Revista Paulista de Reumatologia

SOCIEDADE PAULISTA DE REUMATOLOGIA

COVID-19

Volume 19 | Número 3 | Julho/Setembro 2020 | www.reumatologiasp.org.br

ISSN 1809-4635 (PRINT) | ISSN 2675-3898 (ONLINE)

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.3>

Realização

**SOCIEDADE
PAULISTA DE
REUMATOLOGIA**

**IMPORTANTE:
NOSSO ENCONTRO SERÁ ON-LINE!**

**e ERA 2020
#euvou!**

10 a 12 de dezembro

**26º Encontro
de Reumatologia
Avançada on-line**

ESPERAMOS VOCÊ!

INSCRIÇÕES ABERTAS!

Veja a programação completa no nosso site!

www.era2020.com.br

Revista Paulista de Reumatologia

Conselho Editorial

Edgard Torres dos Reis Neto, Lucas Victória de Oliveira Martins,
Samuel Katsuyuki Shinjo, Sandra Hiroko Watanabe

Editores Associados

Dawton Yukito Torigoe, Eduardo Ferreira Borba Neto

SOCIEDADE PAULISTA DE REUMATOLOGIA

DIRETORIA EXECUTIVA 2020/2021

Presidente: Marcelo de Medeiros Pinheiro

Vice-Presidente: Nafice Costa Araújo

Diretor Científico: Alexandre Wagner Silva de Souza

1ª Secretária: Sandra Hiroko Watanabe

2ª Secretário: Marcos Renato de Assis

1º Tesoureiro: Julio Cesar Bertacini de Moraes

2º Tesoureiro: Rodrigo Luppino Assad

Presidente Eleito 2022/2023: Nafice Costa Araújo

Conselho Fiscal e Consultivo

Dawton Yukito Torigoe, Eduardo Ferreira Borba Neto, Luiz Carlos Latorre,
Paulo Louzada Jr., Rubens Bonfiglioli

Comissão Científica

Abel Pereira de Souza Jr., Alisson Aliel Vigano Pugliesi, Carla Gonçalves
Schahin Saad, Cristiano Barbosa Campanholo, Daniela Gerent Petry Piotto,
Danieli Castro Oliveira de Andrade, Eduardo Ferreira Borba Neto, Paulo
Roberto Stocco Romanelli, Renata Ferreira Rosa, Sandro Félix Perazzio,
Vera Lúcia Szejnfeld, Virginia Fernandes Moça Trevisani, Zoraida Sachetto

Departamento de Reumatologia da Associação Paulista de Medicina 2017-2020

Presidente: Henrique Carriço da Silva; 1º Secretário: Plínio José do Amaral;
2º Secretário: Célio Roberto Gonçalves; Coordenadora Científica: Ivone
Minhoto Meinão

Comissão de Cursos e Educação em Reumatologia

Edgard Torres dos Reis Neto, Karina Rossi Bonfiglioli

Comissão de Reumatologia Pediátrica

Claudia Saad Magalhães, Daniela Gerent Petry Piotto, Nádya Emi Aikawa,
Paulo Roberto Stocco Romanelli, Silvana Brasília Sacchetti, Simone
Appenzeller, Virginia Paes Leme Ferriani

Comissão de Ética Médica e Defesa Profissional

Eduardo de Souza Meirelles, José Marques Filho, Marco Tadeu Moreira de
Moraes

Comissão de Tecnologia da Informação, Site e Mídia

Alexandre Lima Matos, André Marun Lyrio, Ricardo Acayaba de Toledo

Correspondência

Rua Maestro Cardim, 354, conjuntos 53, 71 e 72, CEP 01323-000, São Paulo, SP
Fone/fax: (11) 3284-0507

Site: www.reumatologiasp.org.br

E-mail: reumatologiasp@reumatologiasp.com.br

et cetera
publicações

Coordenação editorial: Silvia Souza

Fones: (11) 3368-6362 / (11) 99246-0920

www.etceterapublicacoes.com.br / etcetera@etceterapublicacoes.com.br

Editorial

COVID-19 **5** Os Editores

Artigos

Imunopatologia induzida por COVID-19: avaliação da resposta imune inata e adaptativa	6	Letícia Pastorelli Bonjorno, Maria Isabel Fernandes Lopes, Paulo Louzada Junior, Renê Donizeti Ribeiro de Oliveira
A pesquisa de anticorpos e componentes virais no diagnóstico e acompanhamento de infecções causadas pelo SARS-CoV-2	12	Celso Granato, Ana Maria Fraga, Alessandra Dellavance, Danielle Cristiane Baldo, Karina Helena Cardozo, Valdemir Melechco Carvalho
Mecanismos envolvidos na trombogênese em pacientes com COVID-19	19	Rodrigo Luppino Assad
<i>Parte 1 – Trombogênese em SARS-CoV2: mecanismo da doença</i>		
Mecanismos envolvidos na trombogênese em pacientes com COVID-19	22	Danieli Andrade
<i>Parte 2 – Síndrome antifosfolípide (SAF) e infecção por SARS-CoV2 (COVID)</i>		
Manejo clínico de pacientes com doenças reumáticas imunomediadas durante a pandemia da COVID-19	27	Marcelo de Medeiros Pinheiro
Gecilmara Salviato Pileggi
COVID-19 e suas correlações com as doenças reumáticas em crianças	36	Daniela Gerent Petry Piotto
Paulo Roberto Stocco Romanelli
A experiência do HCFMUSP no atendimento a pacientes com COVID-19	43	Beatriz Perondi, Anna Miethke-Morais, Leila Suemi Harima, Amanda Cardoso Montal, Edivaldo Massazo Utiyama, Aluísio Augusto Cotrim Segurado, Eloisa Bonfá

Normas para publicação

46

COVID-19

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.3.5>

Este número da *RPR* é um tributo aos colegas profissionais da saúde que têm enfrentado com garra esta pandemia de COVID-19. Estamos ativos e sendo solicitados como nunca, seja na linha de frente em pronto atendimento, UTI, “covidário”, seja em nossos consultórios (adaptados aos novos protocolos, a toque de caixa) e participando de estudos e pesquisas. Desgastamo-nos com longas jornadas à frente de computadores e celulares, em intermináveis *webinars*, videoconferências, congressos virtuais, *lives* e *posts*. Sentimos a pressão e, com esforço, buscamos estar sempre atualizados, levando informações corretas para pacientes e seus acompanhantes. Desmentimos *fake news* e disseminamos evidências científicas. Cuidamos de nossos pais, avós, filhos, cônjuges e toda a família. Fomos alçados à especialidade nobre, esclarecendo sobre “tempestade de citocinas”, mecanismo de ação e efeitos adversos de medicações antirreumáticas. Trocamos numerosas receitas de cloroquina. Respondemos a telefonemas, *whatsApp* e teleconsultas. Entre máscaras e álcool gel, lidamos com faxina, roupa para lavar e passar, lição de casa de filho *online*, pão caseiro e *delivery* de comida. Encaramos perdas, medos, *burnout* e isolamento. Amenizamos saudades com videochamadas, abraços virtuais e cumprimentos de cotovelos. Equilibramos finanças e nossa sanidade mental.

Em meio a alianças globais, grupos de trabalho e comitês de crise, esperamos que esta edição da *RPR* possa ajudar nesta luta e confronto diário.

Agradecemos profundamente aos colegas doutores Beatriz Perondi, Anna Miethke-Morais, Leila Suemi Harima, Amanda Cardoso Montal, Edivaldo Massazo Utiyama, Aluísio Augusto Cotrim Segurado, Eloisa Bonfá, Letícia Pastorelli Bonjorno, Maria Isabel Fernandes Lopes, Paulo Louzada Junior, Renê Donizeti Ribeiro de Oliveira, Daniela Gerent Petry Piotto, Paulo Roberto Stocco Romanelli, Danieli Andrade, Marcelo de Medeiros Pinheiro, Gecilmara Salviato Pileggi, Rodrigo Luppino Assad, Celso Granato, Ana Maria Fraga, Alessandra Dellavance, Danielle Cristiane Baldo, Karina Helena Cardozo, Valdemir Melechco Carvalho e Luís Eduardo Coelho Andrade, que, apesar da rotina estafante e agenda cheia, nos apresentaram com artigos competentes, pragmáticos e de excelência.

Aproveitem a leitura e cuidem-se!

OS EDITORES

Imunopatologia induzida por COVID-19: avaliação da resposta imune inata e adaptativa

Letícia Pastorelli Bonjorno¹, Maria Isabel Fernandes Lopes²,
Paulo Louzada Junior³, Renê Donizeti Ribeiro de Oliveira⁴

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.3.6-11>

Resumo A doença por coronavírus de 2019 (COVID-19), causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), afetou milhões de pessoas em todo o mundo, precipitando um esforço da comunidade científica para compreender sua fisiopatologia. Nosso intuito neste artigo é revisar os aspectos envolvidos nas respostas imunes inata e adaptativa geradas pela infecção reconhecidos até o presente momento, assim como a imunopatologia implicada em pior desfecho, e como, a partir desse conhecimento obtido, novas estratégias terapêuticas podem ser desenvolvidas.

Unitermos SARS-CoV-2. COVID-19. Imunidade inata. Citocinas. Fisiopatologia.

INTRODUÇÃO

A doença por coronavírus de 2019 (COVID-19), causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), tornou-se importante problema de saúde em todo o mundo, resultando, até 29 de agosto de 2020, em 24.587.513 casos confirmados, incluindo 833.556 mortes, relatados à OMS¹. No Brasil, são 3.846.153 casos confirmados, com 120.262 mortes². O espectro da infecção varia de um curso assintomático a choque séptico³. O período de incubação médio é de 5,2 dias^{4,5}

e a transmissão ocorre, principalmente, de forma indireta por gotículas oriundas de mucosas das vias aéreas⁶ (Figura 1A). As manifestações clínicas mais frequentes incluem febre, tosse, fadiga, dispneia, dor na orofaringe e cefaleia. Idosos e indivíduos com doenças crônicas (obesidade, hipertensão arterial sistêmica, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes melito e doenças cardiovasculares) constituem o grupo de maior risco para o desenvolvimento de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque séptico, acidose metabólica e distúrbios da coagulação, e para evoluções fatais. O diagnóstico baseia-se

1. Doutoranda em Medicina pela Universidade de São Paulo. Médica assistente das Disciplinas de Reumatologia e Clínica Médica no Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP, Brasil.
2. Doutoranda em Medicina pela Universidade de São Paulo. Médica assistente das Disciplinas de Reumatologia e Clínica Médica no Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP, Brasil.
3. Doutorado em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP) e doutorado Sandwich – Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, EUA. Professor titular e chefe do Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP, coordenador do Núcleo Apoio à Pesquisa em Doenças Inflamatórias e vice-coordenador de pós-graduação da FMRP-USP. Coordenador adjunto da área Medicina I da CAPES, pesquisador principal e vice-coordenador do CEPID/FAPESP, do Centro de Pesquisa em Doenças Inflamatórias (CRID) e coordenador da disciplina de Reumatologia do HC-FMRP-USP, Ribeirão Preto-SP, Brasil.

4. Pós-doutorado pela Universidade de Glasgow e doutorado em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP). Médico assistente da Disciplina de Reumatologia do HCRP-FMRP-USP e do Centro de Reabilitação do HCRP-FMRP-USP, Ribeirão Preto-SP, Brasil.

Correspondência: Dra. Letícia Pastorelli Bonjorno, e-mail: le_bonjorno@hotmail.com.

Como citar este artigo: Bonjorno LP, Lopes MIF, Louzada Junior P, Oliveira RDR. Imunopatologia induzida por COVID-19: avaliação da resposta imune inata e adaptativa. Rev Paul Reumatol. 2020 jul-set;19(3):6-11. DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.3.6-11>.

Os autores não contaram com apoio financeiro.

Os autores declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

na epidemiologia, presença de febre e sintomas respiratórios, exame de imagem dos campos pulmonares (infiltrado em vidro fosco na tomografia computadorizada) e detecção de RNA viral por reação em cadeia de polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) em secreções das vias aéreas³. Não há tratamento específico para COVID-19, sendo este de suporte quando os pacientes apresentam pneumonia com necessidade de internação hospitalar. Cada vez mais fica evidente a importância do sistema imune inato na patogênese da doença. Níveis plasmáticos elevados de citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias caracterizam a síndrome de liberação de citocinas, também chamada de “tempestade de citocinas”, presente nos pacientes com as formas moderadas a grave da doença. Outro fenômeno cada vez mais reconhecido é a propensão à trombose nestes indivíduos, chamada por alguns de “tempestade trombótica”⁷. Leucocitose, neutrofilia e leucopenia são marcas da forma grave da doença e indicam pior prognóstico⁸. Isso tudo alude a um estado hiperinflamatório decorrente do *clearance* viral malsucedido contra o SARS-CoV-2⁹.

O VÍRUS

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples, envelopado, com diâmetro de 60 a 140 nm, com distintos picos, conferindo aos virions aspecto de coroa solar¹⁰ (Figura 1B). É reconhecido por receptores de reconhecimento padrão (PPR), tais como os do tipo Toll (*Toll like receptors*, TLR) 3, 7 e 9 nos endossomos, assim como via receptores RIG1 citosólico (RLRs)⁸. Estudos recentes demonstraram a relação entre maior carga viral no diagnóstico e maior mortalidade¹¹.

