



Nº 16 • ANO 4  
abril 2020

# RADAR

INFORMAÇÃO CIENTÍFICA

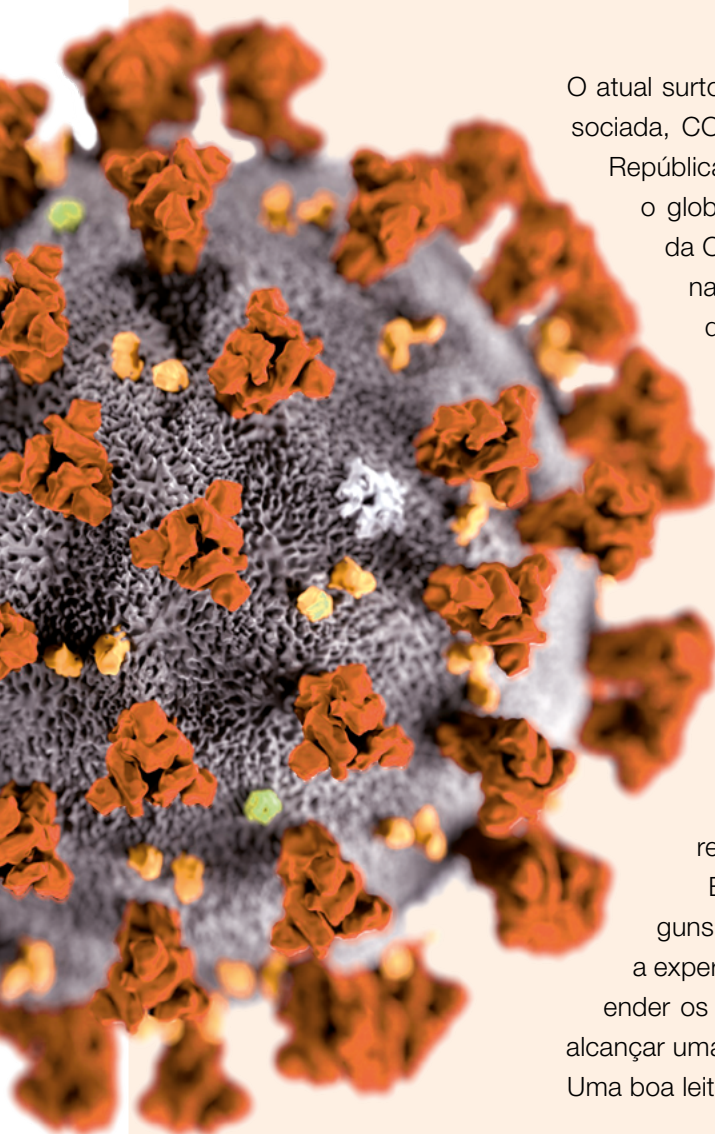


Sociedade Brasileira de  
**Reumatologia**

EDIÇÃO ESPECIAL

EDITORIAL

## Uma pandemia no caminho do reumatologista



O atual surto do novo coronavírus SARS-CoV-2 e a doença a ele associada, COVID-19, com epicentro inicial na província de Hubei, na República Popular da China, se espalhou e atinge virtualmente todo o globo. Em 30 de janeiro de 2020, o Comitê de Emergência da OMS declarou uma emergência de saúde global com base nas taxas crescentes de notificação de casos dentro e fora da China. Desde então, somos desafiados pela pandemia de uma entidade clínica desconhecida, agressiva e com elevada mortalidade. Os estudos disponíveis parecem sugerir que o coronavírus-2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) interage com o sistema imune do hospedeiro, o que pode ocasionar quadros graves com substratos imunopatológicos conhecidos pelo reumatologista. Nesse contexto, a especialidade é chamada ao centro do desafio, enquanto a colaboração ativa entre o reumatologia e o infectologista pode trazer novos desenvolvimentos para o enfrentamento da crise. Entre os medicamentos não comprovados em teste, alguns dos mais promissores são bem conhecidos dos reumatologistas, como a hidroxicloroquina e o tocilizumabe. Esta edição especial do RADAR SBR traz aos colegas alguns dos temas mais importantes desse debate e espera que a experiência da nossa especialidade possa ser útil para compreender os mecanismos subjacentes da COVID-19 e contribuir para alcançar uma solução segura.

