais órgãos, sem alteração dos sinais vitais. Pode haver opressão ou dor torácica, dor no dorso, dispneia, hipotensão/hipertensão arterial (com variação superior a 20 mmHg na pressão arterial sistólica [PAS]), urticária, calafrio, febre baixa (inferior a 38 °C), palpitação, vômito e angioedema (labial e palpebral).

Na grave, os sinais vitais se alteram. Pode haver broncoespasmo, queda na oximetria de pulso (< 88%), edema de glote com obstrução respiratória e estridor laríngeo, febre (superior a 38 °C), hipotensão/hipertensão arterial (com variação superior a 40 mmHg na PAS), rebaixamento do nível de consciência, confusão mental, convulsão, parada respiratória ou cardiorrespiratória e há necessidade de atendimento em emergência ou hospitalização.

Frequência

A frequência de reação infusional aguda varia nos diferentes estudos, conforme a definição usada para sua caracterização, o desenho desses estudos (menos relatada nos ensaios clínicos randomizados e controlados que nos estudos de vida real) e as doenças tratadas (mais comum no tratamento de neoplasia que de doença reumatológica ou gastrointestinal) e se houve uso de medicamentos pré-infusionais.

Ela ocorre mais frequentemente durante a administração de anticorpos quiméricos (como infliximabe e rituximabe), mais imunogênicos que anticorpos humanos ou humanizados ou moléculas de fusão (como tocilizumabe, belimumabe e abatacepte), menos associados à indução de anticorpos antidroga. Contudo, não houve, em diferentes estudos, uma associação contundente entre a ocorrência de reação infusional aguda e a presença dos anticorpos antidroga, o que sugere que outros mecanismos estejam associados à ocorrência dessa reação.^{1,3}

O uso de medicamentos pré-infusionais que incluem analgésico (como o paracetamol), anti-histamínico (como a difenidramina) ou corticoide (como metilprednisolona ou hidrocortisona) é indicado na prevenção primária da ocorrência de reação infusional aguda associada ao rituximabe. Seu uso profilático antes da infusão dos demais medicamentos biológicos infusionais é controverso (até mesmo no caso do infliximabe), contudo, depois da ocorrência de uma reação infusional aguda, eles são usados para a prevenção da ocorrência de novas reações, sobretudo as graves.

As reações infusionais agudas leves a moderadas são as mais frequentes, sendo as graves raramente descritas.¹ As reações alérgicas de hipersensibilidade verdadeiras e a anafilaxia também são raras (Tabela 3). O benefício do uso de pré-medicação na prevenção da ocorrência de reações alérgicas de hipersensibilidade é controverso. Nesses casos, quando há necessidade de manutenção do tratamento com o fármaco associado à hipersensibilidade, a instituição de protocolo de dessensibilização é indicada.⁴⁻⁶

Manejo

A infusão de medicamento biológico deve ser realizada idealmente em centro de terapia assistida com equipes médica e de enfermagem experientes no reconhecimento precoce e no adequado manejo de reação infusional aguda.¹

Diante da suspeita de reação infusional aguda, a infusão deve ser lentificada ou interrompida, mantendo-se o acesso venoso. A equipe envolvida no atendimento do paciente deve fazer um exame clínico sumário que permitirá a adequada estratificação da gravidade e o tratamento daquela reação.⁴⁻⁶

A avaliação do paciente deve iniciar-se pela verificação imediata de vias aéreas, respiração e circulação. Os dados vitais (pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória e saturimetria de pulso) deverão ser aferidos. Devem ser realizadas avaliação do

Tabela 3. Frequência de reações infusionais

Medicamento	Reações infusionais	Reações infusionais graves	Anafilaxia
Rituximabe	15%-77%	< 10%	5%-10%
Infliximabe	0,8%-8%	0,2%-2,3%	< 1% a 2%
Tocilizumabe	7%-10%	0,3%-1,9%	< 1%
Abatacepte	2%-9%	0,2%-1,5%	< 1%
Belimumabe	Até 17%	0,5%	< 1%

Elaborada a partir de Moss et al., 2014;¹ Corominas, Gastaminza e Lobera, 2014;² Santos e Galvão, 2017.³

nível de consciência e da perfusão capilar periférica, ausculta respiratória torácica e cervical, ausculta cardíaca, avaliação cutânea e de mucosa para detecção de angioedema, lesões de mucosa oral e faríngea e cutâneas e avaliação da queixa do paciente. A partir dos achados clínicos, a reação infusional aguda será classificada quanto à gravidade (Tabela 4).³⁻⁶