INTERAÇÃO VÍRUS × HOSPEDEIRO

O SARS-CoV-2 interage com as células alvo por meio da ligação de sua principal glicoproteína de membrana, a proteína S, com proteínas de superfície de membrana celulares epiteliais, como a enzima conversora de angiotensina 2 (*angiotensin converting enzyme*, ACE2), de forma predominante. A clivagem da proteína S é essencial para a entrada do vírus na célula, o que é amplificado pela serina protease transmembrana TMPRSS2¹² (Figura 1C). A ACE2 é expressa na superfície celular em diferentes órgãos, como coração, rim, endotélio, fígado, células intestinais e outros tecidos, dos quais as células alveolares tipo II incluem 83% do total das células que apresentam este receptor (microestrutura). Ademais, pacientes com fatores de risco cardiovascular e idade avançada podem apresentar expressão elevada da ACE2, implicando maior vulnerabilidade e gravidade da infecção¹³. A detecção do vírus em locais distantes da via aérea, sem que ocorra viremia, sugere que o vírus possa atingi-los de forma alternativa, como por meio da infecção de neutrófilos, linfócitos e monócitos – fenômeno conhecido como “cavalo de Troia”¹⁴.

Em estágios posteriores, quando a replicação viral se acelera, a integridade da barreira endotelial capilar pulmonar é comprometida, ocorrendo infiltrado inflamatório linfomononuclear e de neutrófilos para o microambiente pulmonar, gerando edema alveolar, que radiologicamente se apresenta como as opacidades em vidro fosco típicas dos estudos tomográficos computadorizados. Com a progressão do quadro, ocorre formação de membrana hialina, angioedema pulmonar dependente do sistema caliceína-bradicinina, levando ao aumento da per-

FIGURA 1 **A:** A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre, principalmente, de forma indireta por gotículas oriundas de mucosas das vias aéreas, gerando, em especial, sintomas em vias aéreas superiores e inferiores. **B:** Desconstruindo o SARS-CoV-2: estrutura viral. **C:** Interação vírus-células alvo por meio da ligação da proteína S (spike) com ACE2, de forma predominante. A clivagem da proteína S é amplificado pela serina protease transmembrana TMPRSS2.

meabilidade vascular, culminando em interrupção da barreira endotelial, disfunção da troca gasosa alvéolo-capilar, com prejuízo na capacidade de difusão gasosa, característicos da fase pulmonar da COVID-19^{8,9,10}.

O SISTEMA IMUNE INATO

O sistema imune inato tem papel chave na fisiopatologia da COVID-19. Funciona como a primeira linha de defesa antiviral e é essencial para o desenvolvimento da resposta adaptativa. Após a entrada do vírus na célula, ocorre o reconhecimento pelos RLRs e TLRs, precipitando cascatas de sinalização, induzindo fatores de transcrição como fator nuclear kappa B (NF- κ B) e fator regulador de interferon (IRF), culminado na transcrição de IFN e citocinas pró-inflamatórias¹⁵. Como consequência, há elevação de proteína C-reativa, que adquire papel de biomarcador nesta doença, indicando precocemente a possibilidade de progressão da doença para lesão pulmonar, miocardite e desfechos fatais^{16,17}.

Síndrome de liberação de citocinas ou “tempestade de citocinas”

É bem sabido que a evasão do SARS-CoV-2 do sistema imune inato associada à desregulação imune nas fases iniciais da doença são responsáveis pelo fenômeno chamado “tempestade de citocinas”, característica da COVID-19 grave⁹ (Figura 2B). Em resposta ao vírus, o sistema imunológico inato libera citocinas para

antagonizá-lo e recrutar respostas imunes adicionais. Entre as citocinas e quimiocinas liberadas, estão: IL-1 β , proteína quimiotática de monócitos 3 (MCP-3), MIP-1 α , IL-10, TNF, interferon gama, IL-7, IL-2, G-CSF, sendo a principal delas a IL-6¹⁸. Na COVID-19, os níveis de IL-6 estão correlacionados com maior gravidade, grau de infiltração pulmonar em pacientes com SDRA, linfopenia e linfo-histiocitose hemofagocítica secundária (LHS)¹⁹.

Altos níveis de citocinas intensificam o potencial destrutivo gerado pelo vírus, levando à disfunção adicional inflamatória e trombótica. Contribuindo para esse processo, ocorre ativação do sistema complemento, promovendo o acúmulo de neutrófilos e monócitos pró-inflamatórios⁸. Ocorre uma desregulação nos três principais componentes da imunidade inata nas vias aéreas: células dendríticas, macrófagos e células NK, as quais são responsáveis pelo combate à infecção viral até que a imunidade adaptativa esteja envolvida. A liberação tardia de interferon tipo I (IFN) desempenha um papel central na SDRA. Na fase inicial, o SARS-CoV-2 evita os receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) e antagoniza a resposta IFN tipo I induzindo vesículas de membrana dupla que não possuem PRRs, capeamento de mRNA e proteínas que inibem as cascatas a jusante do PRR. O IFN tipo I atenuado nas vias aéreas e células epiteliais alveolares ocasiona uma rápida replicação viral. Células dendríticas plasmocitoides (pDCs) e macrófagos são exceções, com uma resposta completa ao SARS-CoV-2, iniciando uma resposta IFN tipo I atrasada, mas robusta, e liberando outras citocinas

FIGURA 2 Principais aspectos da imunopatologia da COVID-19. **A:** Coagulopatia nas formas moderadas e graves da doença. **B:** Representação da “tempestade de citocinas”, marco da COVID-19 grave. Em resposta ao vírus, o sistema imunológico inato libera citocinas para antagonizá-lo e recrutar respostas imunes adicionais. Neutrófilos recebem destaque, com ocorrência da NETose. Desregulação nos três principais componentes da imunidade inata nas vias aéreas: células dendríticas, macrófagos e células NK. **C:** A ativação do inflamassoma e o fenômeno da piroptose parecem estar intrinsecamente relacionados com a COVID-19.

contra o vírus. Consequentemente, a ativação de cascatas de sinalização do IFN tipo I atraem monócitos-macrófagos inflamatórios (IMMs), neutrófilos, células dendríticas e células NK para o pulmão. Esse processo amplifica a resposta inata, formando um círculo vicioso controlado por citocinas. A resposta imune de células T específicas para vírus é indispensável para eliminá-lo. As células T reguladoras e as células T *naive* regulam negativamente as respostas imunes inatas ativadas por interações célula-célula. Exuberante produção de citocinas, como IFN tipo I, diminui as respostas das células T ao induzir a sua apoptose, agravando a “tempestade de citocinas” e a linfopenia⁹.

Participação dos neutrófilos

Neutrofilia prediz pior prognóstico e a relação neutrófilo/linfócito maior ou igual a 3,3 é um fator de risco independente para a gravidade da doença⁸. As células infectadas pelo SARS-CoV-2 produzem IL-6 e IL-8, que é a principal citocina quimioatraente de neutrófilos²⁰. Os neutrófilos ativados recrutados para células endoteliais pulmonares produzem mediadores histiotóxicos, incluindo espécies reativas de oxigênio⁸. Uma particularidade dos neutrófilos é um tipo de morte celular específico chamada NETose²¹. As NETs (armadilhas extracelulares de neutrófilos; do inglês, *neutrophil extracellular traps*) são originadas por um processo complexo no qual há descondensação da cromatina associada às histonas e desorganização da membrana nuclear, seguida de revestimento do material genético nuclear com moléculas antimicrobianas presentes no citoplasma, sendo a extrusão desse emaranhado de estruturas o resultado final a formar uma espécie de rede capaz de imobilizar microorganismos. Se a NETose ocorrer de forma desregulada ou houver redução do seu *clearance*, o resultado pode ser o aumento da chance de fenômenos autoimunes, dano tecidual e trombose²².

Nosso grupo identificou maior concentração de NETs no plasma e no aspirado traqueal e em material pulmonar de necropsias de pacientes com COVID-19 grave. Além disso, demonstrou que a replicação viral, infecção ativa e estado inflamatório (com liberação de citocinas e quimiocinas) induzem NETose de forma dependente de peptidil arginina deiminase tipo 4 (PAD4), e que as NETs induzem apoptose de células epiteliais pulmonares em cultura. Ademais, demonstrou que o comprimento das NETs é maior nos pacientes com COVID-19 e dependente da carga viral¹⁴. As NETs induzem os macrófagos a secretar IL1 β , a qual, em contrapartida, estimula a formação de NETs. Sabe-se também que IL1 β induz a produção de IL-6²³. Portanto, medicamentos que antagonizam a sinalização de IL-6 e/ou IL1 β podem representar estratégias indiretas eficazes para controlar a ativação neutrofílica e reduzir a formação de NETs na COVID-19 grave.

Ativação do inflamassoma e fenômeno da piroptose

A ativação do inflamassoma e o fenômeno da piroptose parecem estar intrinsecamente relacionados com a COVID-19, o que é visto pelos altos níveis de desidrogenase láctica (DHL), IL-1 β e IL-1RA. A ativação do inflamassoma NLRP3 pelo SARS-CoV-2

induz a formação de poros de gasdermina-D na membrana celular, causando secreção de IL-1 β e IL-18 para o meio extracelular e influxo de água que levam ao edema e subsequente ruptura celular (piroptose) (Figura 2C). A DHL é uma enzima citosólica que é liberada para o ambiente extracelular após a ruptura da membrana plasmática e seus níveis podem ser usados para monitorizar este fenômeno. Como resultado da ativação do inflamassoma, há aumento dos níveis plasmáticos de IL-1 β , IL-18 e IL-1RA. Através da piroptose, antígenos e RNA virais poderiam se disseminar na circulação e gerar complexos imunológicos passíveis de deposição em órgãos alvo, como os rins, iniciando cascata inflamatória exuberante²⁴. Nosso grupo identificou elevação sérica de produtos derivados do inflamassoma, como caspase 1 ativada e IL-18, nos pacientes com quadros moderados e graves de COVID-19, e que esses produtos foram marcadores de gravidade e pior desfecho clínico²⁵.

IMUNIDADE ADAPTATIVA

Linfócitos T têm papel fundamental nas infecções virais: os linfócitos TCD4⁺ ativam os linfócitos B para a produção de anticorpos específicos e orquestram a resposta para outras células imunes, enquanto os TCD8⁺ têm ação citotóxica sobre as células infectadas.

A linfopenia, marcador de pior desfecho para COVID-19, é desencadeada por exaustão funcional de linfócitos TCD4⁺ e TCD8⁺, maior expressão de genes envolvidos na apoptose e vias de sinalização p53, impedimento da recirculação de linfócitos T no sangue por retenção nos órgãos linfoides e sítios de infecção⁸. Evidenciamos que monócitos, linfócitos B e T CD4⁺ são infectados pelo vírus, o que pode também implicar o reduzido número desses tipos celulares nos pacientes com COVID-19 grave. Também descobrimos que o número de monócitos infectados estava relacionado com a progressão temporal da doença, inclusive os monócitos inflamatórios pulmonares²⁶. Em resposta à infecção viral, ocorre indução de resposta patogênica Th1 e Th17. Estudos têm observado a redução de linfócitos T reguladores e linfócitos T $\gamma\delta$ nos pacientes com COVID-19 grave, os quais possuem funções de resolução de inflamação e proteção antiviral, respectivamente; além de reduzida capacidade de citotoxicidade, e que independente da gravidade, os linfócitos T CD8⁺ estão mais ativados que linfócitos T CD4⁺. Durante a recuperação, ao ocorrer a redução dos níveis de IL-6, IL-10 e TNF, advém o aumento das células T CD4⁺ e CD8⁺²⁷.

A resposta humoral é ativada fortemente na infecção pelo SARS-CoV-2, o que pode ser visto pelo rápido aumento de anticorpos específicos produzidos pelos linfócitos B, em torno de 7-14 dias após a infecção. Os principais antígenos virais que desencadeiam a formação de anticorpos são as proteínas S, ORF8 e ORF3b e o nucleocapsídeo. Ainda não é sabido o tempo de meia-vida do linfócito B de memória gerado, mas os títulos de anticorpos IgG se tornam decrescentes após 8 semanas do início dos sintomas. Mais estudos serão requeridos para determinar o grau de proteção a longo prazo²⁸.

“TORMENTA TROMBÓTICA”

Pacientes com a forma grave da doença apresentam anormalidades da coagulação, o que está associado a um risco aumentado de morte, sendo que os mecanismos associados a esse fenômeno ainda permanecem incertos (Figura 2A). Concomitante ao quadro inflamatório, é sabido que existe um estado pró-trombótico, multifatorial, o qual está relacionado com fatores de risco cardiovascular prévios, imobilização, dano direto do vírus ao endotélio via ACE2, hiperativação de complemento, coagulação intravascular disseminada, microangiopatia trombótica, além de coagulopatia induzida pelo estado inflamatório secundária à “tempestade de citocinas”, NETose e possivelmente síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF)^{29,30}.

Relatos de caso têm apresentado coagulopatia, trombocitopenia e presença de anticorpos antifosfolípidos, alguns com eventos trombóticos arteriais e venosos nos pacientes com infecção por SARS-CoV-2²⁹. NETs foram vinculadas à iniciação e também ao aumento de eventos trombogênicos em diferentes doenças, diretamente ou através da ativação plaquetária, sendo este evento contribuinte para a formação de microtrombos por meio de interações plaquetas-neutrófilos na SDRA da COVID-19^{22,31,32}. Trombocitopenia e aumento nos níveis de D-dímeros podem funcionar como indícios desta coagulopatia (Figura 3).

O RACIONAL DA TERAPÊUTICA

A cinética e a intensidade da resposta antiviral são decisivas no resultado do tratamento da COVID-19. Nos casos leves a moderados, a resposta antiviral precoce, principalmente do tipo IFN I,

permite a rápida redução da carga viral e evita a depleção de linfócitos T e a hipercitocinemia. Nos casos graves, a resposta antiviral retardada ou reduzida resulta em níveis elevados de citocinas e quimiocinas pulmonares, diminuição das respostas dos linfócitos T específicas para o vírus e deterioração clínica aguda. A intervenção terapêutica precoce nas fases pulmonar e inflamatória parece ser fator determinante para melhora clínica³³.