Uma boa leitura a todos!

**Charles Heldan de Moura Castro**  
**Edgard Torres dos Reis Neto**  
**Eduardo dos Santos Paiva**  
**Thauana Luiza de Oliveira**



Sociedade Brasileira de  
**Reumatologia**

#### Diretoria Executiva da SBR

Gestão 2018-2020

##### Presidente

José Roberto Provenza

##### Secretário

José Eduardo Martinez

##### 1º Secretário

Dawton Torigoe

##### 2ª Secretária

Sandra Hiroko Watanabe

##### Tesoureiro

Luiz Carlos Latorre

##### Vice-tesoureiro

Eduardo de Souza Meirelles

##### Diretor Científico

Eduardo dos Santos Paiva

##### Ouvidor

Cesar Emile Baaklini

##### Presidente Eleito

Ricardo Machado Xavier

#### RADAR SBR

##### Coordenação editorial

Charlles Heldan de Moura Castro, CRM SP 76801

Edgard Torres dos Reis Neto, CRM SP 114511

Thauana Luiza de Oliveira, CRM SP 152304

#### Sociedade Brasileira de Reumatologia

Av. Brig. Luís Antônio, 2.466, conjuntos 92/93/94

01402-000 - São Paulo - SP

Tel.: (11) 3289-7165 / 3266-3986

[www.reumatologia.org.br](http://www.reumatologia.org.br)

@ [contato@reumatologia.org.br](mailto:contato@reumatologia.org.br)

@ [boletimsbr@hotmail.com](mailto:boletimsbr@hotmail.com)



#### Representante na Panlar

Adil Muhib Samara

Antônio Carlos Ximenes

Cesar Emile Baaklini

Maria Amazile Ferreira Toscano

#### Representante no Ministério da Saúde

Ana Patrícia de Paula - Brasília

Georges Basile Christopoulos

Mário Soares Ferreira

#### Representante na AMB

Eduardo de Souza Meirelles

Luís Piva Júnior

Rina Dalva Neubarth Giorgi

## Tempestade de citocinas na COVID-19: serão algumas das medicações conhecidas dos reumatologistas opções de tratamento eficazes?

Em meio a pandemia pelo coronavírus SARS-CoV-2, que assola inúmeros países, diversas publicações, muitas vezes às pressas e sem adequada revisão por pares, tentam lançar alguma luz na identificação e tratamento precoce dos casos graves. Quadros de maior gravidade acometem até 20% dos pacientes infectados e são particularmente mais comuns entre idosos e indivíduos com comorbidades, como apontam dados chineses.

Até o momento, além das publicações que relatam as principais manifestações clínicas dos pacientes com a COVID-19 à admissão hospitalar, temos algumas evidências já relativamente bem documentadas de que as formas graves da doença possam ser consequência de uma tempestade de citocinas, como acontece na síndrome de ativação macrofágica (SAM), doença bem conhecida pelos reumatologistas. Algumas das principais características da SAM incluem: febre persistente, citopenias e elevação da ferritina, além da síndrome da angústia respiratória aguda, que acomete cerca de 50% dos casos. A tempestade de citocinas refere-se à liberação excessiva e descontrolada de citocinas pró-inflamatórias, podendo ser causada por diversas doenças, sejam elas infecciosas, reumatológicas ou neoplásicas.