O tratamento das reações infusionais agudas depende de sua gravidade. Na maioria dos pacientes que apresentam reações leves a moderadas, a redução da velocidade de infusão do medicamento, associada ou não ao uso de medicamento sintomático, é eficiente em seu manejo, e a infusão pode ser finalizada. Nas reações infusionais agudas graves e na alérgica de hipersensibilidade verdadeira, sobretudo nos pacientes com manifestações graves, a interrupção da infusão é mandatória. Como a maioria das reações infusionais agudas é não alérgica e se apresenta com gravidade leve a moderada, a maior parte das infusões poderá ser finalizada.¹

A profilaxia de reação infusional aguda com o uso de pré-medicação com analgésico, anti-histamínico e corticoide é preconizada para o rituximabe, contudo, para os demais medicamentos biológicos (até mesmo o infliximabe), tem sido sugerida apenas para os pacientes que apresentaram reações infusionais prévias.⁷

A ocorrência de reações infusionais agudas leves a moderadas não deve suscitar uma mudança de tratamento. Nos pacientes que desenvolvem reação infusional aguda grave, a continuidade do tratamento com o fármaco associado à reação deve ser avaliada diante da disponibilidade de outros fármacos e das características individuais do paciente.^{1,5,6}

A eficácia do uso de pré-medicação na prevenção de recorrência de reações alérgicas de hipersensibilidade é controversa. Nos pacientes que desenvolveram

reações alérgicas de hipersensibilidade em infusão anterior ao medicamento, sobretudo nos pacientes que apresentaram sintomas graves, a mudança do tratamento deve ser avaliada e, na ausência de opção terapêutica, a dessensibilização ao medicamento pode ser tentada.⁴

Conclusão

Reação infusional aguda leve a moderada à infusão de medicamento biológico é frequente, sendo a grave e a reação alérgica de hipersensibilidade mais raras.

Os sintomas clínicos das reações infusionais agudas e das alérgicas de hipersensibilidade são semelhantes, mas a ocorrência na primeira (ou nas primeiras) infusão sugere que seja uma reação infusional aguda, enquanto reações alérgicas de hipersensibilidade são associadas à exposição prévia à medicação e ocorrem a partir da segunda infusão.

O risco de ocorrência ou recorrência de reações infusionais agudas graves pode ser reduzido através da avaliação clínica pré-infusional para checar alergias e reações infusionais prévias, uso de pré-medicação com analgésico, anti-histamínico ou corticoide (indicado como prevenção primária a reações infusionais agudas para o rituximabe e sugerido na profilaxia de recorrência de reações infusionais para os demais medicamentos biológicos, até mesmo o infliximabe), monitoramento cuidadoso e reconhecimento precoce com rápido tratamento quando do início de uma reação infusional aguda.

A adequada graduação da gravidade da reação infusional é essencial para determinar o tratamento posterior do paciente.

A manutenção do tratamento com o medicamento associado a reações infusionais agudas leves a