A chave para superar a atividade inflamatória excessiva é alcançar um regulador da inflamação enquanto permite que as vias antivirais permaneçam intactas. Até o presente momento, não existe uma vacina eficaz ou tratamento efetivo antiviral, sendo utilizados medicamentos que têm potencial de controlar o processo inflamatório gerado pela infecção viral, como a colchicina³⁴ e o corticoide³⁵, por exemplo. O conhecimento da fisiopatologia desta doença abre caminhos para novos alvos terapêuticos, como inibidores da síntese ou promotores da degradação de NETs^{14,23}, inflamassomo²⁴, piroptose²⁴, citocinas^{37,38}, como também anticoagulantes³⁹, terapias celulares⁴⁰ e uso de derivados sanguíneos⁴¹.

CONCLUSÃO

Inflamação e coagulação são essenciais para a defesa contra patógenos, porém ocorrendo de forma desregulada podem danificar o organismo. Respostas antiviral e inflamatória desencadeadas pelo vírus, assim como o tempo de sua ocorrência, suscitam a importância do tempo nesta doença, inclusive para interferências terapêuticas. O entendimento do processo fisiopatológico é essencial para o desenvolvimento de biomarcadores e terapêuticas efetivas.

FIGURA 3 Efeito pró-inflamatório e pró-trombótico induzido pelo SARS-CoV-2.

Referências

- World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <https://covid19.who.int>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Coronavírus Brasil. Paineiro de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775-76. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>.
- Guo Y, Cao Q, Hong Z, Tan Y, Chen S, Jin H, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Med Res*. 2020;7,11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
- Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438-e440. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9).
- Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hedge S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*. 2020;52(6):910-41.
- Zhou G, Chen S, Chen Z. Advances in COVID-19: the virus, the pathogenesis, and evidence-based control and therapeutic strategies. *Front Med*. 2020;14(2):117-25. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0773-x>.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-93. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
- Pujadas E, Chaudh F, McBride R, Richter F, Zhao S, Wajnberg A, et al. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. *The Lancet Respiratory Medicine*.
- Luan J, Lu Y, Jin X, Zhang L. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;526(1):165-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.047>.
- Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol*. 2020;1-25. <https://doi.org/10.1002/jmv.26254>.
- Veras FP, Pontelli M, Silva C, Toller-Kawahisa J, Lima M, Nascimento D, et al. SARS-CoV-2 Triggered Neutrophil Extracellular 590 Traps (NETs) Mediate COVID-19 Pathology. *medRxiv*, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20125823>.
- Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020;583(7816):459-68. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>.
- Ji W, Bishnu G, Cai Z, Shen X. Analysis clinical features of COVID-19 infection in secondary epidemic area and report potential biomarkers in evaluation. *medRxiv*, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.31.20031591>.
- Xu H, Hou K, Xu H, Li Z, Chen H, Zhang N, et al. Acute Myocardial Injury of Patients with Coronavirus Disease 2019. *medRxiv*, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20031591>.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;385(10229):1033-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
- Liu T, Zhang J, Yang Y, Ma H, Li Z, Zhang J, et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *medRxiv*, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>.
- Li J, Guo M, Tian X, Liu C, Wang X, Yang X, et al. Virus-host interactome and proteomic survey of PMBCs from COVID-19 patients reveal potential virulence factors influencing SARS-CoV-2 pathogenesis. *bioRxiv*, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.31.019216>.
- Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2018;18(2):134-47. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.105>.
- Perdomo J, Leung HHL, Ahmadi Z, Yan F, Chong JH, Passam FH, et al. Neutrophil activation and NETosis are the major drivers of thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. *Nat Commun*. 2019;10:1322. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09160-7>.
- Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *J. Exp. Med*. 2020.
- Yap JKY, Moriyama M, Iwasaki A. Inflammasomes and Pyroptosis as Therapeutic Targets for COVID-19. *J Immunol*. 2020. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000513>.
- Rodrigues TS, Sa KSG, Ishimoto AY, Becerra A, Oliveira S, Almeida L, et al. Inflammasome activation in COVID-19 patients. *MedRxiv*, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.08.05.20168872>.
- Pontelli MC, Castro IA, Martins RB, Veras FP, LaSerra L, Nascimento DC, et al. Infection of human lymphomononuclear cells by SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.28.225912>.
- Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front. Immunol*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20024364>.
- Lou B, Li T, Zheng S, Su Y, Li Z, Liu W, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. *medRxiv*, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20041707>.
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. v.382, n. 17, e38, 2010. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>.
- Gralinsk LE, Sheahan TP, Morrison TE, Menachery VD, Jensen K, Leist SR, et al. Complement activation contributes to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus pathogenesis. *mBio*. v. 9, e01753-18, 2018. <https://doi.org/10.1128/mBio.01753-18>.
- Middleton EA, He XY, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, et al. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Contribute to Immunothrombosis in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Blood*. blood.202007008, 2020. <https://doi.org/10.1182/blood.202007008>.
- Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi ML. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *CritCare*. 24, 360 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>.
- Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102567>.
- Hachim A, Kavian N, Cohen CA, Chin AWH, Chu DKW, Mok CKP, et al. ORF8 and ORF3b antibodies are accurate serological markers of early and late SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0788-0>.
- Lopes MIF, Bonjorno LP, Giannini MC, Amaral NB, Benatti MN, Rezek UC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: an interim analysis of a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. *MedRxiv*, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.08.06.20169573>.
- RECOVERY Trial (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) - Reg. ISRCTN50189673 - Disponível em: <https://www.recoverytrial.net>.
- Tufan A, Avanoğlu A, Matucci-Cerinic. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci*. 2020;50:620-32. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-168>.
- Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun*. 2020;11:102452. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102452>.
- Mycroft-West C, Su D, Elli S, Li Y, Guimond S, Miller GJ, et al. The 2019 coronavirus (SARS-CoV-2) surface protein (Spike) S1 Receptor Binding Domain undergoes conformational change upon heparin binding. *bioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.29.971093>.
- Atluri S, Manchikanti L, Hirsch JA. Expanded Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UC-MSCs) as a Therapeutic Strategy in Managing Critically Ill COVID-19 Patients: The Case for Compassionate Use. *Pain Physician*. 2020;23(2):E71-E83.
- Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest*. 2020;130(6):2757-65. <https://doi.org/10.1172/JCI138745>.

A pesquisa de anticorpos e componentes virais no diagnóstico e acompanhamento de infecções causadas pelo SARS-CoV-2

**Celso Granato¹, Ana Maria Fraga², Alessandra Dellavance³,
Danielle Cristiane Baldo⁴, Karina Helena Cardozo⁵, Valdemir Melechco Carvalho⁶**

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.3.12-18>

Resumo Em função da velocidade com que a COVID-19 se expandiu, e da extensão com que atingiu a população brasileira, foi necessário um esforço sem precedentes dos laboratórios clínicos para oferecer testes diagnósticos adequados. O conhecimento dos métodos laboratoriais disponíveis para o diagnóstico da infecção e pós-infecção pelo SARS-CoV-2 é fundamental para o manejo da pandemia. Dessa forma, essa revisão tem por objetivo apresentar uma atualização sobre os principais testes diagnósticos usados no momento, seus princípios bioquímicos, aplicações e limitações. Tradicionalmente pouco utilizados para investigação de infecções de trato respiratório, os testes sorológicos são hoje amplamente empregados para o diagnóstico de COVID-19; com custo inferior (comparado aos testes moleculares) e relativa rapidez para liberação de resultado. A sorologia é um exame importante para apoio à decisão diagnóstica, principalmente nos pacientes em período pós-convalescência, e num contexto epidemiológico, para avaliação da soroprevalência na população. Aspectos como a dinâmica da produção dos anticorpos e seu papel na imunização contra a COVID-19 ainda carecem de investigação para que haja maior compreensão e interpretação dos dados. O diagnóstico padrão é feito por métodos moleculares, principalmente por PCR (reação em cadeia da polimerase) em tempo real. A presença do vírus é avaliada pela existência do RNA viral na amostra respiratória; portanto, duas grandes limitações do teste molecular são a qualidade da coleta e a conservação da região genômica alvo do ensaio molecular. Apesar de serem comparativamente mais caros, os testes baseados em PCR são os que apresentam maiores sensibilidade e especificidade no diagnóstico da COVID-19; melhorias processuais e validação de reagentes alternativos foram incorporadas ao fluxo do exame, viabilizando o oferecimento. Uma nova abordagem para o diagnóstico da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 por meio da detecção de proteínas virais por proteômica direcionada baseada em espectrometria de massas foi recentemente descrita por nosso grupo. Apesar de não alcançar a sensibilidade do teste de PCR, visto que as proteínas não podem ser multiplicadas como os ácidos nucleicos, o novo teste facilita a logística de coleta e transporte das amostras. Foi verificado que as proteínas são mais estáveis, permitindo o diagnóstico mesmo após o armazenamento das amostras em temperatura ambiente, possibilitando assim o envio de amostras de locais remotos.

Unitermos SARS-CoV-2. COVID-19. Diagnóstico laboratorial. Testes sorológicos. Diagnóstico molecular.

1. Consultor médico em doenças infecciosas. Divisão de Imunologia, Grupo Fleury, São Paulo-SP, Brasil.
2. Doutora em Genética. Pesquisadora da Divisão de Pesquisa e Desenvolvimento, Grupo Fleury, São Paulo-SP, Brasil.
3. Doutora em Ciências da Saúde. Pesquisadora da Divisão de Pesquisa e Desenvolvimento, Grupo Fleury, São Paulo-SP, Brasil.
4. Mestre em Ciências da Saúde. Assessora técnica da Divisão de Pesquisa e Desenvolvimento, Grupo Fleury, São Paulo-SP, Brasil.
5. Doutora em Química. Pesquisadora da Divisão de Pesquisa e Desenvolvimento, Grupo Fleury, São Paulo-SP, Brasil.
6. Doutor em Bioquímica. Pesquisador sênior da Divisão de Pesquisa e Desenvolvimento, Grupo Fleury, São Paulo-SP, Brasil.

Correspondência: Dr. Celso Granato,
e-mail: celso.granato@grupofleury.com.br.

Como citar este artigo: Granato C, Fraga AM, Dellavance A, Baldo DC, Cardozo KH, Carvalho VM. A pesquisa de anticorpos e componentes virais no diagnóstico e acompanhamento de infecções causadas pelo SARS-CoV-2. Rev Paul Reumatol. 2020 jul-set;19(3):12-8.
DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.3.12-18>.

Os autores não contaram com apoio financeiro.

Os autores declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

INTRODUÇÃO

Dentre os vários aprendizados que temos adquirido ao longo desse tempo, desde que foram descritos os primeiros casos da infecção causada pelo SARS-CoV-2, destaca-se o uso da sorologia, seja para diagnóstico, seja para acompanhamento dos pacientes suspeitos de infecção ou já sabidamente diagnosticados.

Na verdade, essa ferramenta laboratorial nunca foi extensamente empregada no acompanhamento desse tipo de infecção causada por vírus respiratórios, exceto em situações de pesquisa vacinal; portanto, nosso conhecimento da curva de anticorpos nessas circunstâncias era simplesmente uma incógnita.

Por outro lado, devido às restrições a que fomos submetidos para a realização de testes moleculares para o diagnóstico direto da infecção, a sorologia surgiu como uma alternativa possível, no sentido de ter um custo bem inferior às técnicas moleculares, permitir automatização e uso em larga escala, além de fornecer resultados rapidamente. Considerando esse período de aprendizado que temos tido, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) americano não recomenda o uso de sorologia para se estabelecer o diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2, pois o aparecimento de anticorpos é tardio e pode, eventualmente, nem acontecer¹. A sorologia, no entanto, pode ser empregada em inquéritos soropidemiológicos, em situações de apoio ao diagnóstico molecular, se este não pôde ser realizado por qualquer razão ou, ainda, em crianças com suspeita de síndrome inflamatória multissistêmica¹.

Dessa forma foram desenvolvidos/produzidos grande número de testes, tanto de resultado imediato (chamados de “rápidos” ou imunocromatográficos), como aqueles com desenhos mais tradicionais, como ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), quimioluminescência (*Chemiluminescence immunoassay* – CLIA), entre outros².

Esses produtos foram aprovados para uso sem os habituais critérios exigidos pelas grandes entidades reguladoras, tais como o FDA (*Food and Drug Administration*) americano, ou o EMEA (*European Agency for the Evaluation of Medical Products*) europeu, que os liberou no contexto de *Emergency Use Authorization* (EUA), devido à situação dramática da evolução da pandemia.

Obviamente, existem diferenças marcantes entre os diversos produtos comercializados, particularmente se compararmos os testes rápidos com os tradicionais, mas vamos aqui procurar descrever as curvas que têm sido desenhadas e que foram obtidas com as técnicas mais tradicionais.

ESTRUTURA PROTEICA DO SARS-COV-2 E OS PEPTÍDEOS USADOS NA CAPTURA DOS ANTICORPOS

Os coronavírus são microrganismos envelopados, que têm seu material genético formado por RNA de fita simples, positivamente orientado. A estrutura proteica externa à partícula viral apresenta aqueles espinhos (chamados na língua inglesa de *spikes*) onde se localiza a região denominada RBD (*receptor binding domain* – domínio de ligação do receptor), que constitui a proteína com a qual o vírus se liga ao seu receptor principal na célula alvo (proteína ACE2). Nesse local reside a maior parte

dos domínios contra os quais anticorpos são produzidos para neutralizar o vírus. São descritos vários epítomos nessa região³.

Caminhando para a parte interna da partícula viral, encontramos o RNA envolto em uma proteína chamada de nucleoproteína ou nucleocapsídeo, que se constitui importante na resposta sorológica, tanto é que vários produtos comercializados visam à detecção isolada ou conjunta de anticorpos dirigidos contra epítomos dessa região (igualmente múltiplos)³.