Parece que o perfil de citocinas das formas graves da COVID-19 assemelha-se ao da SAM, observando-se aumento dos níveis de interleucina (IL)-2, IL-7, fator estimulador de colônia dos granulócitos (GM-CSF), proteína 10 induzida por interferon- $\gamma$  e fator de necrose tumoral (TNF). Alguns dos fatores preditores de mortalidade em um estudo realizado com 150 pacientes de Wuhan, na China, foram: elevação da ferritina (média de 1297,6 ng/mL nos pacientes que faleceram versus 614 ng/mL nos sobreviventes), além de expressivo aumento de IL-6. Esses achados sugerem que a mortalidade na COVID-19 está relacionada à hiperinflamação ocasionada pelo vírus.

Não parece haver dúvida de que os casos graves de COVID-19 devam ser rotineiramente rastreados laboratorialmente para sinais de hiperinflamação, como aumento de ferritina, plaquetopenia e elevação da velocidade de hemossedimentação e da proteína-C reativa. Adicionalmente, o estado pró-inflamatório também se associa a hipercoagulabilidade e coagulação intravascular disseminada, manifesta por trombose, trombocitopenia e gangrena de extremidades.

Apesar das evidências clínicas e laboratoriais que corroboram elevada atividade inflamatória, os chineses apresentam alguns dados de necropsia que são intrigantes: em 19 pacientes, observaram destruição de tecidos linfoides e atrofia esplênica, manifesta por redução de número de linfócitos, degeneração celular significativa, focos de ne-



crose hemorrágica e proliferação com fagocitose de macrófagos. Além disso, a avaliação de tecido pulmonar evidenciou dano alveolar difuso, com infiltrado composto principalmente por macrófagos e monócitos, com poucos linfócitos. Essa escassez de linfócitos poderia estar relacionada a dois motivos: invasão direta pelo vírus ou dano indireto pela própria tempestade de citocinas. Uma vez que o SARS-CoV-2 invade as células por meio da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2) e esta não está presente na superfície dos linfócitos, especula-se que sua destruição seja então o resultado do próprio processo inflamatório.

Se a tempestade de citocinas secundária a um processo inflamatório exuberante é comum nos casos graves, seria a terapia imunossupressora uma opção terapêutica? E mais: sabendo-se que a maioria dos casos graves se deterioram ao longo dos primeiros dias de sintomas, qual seria a janela de oportunidade para que esse tratamento fosse instituído?

Até o momento, os dados são escassos e baseiam-se em diferentes protocolos de inúmeros serviços na China e Europa. Os dados atuais sobre algumas medicações indicam:

**1. Glicocorticóides:** os efeitos adversos parecem superar o benefício do uso de glicocorticoides nas formas graves da COVID-19. Não houve desfechos mais favoráveis em pacientes chineses que receberam essa classe de medicação.

**2. Tocilizumabe:** em um estudo retrospectivo chinês, 20 pacientes receberam 400mg da medicação, em dose única endovenosa, e a evolução demonstrou melhora dos parâmetros clínicos, laboratoriais e de imagem na tomografia de tórax. Nesse momento, estão sendo realizados estudos clínicos controlados com essa medicação.

**3. Inibidores da JAK:** o racional para o uso dessa classe de medicações, por sua atividade imunossupressora, é questionado, uma vez que inibem a produção de interferon-alfa, citocina necessária para o controle da replicação viral. Contudo, estão em andamento estudos randomizados e controlados com o uso de jakotinibe e ruxolitinibe.

**4. Cloroquina e hidroxicloroquina:** dados chineses mostram que o uso do fosfato de cloroquina reduziu a exacerbação dos quadros de pneumonia e levou a negatificação viral mais rapidamente. Contudo, aguardamos resultados prospectivos que indiquem a eficácia dessas medicações e o momento mais adequado de sua introdução.

Ainda que tenhamos que aguardar os resultados desses estudos para entendermos a real eficácia das medicações, já estamos diariamente lidando com esses pacientes. Pode ser que o reumatologista, profissional habituado a trabalhar com incertezas e a conduzir casos de hiperinflamação, possa em muito contribuir nessa discussão.

Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al.

**The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China.**

*Clin Immunol.* 2020 Mar 25;214:108393.

[Epub ahead of print]

Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al.

**COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.**

*Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034.