Tabela 4. Condutas nas reações infusionais agudas e de hipersensibilidade^a

Gravidade da reação	Conduta
Leve*	Reduzir a velocidade da infusão (interrupção da infusão até estratificação da gravidade) Avaliar necessidade de medicamento sintomático — difenidramina/corticoide (hidrocortisona ou metilprednisolona) para lesões cutâneas, paracetamol (dor, malgia, febre), metoclopramida ou ondansetrona (náusea) Reavaliar o paciente conforme julgar necessário (ou a cada 10 minutos, até melhora dos sintomas) Aguardar melhora dos sintomas Reiniciar a medicação em infusão lenta (10-20 mL/h) e progredir a cada 30 minutos até maior velocidade de infusão tolerada pelo paciente (geralmente inferior à infusão em que ocorreu a reação)
Moderada**	Interromper a infusão Administrar medicamento sintomático — difenidramina/corticoide (hidrocortisona ou metilprednisolona) para lesões cutâneas, paracetamol (dor, malgia, febre), metoclopramida ou ondansetrona (náusea e vômito), clonidina (hipertensão arterial) Reavaliar o paciente a cada 5-10 minutos, até melhora dos sintomas Aguardar melhora dos sintomas Reiniciar a medicação em infusão lenta (10-20 mL/h) e progredir a cada 15-30 minutos até maior velocidade de infusão tolerada pelo paciente (geralmente inferior à infusão em que ocorreu a reação)
Grave***	Interromper a infusão Deixar o paciente em decúbito com membros inferiores elevados (se padrão respiratório permitir) Suplementar oxigênio Avaliar necessidade de via aérea invasiva (intubação endotraqueal, cricotireostomia, traqueostomia) Administrar adrenalina (0,3-0,5 mL IM no vasto lateral da coxa) imediatamente (assim que disponível) Iniciar expansão volêmica, 500-2000 mL de cloreto de sódio a 0,9% (se hipotensão arterial) Administrar adrenalina EV contínua (se hipotensão persistente) Administrar outros medicamentos (EV): difenidramina, hidrocortisona/metilprednisolona, broncodilatadores inalatórios (se broncoespasmo) Reavaliar o paciente a cada 2 minutos até melhora dos sintomas Observar o paciente até a melhora completa dos sintomas e por pelo menos mais 1 hora. Orientar o paciente quanto à possibilidade de reação bifásica se suspeita de reação alérgica de hipersensibilidade^a Avaliar necessidade de internação hospitalar Não reiniciar a infusão Avaliar segurança na manutenção do tratamento em infusões futuras

EV, endovenoso; IM, intramuscular.

^a Na suspeita de reação de hipersensibilidade verdadeira, a infusão deve ser suspensa, a via de infusão deve ser aspirada para reduzir a exposição ao medicamento e a medicação não deve ser reiniciada.

* Prurido ou rash cutâneo, rubor facial, tonteira, náusea, cefaleia, sudorese, palpitação, mialgia, parestesia, desconforto abdominal.

** Opressão ou dor torácica, dor no dorso, dispnéia, hipotensão/hipertensão arterial (com variação > 20 mmHg na PAS), urticária, calafrio, febre baixa (< 38 °C), palpitação, vômito, angioedema (labial e palpebral).

*** Broncoespasmo, queda na oximetria de pulso (< 88%), edema de glote com obstrução respiratória e estridor laríngeo, febre (> 38 °C), hipotensão/hipertensão arterial (com variação > 40 mmHg na PAS), rebaixamento do nível de consciência, confusão mental, convulsão, parada respiratória ou cardiorrespiratória.

^a Recorrência dos sintomas de hipersensibilidade 8-72 horas depois da reação.

Elaborada a partir de Santos e Galvão, 2017;³ Bernd et al., 2006;⁴ Checkley et al., 2019;⁵ Lenz, 2007.⁶

moderadas não é contraindicada. Nos pacientes que apresentem reações infusionais agudas graves, a decisão de troca do medicamento deve ser individualizada.

Quando o paciente apresentar reações alérgicas de hipersensibilidade verdadeira, sobretudo anafilaxia, o medicamento, idealmente, deve ser substituído. Se não houver opção, dessensibilização do fármaco deve ser avaliada.

Referências

- Moss IB, Moss MB, Reis DS, et al. Reações infusionais imediatas a agentes imunobiológicos endovenosos no tratamento de doenças autoimunes: experiência de 2.126 procedimentos em um centro de infusão não oncológico. Rev Bras Reumatol. 2014;54(2):102-9.
- Corominas M, Gastaminza G, Lobera T. Hypersensitivity reactions to biological drugs. J Investig Allergol Clin Immunol. 2014;24(4):212-25.
- Santos RB, Galvão VR. Monoclonal antibodies hypersensitivity: prevalence and management. Immunol Allergy Clin North Am. 2017;37(4):695-711.
- Bernd LAG, Solé D, Pastorino AC, et al. Anafilaxia: guia prático para o manejo. Rev Bras Alerg Immunopatol. 2006;29(6):283-91.
- Checkley LA, Kristofek L, Kile S, et al. Incidence and management of infusion reactions to infliximab in an alternate care setting. Digestive Diseases and Sciences. 2019;64:855-62.
- Lenz H-J. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. Oncologist. 2007;12:601-9.
- Fumery M, Tilmant M, Yzet C, et al. Premedication as primary prophylaxis does not influence the risk of acute infliximab infusion reactions in immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. 2019;51:484-8.



reumatominas.com.br