Dessa forma, podem ser detectados anticorpos, neutralizantes ou não, dirigidos contra epítomos da *spike* ou do núcleo proteico, dependendo da constituição do produto desenvolvido⁴. Essa é uma das razões pelas quais a comparação entre produtos diferentes, embora seja frequentemente utilizada, é uma questão complexa.

Os vários produtos comercializados atualmente não fornecem muitos detalhes acerca dos peptídeos usados na captura dos anticorpos. Em geral referem que usam antígenos da *spike* e da nucleoproteína, ou de ambos, sem maiores detalhes quanto aos epítomos. Novamente, isso seria importante que se soubesse, até mesmo para comparar os resultados obtidos com os diferentes kits diagnósticos. Outra informação nem sempre disponível diz respeito à forma de obtenção desses peptídeos, uma vez que é sabido que, no caso do uso de células humanas para produção dessas proteínas, pode haver diferenças entre os antígenos “humanizados” e os naturais, o que pode implicar na diferença de qualidade dos kits.

DINÂMICA DA PRODUÇÃO DOS ANTICORPOS AO LONGO DO PERÍODO PÓS-INFECÇÃO PELO SARS-COV-2

Depois de um período de incubação variável entre 2 e 12 dias, a infecção se instala e inicia-se a fase clínica da infecção com toda a gama de apresentações da doença, descrita em outros trabalhos. Já se sabe atualmente que a maioria dos pacientes terão forma clínica oligossintomática ou completamente assintomática⁵. Esse aspecto pode influenciar a resposta anticórpica, seja no tempo transcorrido para a soroconversão, seja no nível de anticorpos produzidos⁶.

Ao longo desse período de incubação, a resposta imune inata já deve estar atuando, com a estimulação de células do sistema fagocítico-mononuclear (células dendríticas, monócitos, macrófagos), produção de inúmeras citocinas (interferon I/III, TNF alfa, IL-6, MIP 1 alfa, MIP 1 beta, MCP 1, IP 10)⁷ e a estimulação correspondente do sistema imune adaptativo, incluindo a produção dos anticorpos.

A maioria dos trabalhos relata que os anticorpos passam a ser detectados a partir do 7º dia após a infecção, atingindo o pico ao redor do 28º dia e, eventualmente, desaparecendo total ou parcialmente ao longo das semanas subsequentes⁸. Existem descrições de que os primeiros a surgir seriam os anticorpos da classe IgM, mas há relatos também de anticorpos das classes IgA e IgG^{9,10}. Dependendo de fatores ainda não completamente compreendidos, os níveis de anticorpos vão se elevando de forma mais lenta, em relação àquilo que se observa em outras infecções virais sistêmicas, de forma a que os níveis de anticorpos passam a ser detectáveis após 14 dias, 21 dias ou mais, sendo

que a sensibilidade máxima da maioria dos testes seja atingida após 24-30 dias depois da infecção¹¹.

Observa-se que pacientes com formas clínicas graves e idosos tendem a apresentar anticorpos mais frequentemente (100%, aproximadamente), mais precocemente e em níveis mais elevados. Não se identificaram diferenças entre os gêneros e com relação à idade, consideradas outras variáveis⁴. Níveis menos elevados foram descritos em fumantes e indivíduos em uso de anti-inflamatórios, mas as razões para essa diferença não estão determinadas⁸.

Assim, por razões ainda não totalmente compreendidas, pacientes com formas clínicas menos graves tendem a produzir anticorpos em concentrações menos elevadas em relação aos pacientes com formas clínicas mais graves. Segundo Grzelak, 32% dos indivíduos pouco sintomáticos teriam soroconversão ao longo do primeiro mês pós-infecção. Isso sugere que pacientes com formas leves da doença, ainda que tenham tido RNA viral detectado nas vias aéreas superiores, podem não soroconverter^{6,11}.

As curvas descritas para os anticorpos das classes IgM e IgA costumam ser bastante semelhantes e isso provavelmente está relacionado com o fato de se tratar de infecção adquirida pela via respiratória ou pelo contato das mucosas⁹. Em média, esses anticorpos têm um período de detecção ao redor de 3 a 4 semanas⁹.

Por sua vez, os anticorpos da classe IgG podem passar a ser detectáveis junto ou até antes dos anticorpos da classe IgM, mas a dinâmica de sua produção é mais lenta. Recomendando-se não fazer a busca desses anticorpos antes da 2ª semana após o início dos sintomas, mas preferencialmente após 3 a 4 semanas, para se atingir um nível de sensibilidade mais alto¹². Em função do curto período de tempo transcorrido desde a descrição da pandemia e da utilização dos testes sorológicos, ainda não temos uma noção precisa do tempo de detectabilidade desses anticorpos. Nossa experiência pessoal (dados ainda não publicados) é de que esses anticorpos medidos pelas técnicas "clássicas" perduram por pelo menos 3 a 4 meses, muito embora haja relatos de desaparecimento mais precoce de anticorpos, dependendo do tipo de teste empregado⁸.

Certamente, dependendo dos epítomos aplicados à fase sólida desses testes, eles podem representar apenas uma característica imunoquímica, ou alternativamente, funcional, caso permitam a detecção dos anticorpos neutralizantes.

Dessa forma, a comparação entre os diferentes produtos comercializados é bastante problemática, uma vez que os fabricantes dão informações muito superficiais em relação ao tipo de epítomos que utilizam em seus produtos¹³.

Até a data de redação deste texto ainda não existiam dados referentes a níveis protetores de anticorpos, tampouco de padrões internacionais de anticorpos, uma vez que certamente haverá diferenças dependendo do tipo de imunoensaio considerado (ELISA, CLIA, eletroquimioluminescência, entre outros).

Desde o início de julho de 2020, o CDC americano fez a recomendação de que se usassem sempre 2 técnicas distintas para melhorar a *performance* analítica, o valor preditivo positivo e negativo, particularmente em situações de baixa prevalência da infecção¹.

TESTES SOROLÓGICOS IMUNOCROMATOGRÁFICOS (OU TESTES RÁPIDOS)

Considerando a urgência e a gravidade da situação gerada pela pandemia associada ao SARS-CoV-2, houve aqui nessa área também a liberação pelos EUA de grande número de produtos comercializados por várias companhias¹⁴. Por permitirem resultados após 15 a 20 minutos, também foram denominados testes rápidos. Claro que houve diferenças de qualidade entre esses produtos¹⁵. Praticamente a totalidade deles usa a técnica de cromatografia por fluxo lateral (*lateral flow immunochromatography*).

Existe grande variedade de níveis de sensibilidade e especificidade entre esses testes, oscilando a sensibilidade para anticorpos entre 70,5% e 93,5% e especificidade entre 97,1% e 99,4%, segundo Flower *et al.*¹⁶. Em nossa experiência, observamos uma oscilação ainda maior entre as diferentes marcas, com sensibilidade para anticorpos da classe IgG variando entre 53% e 97% e especificidade entre 93% e 100%, e para IgM a sensibilidade variou entre 12% e 88% e especificidade entre 89% e 100%. Outro ponto de atenção foi a comparação da *performance* analítica dos testes rápidos entre diferentes lotes de uma mesma marca. A sensibilidade para IgG observada foi 60%, 70%, 76%, 86% e 95%, a depender do lote avaliado, e para IgM 55%, 72%, 80%, 87% e 100%. Tais variações mostram falta de reprodutibilidade intra-lote raramente observada em testes comerciais convencionais.

Importante lembrar também que um levantamento comparativo feito no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), por Duarte *et al.*¹⁷, revelou diferença entre amostras colhidas em ponta de dedo ou em veia periférica. Enquanto o teste de referência (ELISA no soro obtido por coleta em veia periférica) apresentou positividade de 93% em pacientes após 14 dias a contar do início do quadro clínico, esses mesmos pacientes apresentaram positividade de 53% em material obtido de ponta de dedo no mesmo momento (informação pessoal). A maioria dos testes rápidos requer 10 mL de soro ou plasma para a execução do exame e o dobro do volume para sangue total a partir da ponta de dedo e comumente não é possível obter esse volume de amostra. Não há dúvida sobre o comprometimento da sensibilidade do teste quando é utilizado menor volume de amostra que o preconizado.

Assim, aparentemente, esses testes rápidos prestam-se mais para levantamentos soroepidemiológicos do que para diagnóstico.

TESTES SOROLÓGICOS POR ELISA (ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY) E POR CLIA (CHEMILUMINESCENCE IMMUNOASSAY)

Os testes de ELISA e CLIA são ensaios qualitativos e, embora os resultados sejam liberados como valores numéricos, apenas representam uma magnitude que não está relacionada à quantidade do analito presente na amostra¹⁵. São valores arbitrários, índices ou unidades relativas de luz (RLU) estabelecidos a partir de casuísticas compostas por grupo de doentes e grupo controle. Segundo as recomendações do *Clinical and Laboratory Stan-*

darts Institute (CLSI), os kits comerciais devem ser validados com amostragem local mesmo que tenham valores de referência definidos pela indústria responsável pelo desenvolvimento do teste. Em nossa experiência, partindo de casuística composta por amostras de pacientes com TR-PCR positivo para SARS-CoV-2 (formas brandas e graves) e grupo controle composto por amostras de doadores de sangue de 2018, vacinados para influenza na campanha 2020 sem qualquer sintoma de gripe, amostras positivas para outros vírus respiratórios, outras doenças virais (CMV, HIV, HVC, dentre outras) e amostras de pacientes autoimunes foi mandatória a revalidação dos kits de todas as marcas para redefinição dos valores de sensibilidade, especificidade e valores preditivos. De forma geral, os valores de sensibilidade e especificidade propostos por todos os fornecedores avaliados não foram alcançados quando executamos a validação. Como exemplo, utilizando os valores de corte estabelecidos pela indústria produtora de um dos kits, a sensibilidade era de 91% e a especificidade de 94% para IgG, enquanto na avaliação com a nossa casuística os valores foram de 86% e 97%, respectivamente. Em outra marca, a bula propunha 98% de especificidade para IgG e obtivemos 69%. Exemplos como esses confirmam a necessidade de rigorosa validação dos kits e, em especial, quando a produção em larga escala aconteceu em velocidade nunca vista.

TESTES MOLECULARES PARA DETECÇÃO DE COMPONENTES VIRAIS

Assim que a sequência genômica SARS-CoV-2 foi divulgada¹⁸, pesquisadores de vários laboratórios foram capazes de desenvolver estratégias moleculares para o diagnóstico de COVID-19. A presença de RNA viral é investigada diretamente em amostras biológicas principalmente utilizando a técnica de RT-PCR (reação da cadeia de polimerase após transcrição reversa) em tempo real, na qual sequências únicas do SARS-CoV-2 são amplificadas e detectadas devido à emissão de fluorescência. Em um esforço colaborativo global sem precedentes, pesquisadores de todo o mundo disponibilizaram alíquotas do vírus inativado, para que fosse possível avaliar o desempenho e validar os testes moleculares; assim, alguns laboratórios já estavam preparados para fornecer diagnóstico adequado antes mesmo de haver casos suspeitos em suas regiões de atuação.

Em nossa experiência na validação do ensaio de RT-PCR em tempo real, comparamos a eficiência de diferentes conjuntos de *primers* e sondas para amplificar distintas regiões do genoma viral. Essas regiões foram escolhidas após análise *in silico* e alinhamentos de genomas de SARS-CoV-2 já depositados em bancos de dados públicos, para identificação de alvos moleculares exclusivos do vírus; além disso, consultamos referências que descreviam ensaios já validados^{19,20}. Após seleção, *primers* e sondas foram sintetizados, e as reações foram padronizadas em nosso laboratório, utilizando controles moleculares e vírus inativados batizados em amostras respiratórias. Em nossas mãos, os ensaios que alvejam o gene do nucleocapsídeo viral (gene N) apresentaram melhores desempenhos, com maiores sensibilidade analítica (menor limite de detecção) e especificidade; a extração de ácidos nucleicos com base em *beads* magnéticas gerou

melhor recuperação de RNA ao usar amostras de *swabs* nasofaríngeos/orofaríngeos em meio de transporte viral, mas maiores rendimentos foram obtidos com o uso de colunas de sílica em outras matrizes biológicas (por exemplo, escarro).

Amostras do trato respiratório superior (*swabs* de nasofaringe e orofaringe) são recomendadas pelas agências de saúde locais e internacionais para diagnóstico de COVID-19 em ambiente ambulatorial^{21,22}; no entanto, a escassez de insumos (*swabs*, meios de transporte viral), o desconforto durante a coleta e a necessidade de pessoal especializado, aliados ao risco de contaminação, justificam a necessidade do diagnóstico de SARS-CoV-2 utilizando matrizes biológicas alternativas. Há evidências que mostram boa correlação entre o uso de *swab* nasofaríngeo e saliva para diagnóstico de COVID-19 em grupos de pacientes hospitalizados²³⁻²⁵; o verdadeiro desafio é utilizar saliva para teste molecular em indivíduos assintomáticos ou oligossintomáticos, nos quais é esperado encontrarmos cargas virais menores, em uma faixa de sensibilidade inferior do teste. Nossa experiência demonstrou que há alta concordância na detecção do vírus utilizando as duas amostras, mesmo em pacientes não hospitalizados (manuscrito em preparação) e, portanto, amostras de saliva são uma boa alternativa para diagnóstico da doença. Além da saliva, o diagnóstico de COVID-19 foi validado em amostras do trato respiratório inferior (aspirado traqueal, lavado broncoalveolar, escarro), e é sugerido mediante as seguintes indicações: para pacientes em uso de ventilação mecânica ou traqueostomia, ou em casos com forte suspeita clínica de infecção, porém com resultado negativo em coleta de nasofaringe^{26,27}.

Atualmente, oferecemos três testes moleculares para detecção de SARS-CoV-2:

- Teste de RT-PCR em tempo real *in-house* (LDT-IVD);
- RT-PCR em tempo real realizado em plataforma em linha automatizada (cobas® SARS-CoV-2 – sistema cobas® 6800 – Roche);
- RT-PCR em tempo real em equipamento do tipo *point-of-care* (Xpert® Xpress SARS-CoV-2 – GeneXpert – Cepheid).