Epub 2020 Mar 16.

## Cloroquina I: Os segredos nanomoleculares de uma velha amiga e potencial nova aliada na luta contra a Covid-19

A cloroquina ganhou o centro do debate científico em tempos de enfrentamento da pandemia da Covid-19. Comentário muito rico e detalhado publicado na prestigiosa *Nature Nanotechnology* traz potenciais novos mecanismos para o potencial efeito terapêutico desse fármaco contra o coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), o vírus que causa a COVID-19.

Estudos clínicos multicêntricos recentes e estudos *in vitro* sugerem que a cloroquina pode potencialmente exibir eficácia terapêutica contra a COVID-19, infecção viral de rápida disseminação que pode causar morte por pneumonia em aproximadamente 2,5% dos indivíduos infectados. Com base nos resultados preliminares de ensaios clínicos, a cloroquina foi incluída nas diretrizes federais para o tratamento da COVID-19 na República Popular da China. No entanto, deve-se ter bastante cautela na leitura desses dados, um vez que os ensaios clínicos randomizados ainda estão em andamento e os dados provisórios ainda não foram disponibilizados. Dada a atual falta de uma vacina aprovada e eficaz para o vírus que causa a COVID-19, é importante avaliar os possíveis efeitos profiláticos e ou terapêuticos de medicamentos clinicamente aprovados para outras indicações.





Como bem sabem os reumatologistas, a cloroquina e seu derivado, hidroxicloroquina, tem uma longa história como medicamento seguro e barato para uso como medida profilática em regiões endêmicas da malária e como tratamento diário para doenças autoimunes. A lesão ocular após uso prolongado é o evento adverso mais temido. Em estudo de cultura celular a cloroquina possui atividade terapêutica contra o SARS-CoV-2, entretanto os seus mecanismos antivirais permanecem especulativos. Os autores lembram que a cloroquina é também alvo de interesse da nanomedicina, onde tem sido foco para investigação da captação de nanopartículas nas células e esses estudos podem trazer *insights* valiosos.

A cloroquina é uma base fraca que se prende em organelas de baixo pH fechadas por membrana, interferindo em sua acidificação. Em células de mamíferos o tratamento com cloroquina leva a um aumento no pH lisossômico. Potenciais efeitos antivirais induzidos pela cloroquina incluem a inibição da fusão e replicação viral dependente do pH e a prevenção da glicosilação da glicoproteína do envelope viral, bem como da proteína do receptor do hospedeiro. A cloroquina também pode inibir a montagem do virion em estruturas do tipo compartimento intermediário do retículo endoplasmático de Golgi (ERGIC). Além disso, é provável que a cloroquina exiba efeitos no hospedeiro, independentemente da ação viral direta, atenuando a expressão de fatores e receptores pró-inflamatórios que podem induzir a síndrome respiratória aguda grave, responsável pela mortalidade associada ao coronavírus.

Além dos efeitos conhecidos e acima mencionados, a cloroquina inibe a endocitose de nanopartículas. A cloroquina é reconhecidamente um inibidor da endocitose de nanopartículas por macrófagos residentes. Dessa forma, a cloroquina diminui o acúmulo de nanopartículas sintéticas de vários tamanhos (14–2.600 nm) e formas (esféricas e discoidais) em linhagens celulares, bem como no sistema de fagócitos mononucleares de camundongos em resposta a doses clinicamente relevantes de cloroquina. Estudos sobre o mecanismo de ação revelaram que a cloroquina reduz a expressão da proteína de montagem da clatrina de ligação ao fosfatidilinositol (em inglês, *phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein - PICALM*). Esta proteína regula a taxa de endocitose. A falta dessa proteína de montagem inibe a endocitose mediada por clatrina, via predominante para a internalização de nanopartículas sintéticas. Além disso, a cloroquina inibe a acidificação do lisossomo, dificultando a fusão com as vesículas endocíticas.

O SARS-CoV-2 cai dentro da mesma faixa de tamanho (60–140 nm) e formato (esférico) que as nanopartículas sintéticas comumente estudadas. Portanto, é possível que um dos mecanismos responsáveis pelos efeitos da cloroquina contra o SARS-CoV-2 seja uma diminuição geral na capacidade das células para realizar endocitose mediada por clatrina de nanoestruturas, devido à supressão da PICALM. Sabe-se que outros *Coronaviridae* entram nas células hospedeiras por endocitose mediada por receptor, embora também tenha sido relatada fusão direta com a membrana plasmática. A exemplo do vírus SARS-CoV identificado em 2003, o SARS-CoV-2

liga-se ao receptor 2 da enzima de conversão da angiotensina (ACE2), desencadeando a entrada celular por endocitose.

Além disso, foi também demonstrado que a cloroquina exibe atividade anti-SARS-CoV em cultura celular, mesmo quando administrada após a captação viral, sugerindo que múltiplos mecanismos podem estar envolvidos no efeito terapêutico. Após a entrada nas células por endocitose, a proteína spike na superfície do virion deve ser clivada por proteases endossômicas residentes, como as catepsinas, que são ativadas após a acidificação do endossoma. Essa clivagem induz uma mudança conformacional na proteína spike que une o envelope viral e a membrana endossômica para permitir a fusão. A inibição induzida pela cloroquina da acidificação endossômica provavelmente altera esse evento de fusão, barrando o vírus nos endossomos.

Caso os ensaios clínicos confirmem os achados iniciais da atividade da cloroquina em pacientes com COVID-19, os autores enfatizam que mais estudos serão necessários para estabelecer protocolos profiláticos e ou terapêuticos mais adequados, considerando a população de pacientes, o estágio da doença e a dose administrada.

Hu TY, Frieman M, Wolfram J.

**Insights from nanomedicine into chloroquine efficacy against COVID-19.**

*Nat Nanotechnol.* 2020 Mar 23. doi:

10.1038/s41565-020-0674-9. [*Epub ahead of print*].

## Cloroquina II: O que o clínico deve saber sobre o uso da hidroxicloroquina e da cloroquina durante a pandemia da COVID-19

Nestes tempos de grande apreensão pela pandemia COVID-19, é fundamental que vozes se elevem para acalmar o público e os agentes de saúde, defendendo o uso da boa ciência no estudo de medicações que possam tratar o novo vírus.

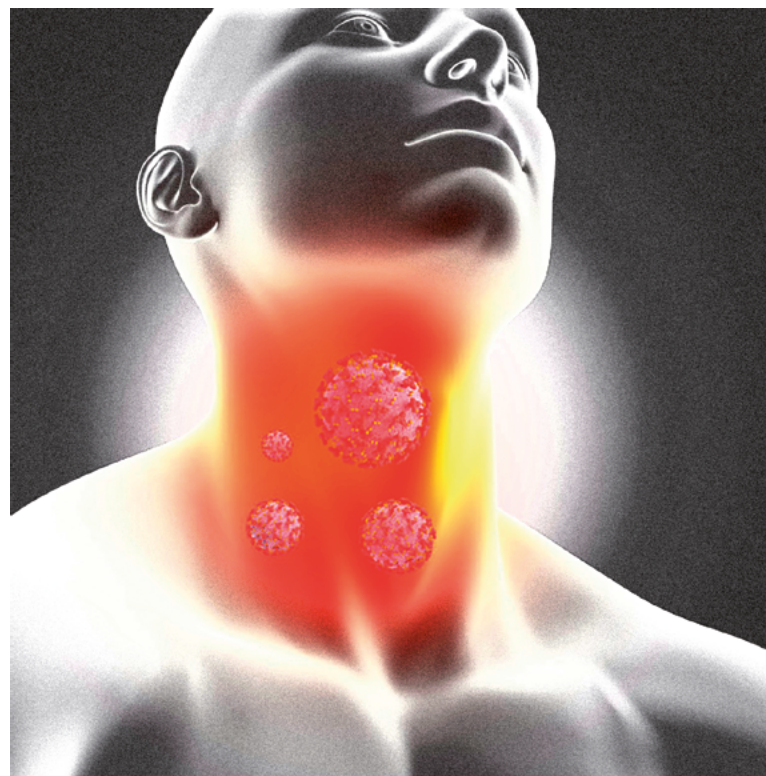
Uma das vozes principais neste momento é a dos reumatologistas, uma vez que os antimaláricos (hidroxicloroquina (HCQ) e cloroquina (CQ)), medicações comumente utilizadas na prática reumatológica, entraram de uma maneira absolutamente desorganizada no debate público. É nosso papel apontar que a boa ciência ainda não atingiu a indicação destas medicações no tratamento da COVID-19.