Além disso, a constante demanda por testes e a escassez de reagentes guiaram nossos esforços a fim de otimizar as reações, empregar reagentes alternativos e melhorar fluxos de trabalho e processos internos.

Para aumentar a capacidade produtiva de nosso teste molecular *in-house*, tivemos que reinventar nossos fluxos de trabalho, desenvolver novas soluções, adaptando-nos a um volume de exames sem precedentes. Por exemplo, atualmente as reações de RT-PCR em tempo real utilizam metade do volume de enzimas, sondas e *primers*, o que promoveu economia de suprimentos e redução do custo dos testes. Cinco plataformas distintas de extração de ácido nucleico automatizadas foram instaladas e validadas; quatro *mastermixes* (misturas de enzimas do tipo transcriptase reversa e polimerases) e dois fabricantes de *primer* e sonda foram aprovados para uso. Em suma, caso houvesse ruptura de fornecimento de algum componente da reação, teríamos opções já aprovadas. Em relação à parte operacional, podemos citar a imensa reestruturação do setor responsável pe-

los exames de biologia molecular do grupo. Houve significativos avanços no fluxo de interpretação dos resultados da PCR em tempo real: o processo tornou-se mais eficiente e padronizado devido à implementação de algoritmos de análise, interfaceamento de dados e treinamento constante dos analistas. Da coleta de amostra à emissão do laudo, integramos nossas equipes para mitigar erros, otimizar fluxos e unificar procedimentos.

Considerada o método ouro para diagnóstico da COVID-19, a técnica molecular, como qualquer outra metodologia, não é infalível. Mesmo após rigorosa validação, a estratégia precisa ser revisitada periodicamente; mutações no genoma viral podem induzir resultados falso-negativos, uma vez que o princípio da técnica de RT-PCR é baseado na detecção de alvos específicos. Além disso, a etapa pré-analítica é fundamental para o sucesso da investigação; coleta e condições adequadas de manuseio e transporte das amostras devem ser garantidas para aumentar os valores preditivos positivos e negativos; para o teste molecular, a coleta deve ser preferencialmente realizada durante a fase aguda da infecção, após três dias do início dos sintomas²⁸. A interpretação do resultado deve levar em conta as manifestações clínicas do paciente e, devido à falta de apresentação específica da COVID-19, outros exames podem ser solicitados para fechar o diagnóstico. A testagem molecular “em massa” deve ser aplicada considerando suas limitações: apesar dos altos índices de sensibilidade e especificidade, a liberação de resultados falso-positivos e negativos pode ter implicações sociais importantes, especialmente quando a metodologia é aplicada em larga escala.

DETECÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DO SARS-COV-2 POR ESPECTROMETRIA DE MASSAS

A espectrometria de massas se consolidou na última década como um dos pilares analíticos nos laboratórios clínicos e já é tida como padrão ouro em diversas aplicações, como na triagem de erros inatos do metabolismo, no monitoramento terapêutico de drogas e na quantificação de hormônios esteroidais²⁹. A espectrometria de massas com ionização e dessorção a laser assistida por matriz (MALDI) também se popularizou rapidamente no laboratório de microbiologia por permitir a identificação rápida de bactérias em amostras clínicas³⁰.

Uma derivação mais recente da espectrometria de massas, a proteômica direcionada³¹, também já vem sendo aplicada com sucesso na determinação de marcadores proteicos como tiroglobulina³², troponina I³³ e apolipoproteínas³⁴. A proteômica direcionada permite detectar e quantificar segmentos proteicos combinando a especificidade da espectrometria de massas com a assertividade da genômica. O desenvolvimento de ensaios baseados na proteômica direcionada pode ser mais rápido que a produção de anticorpos para o desenvolvimento de imunoenaios. Consequentemente, é esperado que esse tipo de ensaio ocupe espaços crescentes no laboratório clínico.

A detecção de espécies virais em amostras clínicas por espectrometria de massas, no entanto, era pouco explorada até a necessidade apresentada pela pandemia de COVID-19. Alguns estudos mostraram a aplicabilidade da proteômica direcionada na detecção de espécies virais, como a influenza A H3N2

e H1N1, após a expansão do vírus em cultura de células obtidas de raspados do trato respiratório superior³⁵. No entanto, tais provas de conceito ainda não estariam prontas para uma aplicação prática em rotina, pois dependiam de longos procedimentos de preparo da amostra e de leitura por espectrometria de massas. O único estudo anterior ao SARS-CoV-2 que demonstrou a detecção direta de vírus a partir de amostras clínicas foi o de Foster et al.³⁶. Nesse estudo, o metapneumovírus humano foi detectado em aspirados da nasofaringe após concentração por cromatografia de exclusão de tamanho, digestão triptica por uma noite e análise por 30 minutos por amostra por espectrometria de massas.

O desafio posto pela pandemia de COVID-19 motivou diversos grupos de pesquisa em proteômica direcionada a buscarem alternativas ao teste padrão-ouro por RT-PCR. Nosso grupo foi um dos primeiros a demonstrar a possibilidade de detecção direta do vírus a partir de amostras obtidas de raspados combinados da nasofaringe e orofaringe³⁷. Nesse estudo, por meio de análises proteômicas não direcionadas de amostras previamente caracterizadas por RT-PCR, foi possível detectar diversas proteínas virais, como a nucleoproteína (ou proteína do nucleocapsídeo), a glicoproteína *spike*, a proteína da membrana, as proteínas 3a, 7a e 8 e replicases. Na etapa seguinte, as coordenadas geradas a partir da lista de peptídeos detectados nas análises não direcionadas foram usadas para o desenho de ensaios por proteômica direcionada, que revelou que a nucleoproteína era o melhor alvo para a detecção do SARS-CoV-2. Dois peptídeos tripticos da nucleoproteína, IGMEVTPSGTWLTYT-GAIK e DGIIWVATEGALNTPK, foram selecionados para a construção de um método baseado em cromatografia bidimensional com fluxo turbulento associado a um espectrômetro de massas em tandem do tipo triplo quadrupolo. Empregando um sistema capaz de multiplexar as análises em 4 vezes, foi possível alcançar um tempo de leitura de 2,5 minutos por amostra. O mesmo estudo resolveu ainda outra questão importante relacionada com a aplicação da proteômica direcionada em análises em larga escala. Foi desenvolvido um método de preparo da amostra baseado em captura por partículas magnéticas totalmente automatizado com o emprego de robôs pipetadores. Essa abordagem permitiu a amostragem direta dos tubos contendo os raspados, reduzindo o risco de contaminação da equipe pelos agentes infecciosos. Outro aspecto favorável à detecção da proteína viral é a maior estabilidade da amostra. Nosso estudo demonstrou que o antígeno é estável até mesmo em temperatura ambiente por até 5 dias, facilitando a coleta e transporte de amostras de locais mais distantes dos grandes centros, situação muito frequente em um país das dimensões e peculiaridades geográficas do Brasil.

Embora não seja possível alcançar a sensibilidade obtida pelo RT-PCR, pois as proteínas não podem ser multiplicadas por meio de uma reação, como para os ácidos nucleicos, o ensaio por proteômica direcionada alcançou uma boa sensibilidade (83%) ao avaliar quase 1.000 amostras previamente caracterizadas por RT-PCR. O estudo demonstrou ainda a ausência de reações cruzadas com outras viroses respiratórias, como parainfluenza 1 e 4, influenza A/H1-2009, metapneumovírus humano, vírus

sincial respiratório, rinovírus, enterovírus e também para outras cepas de coronavírus (229E, NL63 e HKU1). No momento da publicação deste artigo, os primeiros estudos independentes que avaliaram o desempenho dos imunoenaios direcionados aos antígenos indicam sensibilidades inferiores a 60%³⁸⁻⁴⁰.

Assim como os testes genéticos, os ensaios de proteômica direcionada seriam suscetíveis a resultados falso-negativos produzidos por mutações nas sequências alvo. Alterações nas sequências de aminoácidos modificariam as massas moleculares dos peptídeos tornando-os não detectáveis pelas coordenadas de relação massa-carga utilizadas para a detecção por espectrometria de massas. Mutações em sequências adjacentes aos sítios de clivagem pela tripsina também afetariam a detecção. A proteômica direcionada já foi aplicada inclusive na identificação e quantificação de proteínas mutantes⁴¹, mas nesse caso é necessário o redesenho do ensaio para contemplar a detec-

ção das novas variantes. Embora nosso estudo tenha avaliado todas as sequências brasileiras já descritas e não tenha detectado mutações na região alvo, é importante avaliar a dinâmica da evolução do vírus por meio do sequenciamento do genoma completo. Como o ensaio por proteômica é direcionado a dois alvos na nucleoproteína, na ausência da detecção de um deles é recomendada a confirmação por RT-PCR.

Inicialmente projetado como um complemento ao padrão-ouro, o RT-PCR, o novo teste de detecção de SARS-CoV-2 baseado em proteômica direcionada abre novas perspectivas no diagnóstico de viroses respiratórias. Além da alta capacidade de processamento, a proteômica direcionada possibilitaria a adaptação para a detecção de outras espécies virais, inclusive de forma multiplexada no mesmo ensaio. O valor diagnóstico da detecção das proteínas ante o RNA é outro aspecto intrigante, que pode vir a ser esclarecido com estudos adicionais.

Referências

- Centers for Disease Control and Prevention. Overview of Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19). CDC 2020 [16/09/2020]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview>. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2020.085>.
- Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Emergency Use Authorizations for Medical Devices. U.S. Food and Drugs Administration; 2020.
- Amrun SN, Lee CY, Lee B, Fong SW, Young BE, Chee RS, et al. Linear B-cell epitopes in the spike and nucleocapsid proteins as markers of SARS-CoV-2 exposure and disease severity. *EBioMedicine*. 2020;58:102911. Epub 2020/07/22. PubMed PMID: 32711254; PubMed Central PMCID: PMC7375792. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102911>.
- Ripperger TJ, Uhrlaub JL, Watanabe M, Wong R, Castaneda Y, Pizzato HA, et al. Detection, prevalence, and duration of humoral responses to SARS-CoV-2 under conditions of limited population exposure. *medRxiv*. 2020. Epub 2020/08/15. PubMed PMID: 32817969; PubMed Central PMCID: PMC7430613. <https://doi.org/10.1101/2020.08.14.20174490>.
- Lippi G, Mattiuzzi C, Bovo C, Plebani M. Current laboratory diagnostics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Acta Biomed*. 2020;91(2):137-45. Epub 2020/05/11. doi: 10.23750/abm.v91i2.9548. PubMed PMID: 32420937.
- Gzelak L, Temmam S, Planchais C, Demeret C, Tondeur L, Huon C, et al. A comparison of four serological assays for detecting anti-SARS-CoV-2 antibodies in human serum samples from different populations. *Sci Transl Med*. 2020;12(559). Epub 2020/08/17. PubMed PMID: 32817357. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc3103>.
- Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020;15(3):359-86. Epub 2020/07/21. PubMed PMID: 32696264; PubMed Central PMCID: PMC7373339. <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09944-5>.
- Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, Gunnarsdottir K, Holm H, Eythorsen E, et al. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med*. 2020;383:1724-1734. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026116>.
- Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):778-85. PubMed PMID: 32198501; PubMed Central PMCID: PMC7184472. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>.
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020. Epub 2020/03/28. PubMed PMID: 32221519; PubMed Central PMCID: PMC7184337. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>.
- Wajnberg A, Mansour M, Leven E, Bouvier NM, Patel G, Firpo A, et al. Humoral immune response and prolonged PCR positivity in a cohort of 1343 SARS-CoV 2 patients in the New York City region. *medRxiv*. 2020:2020.04.30.20085613. <https://doi.org/10.1101/2020.04.30.20085613>.
- Tan W, Lu Y, Zhang J, Wang J, Dan Y, Tan Z, et al. Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020:2020.03.24.20042382. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382>.
- Hoste ACR, Venteo A, Fresco-Taboada A, Tapia I, Monedero A, López L, et al. Two serological approaches for detection of antibodies to SARS-CoV-2 in different scenarios: a screening tool and a point-of-care test. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;98(4):115167. Epub 2020/08/11. PubMed PMID: 32890908; PubMed Central PMCID: PMC7417941. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115167>.
- European Centre for Disease Prevention and Control. 2020 [12/09/2020]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/overview-rapid-test-situation-covid-19-diagnosis-eueea>.
- Andreasson U, Perret-Liaudet A, van Waalwijk, van Doorn LJ, Blennow K, Chiasserini D, et al. A Practical Guide to Immunoassay Method Validation. *Front Neurol*. 2015;6:179. Epub 2015/08/19. PubMed PMID: 26347708; PubMed Central PMCID: PMC74541289. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00179>.
- Flower B, Brown JC, Simmons B, Moshe M, Frise R, Penn R, et al. Clinical and laboratory evaluation of SARS-CoV-2 lateral flow assays for use in a national COVID-19 seroprevalence survey. *Thorax*. 2020. Epub 2020/08/12. PubMed PMID: 32796119; PubMed Central PMCID: PMC7430184. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215732>.
- Santos VA, Rafael MM, Sabino EC, Duarte AJS. Sensitivity of the Wondfo One Step COVID-19 test using serum samples. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e2013. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e2013>.
- Holmes E. Novel 2019 coronavirus genome. 2020 [10/09/2020]. Available from: <https://virological.org/t/novel-2019-coronavirus-genome/319>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Research Use Only 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-time RT-PCR Primers and Probes. Updated June 6, 2020. CDC 2020 [10/09/2020]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/rt-pcr-panel-primer-probes.html>.
- World Health Organization. Molecular assays to diagnose COVID-19: Summary table of available protocols. 24 January 2020. [12/09/2020]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/molecular-assays-to-diagnose-covid-19-summary-table-of-available-protocols>.
- Lutz IA. Protocolo laboratorial para a coleta, acondicionamento e transporte de amostras biológicas para investigação do novo Coronavírus (2019 - nCoV) (30/01/2019): Secretaria da Saúde de São Paulo - Instituto Adolfo Lutz; 2020 [12/09/2020]. Available from: http://www.ial.sp.gov.br/recursos/instituto-adolfo-lutz/publicacoes/coronavirus/orientacoes_de_coleta_2019-ncov31_01_20.pdf.
- Prevention CfDca. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens for COVID-19. Updated Oct. 8, 2020: Centers for Disease Control and Prevention; 2020 [cited 2020 12/09/2020]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>.

23. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1443. Epub 2020/04/21. PubMed PMID: 32317267; PubMed Central PMCID: PMCPCMC7190077. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1443>.
24. Pasomsu E, Watcharananan SP, Boonyawat K, Janchompoo P, Wongtabtim G, Suksuwan W, et al. Saliva sample as a non-invasive specimen for the diagnosis of coronavirus disease 2019: a cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect*. 2020. Epub 2020/05/15. PubMed PMID: 32422408; PubMed Central PMCID: PMCPCMC7227531. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.001>.
25. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, et al. Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;383(13):1283-6. Epub 2020/08/28. PubMed PMID: 32857487; PubMed Central PMCID: PMCPCMC7484747. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2016359>.
26. Lo IL, Lio CF, Cheong HH, Lei CI, Cheong TH, Zhong X, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 RNA shedding in clinical specimens and clinical characteristics of 10 patients with COVID-19 in Macau. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1698-707. Epub 2020/03/15. PubMed PMID: 32226287; PubMed Central PMCID: PMCPCMC7098032. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45357>.
27. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):411-2. Epub 2020/02/24. PubMed PMID: 32105638; PubMed Central PMCID: PMCPCMC7128099. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4).
28. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-93. PubMed PMID: 32648899. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
29. Carvalho VM. The coming of age of liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry in the endocrinology laboratory. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2012;883-884:50-8. Epub 2011/08/26. PubMed PMID: 21907642. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2011.08.027>.
30. Florio W, Tavanti A, Barnini S, Ghelardi E, Lupetti A. Recent Advances and Ongoing Challenges in the Diagnosis of Microbial Infections by MALDI-TOF Mass Spectrometry. *Front Microbiol*. 2018;9:1097. Epub 2018/05/29. PubMed PMID: 29896172; PubMed Central PMCID: PMCPCMC5986882. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01097>.
31. Method of the Year 2012. *Nat Methods*. 2013;10(1):1. PubMed PMID: 23547284. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2329>.
32. Hoofnagle AN, Becker JO, Wener MH, Heinecke JW. Quantification of thyroglobulin, a low-abundance serum protein, by immunoaffinity peptide enrichment and tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 2008;54(11):1796-804. Epub 2008/09/18. PubMed PMID: 18801935; PubMed Central PMCID: PMCPCMC2739673. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.109652>.
33. Huillet C, Adrait A, Lebert D, Picard G, Trauchessec M, Louwagie M, et al. Accurate quantification of cardiovascular biomarkers in serum using Protein Standard Absolute Quantification (PSAQ™) and selected reaction monitoring. *Mol Cell Proteomics*. 2012;11(2):M111.008235. Epub 2011/11/11. PubMed PMID: 22080464; PubMed Central PMCID: PMCPCMC3277748. <https://doi.org/10.1074/mcp.M111.008235>.
34. Henderson CM, Bollinger JG, Becker JO, Wallace JM, Laha TJ, MacCoss MJ, et al. Quantification by nano liquid chromatography parallel reaction monitoring mass spectrometry of human apolipoprotein A-I, apolipoprotein B, and hemoglobin A1c in dried blood spots. *Proteomics Clin Appl*. 2017;11(7-8). Epub 2017/03/06. PubMed PMID: 28112871; PubMed Central PMCID: PMCPCMC5501987. <https://doi.org/10.1002/prca.201600103>.
35. Majchrzykiewicz-Koehorst JA, Heikens E, Trip H, Hulst AG, de Jong AL, Verveen MC, et al. Rapid and generic identification of influenza A and other respiratory viruses with mass spectrometry. *J Virol Methods*. 2015;213:75-83. Epub 2014/12/08. PubMed PMID: 25500183. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2014.11.014>.
36. Foster MW, Gerhardt G, Robitaille L, Plante PL, Boivin G, Corbeil J, et al. Targeted Proteomics of Human Metapneumovirus in Clinical Samples and Viral Cultures. *Anal Chem*. 2015;87(20):10247-54. Epub 2015/09/29. PubMed PMID: 26376123. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b01544>.
37. Cardozo KHM, Lebkuchen A, Okai GG, Schuch RA, Viana LG, Olive AN, et al. Fast and low-cost detection of SARS-CoV-2 peptides by tandem mass spectrometry in clinical samples. PREPRINT (Version 2) available at Research Square; 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-28883/v2>.
38. Lambert-Niclot S, Cuffel A, Le Pape S, Vauloup-Fellous C, Morand-Joubert L, Roque-Afonso AM, et al. Evaluation of a Rapid Diagnostic Assay for Detection of SARS-CoV-2 Antigen in Nasopharyngeal Swabs. *J Clin Microbiol*. 2020;58(8). Epub 2020/07/23. PubMed PMID: 32404480; PubMed Central PMCID: PMCPCMC7383555. <https://doi.org/10.1128/JCM.00977-20>.
39. Mak GC, Cheng PK, Lau SS, Wong KK, Lau CS, Lam ET, et al. Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. *J Clin Virol*. 2020;129:104500. Epub 2020/06/08. PubMed PMID: 32585619; PubMed Central PMCID: PMCPCMC7278630. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104500>.
40. Scohy A, Anantharajah A, Bodéus M, Kabamba-Mukadi B, Verroken A, Rodriguez-Villalobos H. Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. *J Clin Virol*. 2020;129:104455. Epub 2020/05/21. PubMed PMID: 32485618; PubMed Central PMCID: PMCPCMC7240272. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104455>.
41. Wang Q, Chaekady R, Wu J, Hwang HJ, Papadopoulos N, Kopelovich L, et al. Mutant proteins as cancer-specific biomarkers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(6):2444-9. Epub 2011/01/19. PubMed PMID: 21248225; PubMed Central PMCID: PMCPCMC3038743. <https://doi.org/10.1073/pnas.1019203108>.

Mecanismos envolvidos na trombogênese em pacientes com COVID-19

Parte 1 – Trombogênese em SARS-CoV2: mecanismo da doença

Rodrigo Luppino Assad¹

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.3.19-21>

Resumo A infecção por coronavírus causadora da COVID-19 afetou milhões de pessoas em todo o mundo, com impacto no cotidiano da sociedade como um todo. Enfrentar com sucesso o desafio clínico da COVID-19 exige e continuará exigindo novos conhecimentos sobre a patogênese da doença e novos tratamentos para pacientes. Múltiplos acometimentos e características clínicas têm sido descritas relacionadas com a doença, e dentre estas a trombogênese está entre as mais prevalentes e associada a quadros mais graves, incluindo óbito. Achados necroscópicos de fenômenos trombóticos e embólicos têm sido descritos com frequência relativamente alta nestes pacientes. Os mecanismos envolvidos neste processo podem ser resumidos em ativação da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e lesão de células endoteliais, “tempestade de citocinas”, imunotrombose (pelos linfócitos ou neutrófilos) ou até mesmo pela eventual formação de anticorpos antifosfolípidos (SAF). Portanto, conforme conhecemos mais a fisiopatologia da COVID-19, maiores são as evidências de fenômenos trombóticos, e o conhecimento destes mecanismos nos remete a melhores opções de abordagem e maior sucesso terapêutico.

Unitermos COVID-19. Trombose. SAF. NETs.

INTRODUÇÃO

A infecção por coronavírus causadora da COVID-19 afetou milhões de pessoas em todo o mundo, com impacto no cotidiano da sociedade como um todo¹.

Enfrentar com sucesso o desafio clínico da COVID-19 exige e continuará exigindo novos conhecimentos sobre a patogênese da doença e novos tratamentos para pacientes².

Múltiplos acometimentos e características clínicas têm sido descritas relacionadas com a doença, e dentre estas a trombogênese (Figura 1) está entre as mais prevalentes e associada a quadros mais graves, incluindo óbito^{3,4}. Achados necroscópicos de fenômenos trombóticos e embólicos têm sido descritos com frequência relativamente alta nestes pacientes^{5,6}.

Em recente estudo, realizado em 13 pacientes graves acometidos com o vírus, foi documentada a trombose *in vivo*, demonstrando participação da trombose de pequenos vasos⁷.

ATIVAÇÃO DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA 2 (ECA2) E LESÃO DE CÉLULAS ENDOTELIAIS

A infecção pelo vírus SARS-CoV2 de células dos hospedeiros é a hipótese mais aceita a entrada do vírus pelos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2)⁸. A ativação anormal dos receptores pode levar ao estresse oxidativo, à agregação plaquetária e à trombose⁹.

1. Médico reumatologista pela Sociedade Brasileira de Reumatologia. Assistente da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP), Ribeirão Preto-SP, Brasil.

Correspondência: rodruppinoassad@gmail.com.

Como citar este artigo: Assad RL. Mecanismos envolvidos na trombogênese em pacientes com COVID-19. Parte 1 – Trombogênese

em SARS-CoV2: mecanismo da doença. Rev Paul Reumatol. 2020 jul-set;19(3):19-21. DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.3.19-21>.

O autor não contou com apoio financeiro.

O autor declara não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

Esses receptores estão presentes de forma abundante em células pulmonares, cardíacas, renais, intestinais e endoteliais¹⁰. O acometimento de células endoteliais, com lesão e exposição de fosfolípidos da membrana, pode ativar o sistema de coagulação, levando à agregação plaquetária e à formação de trombos¹¹.

O aumento de produtos de degradação de fibrina, como o dímero D, pode ser reflexo desta ativação do sistema de coagulação. Níveis aumentados nos pacientes estão relacionados com maior gravidade¹².

Além disso, a lesão endotelial pode ser o gatilho para a formação de anticorpos contra esses fosfolípidos, potencialmente os aPLs, questão discutida mais adiante, na Parte 2 deste estudo.

“TEMPESTADE DE CITOCINAS”

O processo inflamatório desencadeado pela infecção é a resposta imune para controle do processo infeccioso. Contudo, se este processo inflamatório não é controlado, ocorre processo contínuo inflamatório, com elevação de citocinas, em especial IL1b, IL6 e IL8.

Estas citocinas estão presentes em doenças inflamatórias agudas e crônicas e podem, por meio de estresse oxidativo e produção de espécies de reativas de oxigênio (ROS), causar hipercoagulabilidade por ativação plaquetária e aumento de trombopoitina¹³.

A IL-8 pode ser produzida por macrófagos, células epiteliais, do músculo liso das vias aéreas e células endoteliais. Existem muitos receptores na superfície da membrana capazes de se ligar à IL-8, inclusive em plaquetas, podendo ser esta uma das vias de ativação¹⁴.

Já a IL6 é uma citocina pleomórfica, e também tem potencial para ativar fibrinogênio e trombopoitina¹⁵.

IMUNOTROMBOSE

A ativação da coagulação pode ocorrer também de forma direta pela ativação de leucócitos¹⁶, ou pela formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (em inglês *neutrophil extracellular trap* – NET) (Figura 2).

Veras *et al.* demonstraram que o vírus SARS-CoV-2 viável foi capaz de induzir neutrófilos a produzirem NETs, com antígenos virais sendo detectados dentro dos neutrófilos¹⁷.

Os neutrófilos ativados e, em particular, a formação de NET, contribuem para a propagação de trombos que afetam os leitos arteriais, venosos e vasculares microscópicos. Os eventos trombóticos são frequentes nos pacientes com COVID-19 e podem ser explicados somente pela formação de NETs². Mas as NETs têm sido também associadas e implicadas à SAF, portanto, além dos possíveis eventos trombóticos diretos causados por estas armadilhas, a ativação de anticorpos tem sido aventada¹⁸.

FIGURA 2 Exemplo de formação de NETs – Análise confocal representativa da liberação de NETs por neutrófilos isolados cultivados por 4 h a 37°C. As células foram coradas para núcleos (DAPI, azul), mieloperoxidase (MPO, verde) e histona H3 citrulinada (H3Cit, vermelho). A barra de escala indica 50 μm¹⁷.

FIGURA 1 Esquema de dois possíveis mecanismos de trombose relacionada com a COVID-19.

NETS E SAF

Outro possível mecanismo de associação entre as doenças talvez esteja relacionado com a fisiopatologia da SAF, em especial no processo inflamatório da SAF na gestação. Em modelos animais, a administração em camundongos grávidas de anticorpos policlonais IgG de indivíduos que têm SAF com altos títulos ou anticorpos antifosfolídeos humanos monoclonais resulta em reabsorção fetal e restrição de crescimento¹⁹.

Os anticorpos anti- β 2-glicoproteína-1 desencadeiam a produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas (como IL-1, IL-7 e IL-8) via TLR4 em modelos animais, além da ativação do complemento e o recrutamento e estimulação de neutrófilos²⁰.

Os neutrófilos também podem ser ativados diretamente por anticorpos anti- β 2-glicoproteína 1 que reconhecem a β 2-glicoproteína ligada à sua superfície celular e estimulam a formação de armadilha extracelular de neutrófilos (NET) por meio de mecanismos dependentes de espécies reativas de oxigênio e TLR4¹⁸.