Mas por que esperar a ciência, se a doença é tão grave e as medicações relativamente seguras? Vamos usá-las nos pacientes infectados! Mas o que se observou foi uma corrida às farmácias para o uso destas medicações como profilaxia, muitas vezes prescritos por médicos que, no intuito de ajudar, acabaram depletando os estoques destas medicações. Na sequência, houve o clamor dos reumatologistas dado que os nossos pacientes com indicação precisa para o uso desses agentes começaram a ter dificuldade para obtê-los.

Que possamos aprender com esta lição, para que não haja a mesma corrida com outras medicações, usadas em outras condições.

O artigo do *Annals of Internal Medicine* aqui revisado, escrito por dois reumatologistas da University of California em San Francisco e da Washington University School of Medicine em St. Louis, revisa dados que já são de conhecimento geral dos reumatologistas, mas que ajudam a aconselhar pacientes e colegas sobre o uso da HCQ e da CQ.

Em primeiro lugar, a evidência do tratamento da COVID-19 com HCQ e CQ é limitada e inconclusiva. As drogas mostraram alguma atividade *in vitro* contra diversos vírus, incluindo influenza e coronavírus, mas é importante notar que o estudo randomizado na profilaxia de influenza com CQ apresentou resultado negativo. Um estudo francês, não randomizado, que mostrou benefício da HCQ associada a azitromicina apresenta diversas falhas metodológicas, e um estudo de *follow-up* ainda não contempla um grupo controle. Deve-se ter em mente que existe a cura espontânea do vírus, e um grupo controle é fundamental. Outro estudo randomizado da China com HCQ, pequeno, não mostrou diferença em desfechos em pacientes com COVID-19 de intensidade leve a moderada. Outro estudo chinês, da localidade de Wuhan, epicentro da pandemia, que foi amplamente disseminado até por redes sociais, incluiu 62 pacientes de maneira randomizada e mostrou melhora no tempo de recuperação nos pacientes que usaram HCQ. Importante notar que esse artigo não foi submetido a revisão por pares e, ao contrário do que foi amplamente divulgado, não é do *New England Journal of Medicine*, e sim foi citado no *NEJM JournalWatch*, plataforma que resume artigos de outras publicações.



Em segundo lugar, pelo uso mais frequente destas medicações, relatos de efeitos colaterais adversos tem aparecido. Embora raramente, doses mais altas de antimaláricos ou seu uso associado a medicações que aumentam o intervalo QT podem causar arritmias ventriculares. Houve relato de um óbito na literatura nesse quesito.

Embora a evidência do uso de antimaláricos para o COVID-19 seja ainda incipiente, essas medicações, especialmente a HCQ, apresentam evidências claras no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES). A HCQ pode tratar as manifestações articulares e cutâneas, reduzir a chance de efeitos trombóticos e prolongar a sobrevida destes pacientes. Além disso, a retirada da HCQ foi relacionada com *flares* da doença. Por este motivo, o desabastecimento desta medicação é sempre preocupante.