Pacientes com SAF apresentam formação aumentada de NET, depuração de NET prejudicada e maior número de granulócitos circulantes de baixa densidade, que têm uma capacidade

aumentada de produzir citocinas e interferons tipo 1²¹. Este processo de produção de citocinas e quimiocinas é similar ao descrito na COVID-19, com ativação do inflamassoma²², assim como a formação de NETs¹⁷, e eferocitose inadequada destas células, com estimulação contínua do processo inflamatório.

Tais achados têm implicação na prática clínica, com eventuais proposições para tratamento, e eventual bloqueio do processo, como no uso de colchicina²³.

Apesar destas concordâncias entre os mecanismos fisiopatológicos entre as doenças, que embasam o raciocínio para melhor entendimento das doenças, como é sabido, achados concomitantes podem ser somente epifenômenos. Portanto, apesar dos recentes e grandes avanços no entendimento das duas doenças (SAF e COVID-19), é necessária a análise crítica das evidências, abordadas na Parte 2 deste estudo, apresentada a seguir.

Quanto à trombogênese em SARS-CoV2, melhores e mais confiáveis evidências têm sido apresentadas sobre o mecanismo da doença. Com o maior conhecimento da etiopatogenia, mais clara fica a associação com os fenômenos trombóticos. O conhecimento destes mecanismos nos remete a melhores opções de abordagens e maior sucesso terapêutico.

Referências

- Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):533-4. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1).
- Middleton EA, He X-Y, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*. 2020;136(10):1169-79. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007008>.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-7. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421-4. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>.
- Dolnikoff M, Duarte-Neto AN, Monteiro RAA, Silva LFF, Oliveira EP, Saldiva PHN, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1517-9. <https://doi.org/10.1111/jth.14844>.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
- Espirito-Santo DA, Lemos ACB, Miranda CH. In vivo demonstration of microvascular thrombosis in severe COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Nov;50(4):790-4. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02245-x>.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020 Mar 13;367(6483):1260-63. Epub 2020 Feb 19. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>.
- Fraga-Silva RA, da Silva DG, Montecucco F, Mach F, Stergiopoulos N, da Silva RF, et al. The angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/mas receptor axis: a potential target for treating thrombotic diseases. *Thromb Haemost*. 2012;108:1089-96. <https://doi.org/10.1160/TH12-06-0396>.
- Bertram S, Heurich A, Lavender H, Gierer S, Danisch S, Perin P, et al. Influenza and SARS-Coronavirus Activating Proteases TMPRSS2 and HAT Are Expressed at Multiple Sites in Human Respiratory and Gastrointestinal Tracts. *PLoS One*. 2012;7(4):e35876. Epub 2012 Apr 30. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035876>.
- Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost*. 2020 Jun;120(6):998-1000. Epub 2020 Apr 21. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>.
- Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92:791-6. <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>.
- Bester J, Pretorius E. Effects of IL-1 β , IL-6 and IL-8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity. *Sci. Rep.* 6, 32188. <https://doi.org/10.1038/srep32188>.
- Regnault V, de Maistre E, Carreaux J-P, Gruel Y, Nguyen P, Tardy B, et al. Platelet activation induced by human antibodies to interleukin-8. *Blood*. 2003 Feb 15;101(4):1419-21. Epub 2002 Oct 10. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-02-0620>.
- Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. 2016;8:959-70. <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0020>.
- Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2020 Jun 1;217(6):e20200652. <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>.
- Veras FP, Pontelli M, Silva C, Toller-Kawahisa J, Lima M, Nascimento D, et al. SARS-CoV-2 triggered neutrophil extracellular traps (NETs) mediate COVID-19 pathology. *J Exp Med*. 2020 Dec 7;217(12):e20201129. <https://doi.org/10.1084/jem.20201129>.
- Yalavarthi S, Gould TJ, Rao AN, Mazza LF, Morris AE, Núñez-Álvarez C, et al. Release of neutrophil extracellular traps by neutrophils stimulated with antiphospholipid antibodies: a newly identified mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Nov;67(11):2990-3003. <https://doi.org/10.1002/art.39247>.
- Holers VM, Girardi G, Mo L, Guthridge JM, Molina H, Pierangeli SS, et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med*. 2002 Jan 21;195(2):211-20. <https://doi.org/10.1084/jem.200116116>.
- Mulla MJ, Brosens JJ, Chamley LW, Giles I, Pericleous C, Rahman A, et al. Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway. *Am J Reprod Immunol*. 2009 Aug;62(2):96-111. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2009.00717.x>.
- Marder W, Knight JS, Kaplan MJ, Somers EC, Zhang X, O'Dell AA, et al. Placental histology and neutrophil extracellular traps in lupus and pre-eclampsia pregnancies. *Lupus Sci Med*. 2016 Apr 27;3(1):e000134. eCollection 2016. <https://doi.org/10.1136/lupus-2015-000134>.
- Rodrigues TS, Keyla SG Sa, Ishimoto AY, Becerra A, Oliveira S, Almeida L, et al. Inflammasome activation in COVID-19 patients. 2020 Aug 6. medRxiv 2020.08.05.20168872. <https://doi.org/10.1101/2020.08.05.20168872>.
- Lopes MIF, Bonjorno LP, Giannini MC, Amaral NB, Benatti MN, Rezek UC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: an interim analysis of a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. 2020 Aug 12. medRxiv 2020.08.06.20169573. <https://doi.org/10.1101/2020.08.06.20169573>.

Mecanismos envolvidos na trombogênese em pacientes com COVID-19

Parte 2 – Síndrome antifosfolípide (SAF) e infecção por SARS-CoV2 (COVID)

Danieli Andrade¹

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.3.22-26>

Resumo A pandemia trouxe muitos desafios e aprendizados neste ano de 2020. Todas as especialidades médicas foram desafiadas com o pleiotropismo de manifestações da síndrome inflamatório-trombótica desencadeada pela COVID-19. Coube a mim esclarecer as possíveis associações entre síndrome antifosfolípide, anticorpos antifosfolípides e COVID-19. Esse assunto está longe de esgotado, muitas outras informações e atualizações estão por vir nos próximos artigos publicados sobre o assunto. Espero que este texto ajude o reumatologista a compor a crítica necessária para a avaliação e conduta do seu paciente nesses tempos difíceis com as informações de que dispomos até o momento.

Unitermos Síndrome antifosfolípide. Anticorpos. COVID-19. Trombose.

INTRODUÇÃO

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma doença trombótica autoimune descrita na década de 1980 que acomete preferencialmente mulheres jovens em uma proporção de 5:1¹. A prevalência estimada da doença é de 40 a 50 casos por 100 mil pessoas². O diagnóstico é feito mediante a suspeita clínica de trombose em qualquer leito vascular e/ou manifestações gestacionais do tipo abortos recorrentes com idade gestacional (IG) < 10 s, perdas fetais > 10 s IG, parto prematuro antes de 34 semanas devido à pré-eclampsia/eclampsia ou insuficiência placentária que pode resultar em restrição do crescimento fetal, associados à presença persistente de anticorpos antifosfolípides (aPL): anticardiolipina IgG/IgM, anti β_2 -glicoproteína-I IgG/IgM e ou anticoagulante lúpico (LA)¹. O critério clínico e o laboratorial devem estar presentes de forma concomitante em uma janela inferior a 5 anos.

A SAF é uma doença dita de *second hit* – algum fator predisponente como trauma, estresse, cirurgia, uso de hormônios e/ou infecção funciona como gatilho para a trombose, e se soma ao aPL circulante e persistente (*first hit*)¹.

Durante a pandemia da COVID-19, foi observado o aumento significativo do número de tromboses nos pacientes internados, e os marcadores de trombose: d-dímero, fibrinogênio, tempo de atividade de protrombina (TAP) e tempo de tromboplastina parcial ativado (TPPA) foram associados a um pior prognóstico durante a internação³. Alguns estudos descreveram a predominância de proteínas pró-coagulantes (aumento do factor VIII) em detrimento da redução de proteínas anticoagulantes (como proteína C, proteína S e factor VII); além disso, estudos anatomopatológicos do pulmão de pacientes com doença grave com síndrome da angústia respiratória do adulto apresentavam evidências de oclusão de pequenos vasos com

1. Professora-assistente da disciplina de Reumatologia na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), responsável pelo Ambulatório e pelo Laboratório de Síndrome Antifosfolípide (SAF) no HC-FMUSP, São Paulo-SP, Brasil.

Correspondência: danieli.andrade@hc.fm.usp.br.

Como citar este artigo: Andrade D. Mecanismos envolvidos na trombogênese em pacientes com COVID-19. Parte 2 – Síndrome

antifosfolípide (SAF) e infecção por SARS-CoV2 (COVID). Rev Paul Reumatol. 2020 jul-set;19(3):22-6.

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.3.22-26>.

A autora não contou com apoio financeiro.

A autora declara não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

depósito de fibrina⁴⁻⁷. A confirmação da presença dos anticorpos antifosfolípides (aPL) em alguns desses pacientes trouxe a hipótese de que a infecção pela COVID-19 poderia ser um gatilho para a doença SAF. É nesse contexto que faremos uma avaliação crítica das evidências pró e contra a associação de SAF e aPL às trombozes que ocorreram durante a pandemia.

EVIDÊNCIAS QUE REFUTAM A ASSOCIAÇÃO ENTRE A SAF E A COVID-19

Foram publicados alguns estudos descrevendo a associação de trombose com aPL, o que sugere o diagnóstico de SAF. Esses estudos serão comentados aqui.

Um dos primeiros estudos publicados por Zhang *et al.* descreveu infartos cerebrais múltiplos em três pacientes com aCL IgA e aβ2GPI IgG e IgA; nesse estudo, não foi descrita a presença de LA. Os aPL foram medidos uma única vez, e não foram reportados os títulos dos anticorpos. Os pacientes também possuíam outras comorbidades que poderiam explicar as trombozes⁸.

Dois outros estudos, publicados por Harzallah e Bowles *et al.*, descreveram a presença de aPL em outros pacientes. No primeiro, foram testados 56 pacientes com COVID-19, tendo sido 45% positivo para LA, e 10% positivos tanto para aCL ou aβ2GPI IgG ou IgM, dos quais três foram associados à LA, portanto triplo positivos. Nesse estudo não foram descritos os títulos de aCL ou aβ2GPI, nem a metodologia utilizada para fazer o LA, o que aumenta a chance de resultado falso positivo dadas as características metodológicas do teste. Ainda nesse estudo não foram descritas trombozes, o que inviabiliza o diagnóstico de SAF⁹. Bowles em seguida descreveu a presença de LA em 91% de 35 pacientes com a COVID-19, sendo que, desses, 18% não foram positivos para os dois testes de *screening* usados para detectar o LA. Os demais aPL não foram medidos e apenas dois pacientes desse estudo apresentaram trombose¹⁰.

Um grupo francês avaliou de forma retrospectiva 25 pacientes que apresentaram trombose na UTI (unidade de terapia intensiva), identificando a presença de dupla positividade de aPL em 12% e tripla positividade em 4% dos pacientes. Entretanto, os títulos de aPL não foram descritos, nem foram confirmados em um segundo momento¹¹. Um outro estudo feito na UTI, que avaliou 57 pacientes internados que tiveram trombose e apresentavam TTPA alargado, detectou presença de LA em 88% dos pacientes. Não foram testados os demais aPL, nem foi confirmado se os pacientes que foram positivos para LA foram os mesmos que tiveram trombose. Vale ainda chamar a atenção de que a determinação do LA não estava de acordo com a normas da ISTH (*Internacional Society for Thrombosis and Haemostasis*) e que foi usado apenas o DRVVT como teste de *screening*. Usualmente a ISTH recomenda que sejam feitos dois testes de *screening* para a realização do LA: DRVVT e o TTPA¹². O LA é o anticorpo mais específico da SAF e frequentemente associado à trombose em vários estudos. Há alguns fatores possivelmente relacionados com a positividade do LA: os pacientes com COVID-19 apresentam proteína C-reativa (PCR) alta, o que pode contribuir para os resultados falso-positivos para LA¹³. Outro fator é que o LA associado à COVID-19 parece ser mediado pela proteína fosfatidilserina/protrombina (PS/PT) do que pela β2GPI, apresentando, portanto, um mecanismo de ação diferente do LA descrito na SAF. Além disso, muitos dos pacientes que apresentaram trombose estavam em uso de heparina, que pode ser responsável por um resultado falso-positivo para LA¹⁴.

Um outro fator interessante é que não foi associado à COVID-19 o fenótipo de risco mais importante de trombose da SAF, que é a tripla positividade para aPL. A maioria dos estudos publicados até então não descreve essa associação.

Meroni *et al.* estudaram a prevalência dos aPL (aCL e aβ2GPI IgG ou IgM, aPS/PT IgG/IgM) em amostras de 122 pacientes graves com COVID-19. Anti-β2GPI IgG/IgA/IgM foi o anticorpo mais frequente em 15,6/6,6/9,0% dos pacientes, enquanto aCL IgG/IgM foram detectados em 5,7/6,6% dos pacientes por ELISA. aPS/PT IgG/IgM foi detectável em 2,5 e 9,8% por ELISA. Vale ressaltar ainda que os títulos dos aPL eram baixos (Tabela 1).

TABELA 1 Prevalência de aPL positivos em pacientes com COVID-19.

	ELISA		CIA	
	aCL	aβ ₂ GPI	aCL CIA	aβ ₂ GPI CIA
IgG	5,7 (7)*	15,6 (19)	9,8 (12)	5,0 (6)
IgM	6,6 (8)	9,0 (11)	6,6 (8)	5,0 (6)
IgA	nd	6,6 (8)	2,5 (3)	0,8 (1)

* Valores expressos em percentagem (n) dos pacientes positivos; aCL: anticardiolipina; aβ2GPI: anti-β2 glicoproteína; ELISA: *enzyme linked immunosorbent assay*; CIA: quimioluminescência; nd: não feito.