Considerados esses cenários, é importante fornecer informações para o governo e outras entidades para que regulem o uso racional destas medicações durante a pandemia da COVID-19. A medicação tem que estar disponível para estudos clínicos em COVID-19, sem interromper o suprimento para pacientes com LES e outras doenças reumáticas (cenário onde haverá piora clínica desses pacientes e mais sobrecarga para o sistema de saúde). Profissionais da saúde devem ser fortemente desencorajados a prescrever antimaláricos como profilaxia para a infecção pro COVID-19. Infelizmente, também há relatos de “estocagem” de HCQ por médicos com propósito de uso individual e para familiares. Os governos (inclusive o brasileiro) têm usado de meios para restringir o uso irregular dos antimaláricos.

Ao reumatologista também cabe tranquilizar o paciente que usa HCQ e que teve o suprimento interrompido. Pela sua longa meia-vida terminal ao longo do uso (40-50 dias), pequenas interrupções de terapia, por exemplo de uma a duas semanas, não trarão grande prejuízo. Porém, períodos maiores sem a medicação podem trazer mais risco, e deve-se lembrar que o bom controle da LES está relacionado com a concentração plasmática da HCQ, e essa pode começar a baixar após duas semanas sem uso.

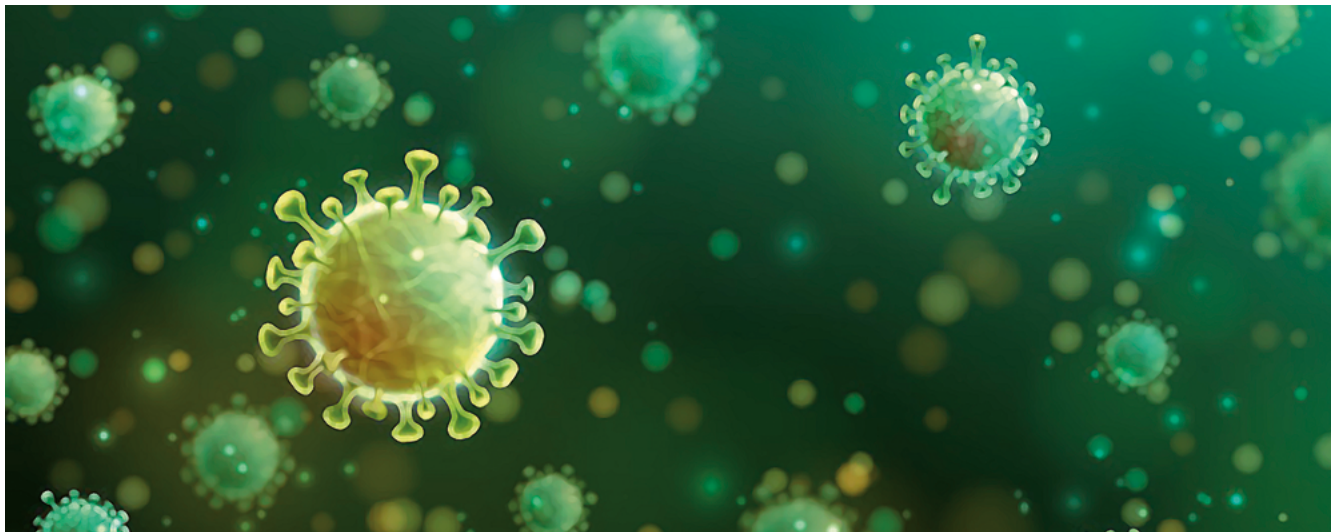
Citando o parágrafo que fecha o artigo: “... os médicos devem se informar sobre a qualidade dos dados disponíveis sobre a HCQ e a CQ no tratamento do COVID-19... figuras públicas devem abster-se de promover terapias não comprovadas e, em vez disso, devem fornecer mensagens claras sobre as incertezas que enfrentamos ao testar e usar tratamentos experimentais durante a atual pandemia, incluindo o risco de eventos adversos graves... os médicos devem lembrar que o princípio da não-maleficência para com os pacientes com doença reumática, para os quais evidências de alta qualidade mostram que a HCQ melhora a estado de saúde...”.

Yazdany J, Kim AH.

**Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic: What Every Clinician Should Know.**

*Ann Intern Med.* 2020; [*Epub ahead of print 31 March 2020*].

doi: <https://doi.org/10.7326/M20-1334>.



## COVID-19 e as doenças reumáticas: são necessários cuidados além dos habituais? Muitas dúvidas e grandes desafios para o reumatologista.

Em meio a pandemia da COVID-19, cresce entre médicos e pacientes o receio por infecções mais grave em pacientes imunossuprimidos com doenças reumáticas imunomediadas (DRIM). Diversos estudos já comprovaram que pacientes com comorbidades tais como, *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, doenças pulmonares crônicas e obesidade, apresentam maior risco de complicações durante o curso da infecção pelo SARS-CoV-2. Dados a respeito de pacientes com DRIM ainda são escassos e talvez se tornem mais disponíveis através dos estudos de registros nacionais e internacionais.

Por outro lado, os pacientes com DRIM, especialmente aqueles com lúpus eritematoso sistêmico (LES), apresentam maior número de fatores de risco tradicionais como hipertensão arterial, *diabetes mellitus* e síndrome metabólica. Além disso, o uso de fármacos imunossupressores ocasiona maior risco para infecções, uma das principais causas de mortalidade neste grupo de pacientes nos países em desenvolvimento. A junção destes dois elementos poderia tornar os nossos pacientes mais susceptíveis à infecção e a formas mais graves da COVID-19. Entretanto, não dispomos ainda de dados publicados para afirmar que a imunossupressão utilizada pelos nossos pacientes predispõe a infecção pelo SARS-CoV-2 ou a formas mais graves da doença. Dados preliminares oriundos de pacientes imunossuprimidos transplantados sugerem que essa população não apresenta infecção mais grave pelo novo coronavírus.

Desta forma, algumas orientações são importantes. Para os pacientes com LES, por exemplo, deve-se evitar a suspensão abrupta da medicação no período da pandemia, mesmo que em fase de manutenção, devendo-se obedecer aos mesmos critérios para suspensão da medicação, conforme previamente estabelecido. A metilação do DNA faz parte

da fisiopatologia do LES e os fatores ambientais, incluindo as infecções, são possíveis desencadeantes da atividade de doença. Relatos recentes sugerem que pacientes com LES apresentam super-expressão do gene *ACE2*, importante para a infecção pelo SARS-CoV2. Além disso, deve-se assegurar o acesso às medicações, incluindo a hidroxicloroquina, drogas imunossupressoras e aquelas usadas para o tratamento das comorbidades, estimular a vacinação contra influenza e pneumococo e evitar visitas desnecessárias aos serviços de emergência. As recomendações enfatizam que os pacientes devem buscar orientações através de contato com o seu médico. Decisões em nível individual podem ser tomadas de maneira compartilhada caso a caso.

Atenção especial também deve ser dada para algumas manifestações do COVID-19 que podem mimetizar sintomas normalmente vistos nas DRIM como artralgia, mialgia, linfopenia, plaquetopenia, miocardite, pneumonia intersticial aguda, síndrome de ativação macrofágica secundária e tempestade de citocinas e até mesmo maior risco de fenômenos tromboembólicos. No cenário de atividade de doença e infecção concomitante, a suspensão recente da medicação poderá ser ainda outro viés a ser analisado.

O desafio está lançado e nem todas as cartas estão à mesa. Trabalhos diários têm sido publicados, alguns até mesmo sem o crivo e rigor científicos adequados frente à situação de calamidade vivida em muitos países.

Sawalha AH, Manzi S.

**Coronavirus Disease-2019: Implication for the care and management of patients with systemic lupus erythematosus.**

*Eur J Rheumatol* 2020;

DOI: 10.5152/eurjrheum.2020.20055.

Misra DP, Agarwal P, Gasparyan AY, Zimba O.

**Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets.**

*Clinical Rheumatology* 2020;

DOI: 10.1007/s10067-020-05073-9.