Nesse estudo não foi observada associação entre trombose e aPL, e apenas 3/58 das amostras dos pacientes (5,2%) apresentavam reatividade aos domínios 1 e 4-5 da β2GPI. O que reforça que o epítipo de reatividade dos aPL detectados na COVID-19 devem ser diferentes daqueles encontrados na SAF¹⁵⁻¹⁷.

Já foram descritos casos de pacientes que desenvolveram SAF após hepatite C, herpes-zóster, infecções por fungos, bactérias, parasitas e febre Q¹⁸. O mecanismo dessas trombozes parece estar relacionado com fatores pró-inflamatórios como ativação de receptores *Toll-like-4* (TLR-4), com ativação de citocinas, resultando em um endotélio pró-trombótico. Uma das hipóteses é que o domínio da β2GPI associado ao potencial trombogênico não é o mesmo domínio observado nas infecções¹⁹.

Podemos concluir que o perfil de aPL descrito nesses estudos apresentava baixa probabilidade de associação com a SAF: os anticorpos descritos tinham baixos títulos, não foram confirmados em um segundo momento, raramente foi descrita tripla positividade e é conhecida a positividade transitória de aPL pós-infecções.

EVIDÊNCIAS QUE SUGEREM A ASSOCIAÇÃO ENTRE OS APL/SAF E A COVID-19

Nesta parte da revisão iremos mostrar os estudos que reforçam a hipótese de que há ligação entre os aPL/SAF e a COVID-19.

Como os aPL são considerados fatores de risco para trombose, um estudo francês avaliou de forma retrospectiva a associação de aCL a pacientes que apresentaram pior evolução para COVID-19. Vinte e sete pacientes que apresentaram quadro moderado de COVID-19 foram comparados a 29 pacientes que tiveram doença grave. Os critérios de gravidade foram: frequência respiratória > 30/min, saturação de $O_2 \leq 93\%$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg, choque ou falência respiratória necessitando de admissão na UTI. Não foram observadas diferenças em relação à idade, sexo, duração dos sintomas, história de trombose, história de AVC, doenças cardiovasculares, diabetes e doença crônica respiratória. A presença de aCL IgG foi significativamente associada à forma grave da doença em uma análise univariada (OR = 6,50; $p = 0,009$) e esse achado foi confirmado em uma análise multivariada (OR = 8,71; $p = 0,017$), sugerindo a associação da aCL IgG com a gravidade da doença COVID-19. Não houve nenhuma associação entre os parâmetros clínicos

avaliados com aCL IgM, nem com $a\beta_2$ GPI IgG ou IgM. Vale lembrar que, nesse estudo, apenas um paciente apresentou evento trombótico, tendo sido um acidente vascular cerebral (AVC)²⁰.

Em um outro elegante estudo translacional foi avaliada a frequência de aPL em 172 pacientes infectados com COVID-19. Foram dosados os 9 isotipos de aPL: anticardiolipina IgG/IgM/IgA, anti-beta-2glycoproteína IgG/IgM/IgA, e antifosfatidilserina/protrombina (aPS/PT) (IgG/IgM). Foram detectados aCL IgM em 23%, anti-PS/PT IgG em 24%, e anti-PS/PT IgM em 18%. Qualquer um dos aPL foi observado em 52% dos pacientes de acordo com o *cut-off* do fabricante e em 30% dos pacientes quando utilizado um *cut-off* diagnóstico ≥ 40 u (Tabela 2)²¹.

Esse estudo identificou ainda que pacientes com altos títulos de aPL apresentavam aumento da atividade neutrofílica, evidenciada por aumento das taxas de calprotectina e de NET (redes extracelulares de neutrófilos) e aumento dos níveis plaquetários e de d-dímero (Tabela 3). Esses parâmetros labo-

TABELA 2 Prevalência de aPL em pacientes com COVID-19 ($n = 172$).

aPL	NUMBER POSITIVE (MANUFACTURER'S CUT-OFF)	%	NUMBER POSITIVE (TITER $\geq$ 40)	%
aCL IgG	8	4,7%	2	1,2%
aCL IgM	39	23%	13	7,6%
aCL IgA	6	3,5%	1	0,58%
$a\beta_2$ GPI IgG	5	2,9%	3	1,7%
$a\beta_2$ GPI IgM	9	5,2%	7	4,1%
$a\beta_2$ GPI IgA	7	4,1%	3	1,7%
aPS/PT IgG	42	24%	21	12%
aPS/PT IgM	31	18%	21	12%
any positive aPL	89	52%	52	30%

aPL = anticorpos antifosfolípidos; aCL = anticardiolipina; $a\beta_2$ GPI = anti-beta₂ glicoproteína; aPS/PT = anticorpos antifosfatidilserina/protrombina; aCL IgG/M/A = 20 GPL/MPL/APL; $a\beta_2$ GPI IgG/M/A = 20 GPL/MPL/APL; aPS/PT IgG/M = 30 unidades.

TABELA 3 Correlação de aPL com variáveis clínicas em pacientes com COVID-19.

	aPL-S score (modified)		aCL IgG		aCL IgM		$a\beta_2$ GPI IgG		$a\beta_2$ GPI IgM		aPS/PT IgG		aPS/PT IgM	
Spearman	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Clinical and lab variables														
SpO ₂ /FiO ₂	-0,051	ns	-0,16	*	-0,19	*	-0,10	ns	-0,022	ns	-0,11	ns	-0,16	*
C-reactive protein	0,031	ns	0,15	ns	0,17	*	0,075	ns	-0,040	ns	0,058	ns	0,16	*
D-dimer	0,087	ns	0,092	ns	0,24	**	0,041	ns	0,000	ns	0,005	ns	0,037	ns
Platelet count	0,17	*	0,095	ns	0,29	****	0,17	*	0,11	ns	-0,009	ns	0,23	**
Neutrophil count	0,10	ns	0,13	ns	0,19	*	0,047	ns	0,041	ns	-0,008	ns	0,096	ns
Calprotectin	0,26	***	0,29	****	0,28	***	0,11	ns	0,090	ns	0,25	***	0,23	**
NETs (MPO/DNA)	0,18	*	0,16	*	0,25	***	0,20	**	0,13	ns	0,033	ns	0,23	**

ns = não significante; NET = redes de neutrófilos; MPO = mieloperoxidase; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

ratoriais foram correlacionados com índices de piora clínica, como doença respiratória grave e baixos índices de filtração glomerular.

Demonstrou-se de forma experimental que frações de IgG isoladas de pacientes com COVID-19 promoveram a liberação de NETs de forma semelhante a aPL purificados de pacientes com SAF em relação a controles saudáveis (Figura 1). Os pacientes que apresentavam títulos mais altos de aPL eram os mesmos que tinham níveis séricos mais altos de NETs. Para esse experimento, os neutrófilos foram isolados de controles saudáveis e cultivados na presença de IgG (10 µg/mL) humana por 3 h. A liberação das NETs foi medida por atividade enzimática da mieloperoxidase (MPO).

As NETs traduzem aumento da atividade neutrofílica e já foram associadas anteriormente ao aumento de trombose por ativar fatores da cascata de coagulação e plaquetas²². Foi demonstrado em um modelo experimental murino de trombose o aumento de NETs após estímulo com IgGs isoladas de pacientes com SAF, e que essas redes neutrofílicas eram particularmente resistentes à degradação²³. Esse mesmo modelo foi utilizado recentemente para comprovar o potencial trombogênico de IgGs isoladas de pacientes com COVID-19 que apresentavam altos títulos de anti-PS/PT. Os camundongos que foram tratados com esses anticorpos apresentaram maior extensão do trombo e das NETs circulantes, o que sugere um *link* causal entre esses fatores e o mecanismo trombogênico em pacientes com doença aguda por COVID-19. Esse estudo motivou a avaliação do uso de dipiridamol para tratamento da COVID-19, uma vez que já foi demonstrado seu potencial em reduzir a netose mediada por aPL, com conseguinte redução da trombose venosa em camundongos²⁴.

Esse estudo comprovou alguns achados já descritos em estudos anteriores por demonstrar o aumento da atividade neutrofílica (NETs) em pacientes com SAF, além de comprovar experimentalmente que aPL são capazes de induzir NETs em um modelo experimental, e que isso resulta em aumento da trombose *in vivo* nos camundongos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este compilado de informações obtidas da literatura tem por objetivo trazer ao leitor algumas evidências pró e contra a associação de SAF com as trombozes reportadas na síndrome COVID-19. Este não é um assunto fechado e devo ressaltar que, até o momento, a maioria dos pesquisadores da área tende a refutar a associação entre SAF e COVID-19. Em uma comunicação pessoal recente com Jason Knight, pesquisador da Universidade de Michigan, conhecido por estudar NETs, pude perceber a sua ansiedade de que outros estudos apontem a mesma direção que a recente publicação do grupo deles: a associação entre IgG de pacientes com COVID-19 e trombose no modelo murino.

É muito importante que os pacientes com trombose que testaram positivo para aPL e tiveram COVID-19 sejam retestados em um intervalo adequado para saber se os aPL foram positivos de forma transitória ou se a infecção pela COVID-19 possa ter sido um gatilho infeccioso para o diagnóstico de SAF. Em um número pequeno de pacientes, mas não desprezível, a COVID-19 pode ter sido o segundo gatilho (*hit*) para o início de SAF, principalmente em pacientes sabidamente aPL positivos antes da pandemia.

Cabe a nós, pesquisadores, mantermos esse questionamento ativo a fim de responder a várias questões que ainda estão em aberto.

FIGURA 1 IgG isoladas de pacientes com COVID aumentaram a liberação de NETs em neutrófilos controles, assim como aPL de pacientes com SAF.

NET = redes de neutrófilos; MPO = mieloperoxidase; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; **** p < 0,0001.

Referências

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>.
- Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2014;48(49):20-5. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.006>.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 18(4): 844-7. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
- Zhang Y, Cao W, Jiang W, Xiao M, Li Y, Tang N, et al. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti phospholipid antibody in critically ill COVID 19 patients. *Thromb Thrombolysis*. 2020;1-7. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02182-9>.
- Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2020;15(5):700-4. Epub 2020 Feb 28. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010>.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
- Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown QJ, Vander-Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):681-6. Epub 2020 May 27. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30243-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30243-5).
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>.
- Harzallah I, Deblquis A, Drenou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Aug;18(8):2064-2065. Epub 2020 May 11. <https://doi.org/10.1111/jth.14867>.
- Bowles L, Platon S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 16;383(3):288-290. Epub 2020 May 5. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2013656>.
- Pineton de Chambrun M, Frere C, Miyara M, Amoura Z, Martin-Toutain I, Mathian A et al. High frequency of antiphospholipid antibodies in critically ill COVID-19 patients: a link with hypercoagulability? *J Intern Med*. 2020;12:10.1111/joim.13126. Online ahead of print. PMID: 32529774. <https://doi.org/10.1111/joim.13126>.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1089-1098. Epub 2020 May 4. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
- Devreese KM, Verfaillie CJ, De Bisschop F, Delanghe JR. Interference of C-reactive protein with clotting times. *Clin Chem Lab Med*. 2015 Apr;53(5):e141-5. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0906>.
- Martinuzzo ME, Barrera LH, D'Adamo MA, Otaso JC, Gimenez MI, Oyhamburu J. Frequent False-positive results of lupus anticoagulant tests in plasmas of patients receiving the new oral anticoagulants and enoxaparin. *Int J Lab Hematol*. 2014 Apr;36(2):144-50. Epub 2013 Sep 6. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12138>.
- Borghi MO, Beltagy A, Garrafa E, Curreli D, Cecchini G, Bodio C, et al. Prevalence, specificity and clinical association of anti-phospholipid antibodies in COVID-19 patients: are the antibodies really guilty? *medRxiv*. 2020 Jun 19;2020.06.17.20134114. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.06.17.20134114>.
- Chighizola CB, Pregnolato F, Andreoli L, Bodio C, Cesana L, Comerio C, et al. Beyond thrombosis: Anti-β2GPI domain 1 antibodies identify late pregnancy morbidity in anti-phospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2018;90:76-83. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.02.002>.
- Durigutto P, Grossi C, Borghi MO, Macor P, Pregnolato F, Raschi E, et al. New insight into antiphospholipid syndrome: antibodies to β2glycoprotein I-domain 5 fail to induce thrombi in rats. *Haematologica*. 2019;104(4):819-26. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.198119>.
- Million M, Bardin N, Bessis S, Nouiak N, Douliery C, Edouard S, et al. Thrombosis and antiphospholipid antibody syndrome during acute Q fever: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(29):e7578. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007578>.
- Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Macias-Diaz S, Vazquez de Lara F, Etchegaray-Morales I, Galvez-Romero JL, et al. The role of infectious diseases in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015 Nov;14(11):1066-71. Epub 2015 Jul 22. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.07.009>.
- Bertin D, Brodovitch A, Beziane A, Hug Sylvia, Bouamri A, Mege JL, et al. Anti-cardiolipin IgG autoantibodies are an independent risk factor of COVID-19 severity. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jun 21;10.1002/art.41409. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1002/art.41409>.
- Zuo Y, Estes SK, Gandhi AA, Yalavarthi S, Ali RA, Shi H, et al. Prothrombotic antiphospholipid antibodies in COVID-19. *medRxiv*. 2020 17:2020.06.15.20131607. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.06.15.20131607>.
- Rao AN, Kazzaz NM, Knight JS. Do neutrophil extracellular traps contribute to the heightened risk of thrombosis in inflammatory diseases? *World J Cardiol*. 2015;7(12):829-42. <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i12.829>.
- Leffler J, Stojanovich L, Shoenfeld Y, Bogdanovic G, Hesselstrand R, Blom AM. Degradation of neutrophil extracellular traps is decreased in patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. Jan-Feb 2014;32(1):66-70. Epub 2013 Dec 2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24295292>.
- Kanthi Y, Knight JS, Zuo Y, Pinsky DJ. New (re)Purpose for an old drug: purinergic receptor blockade may extinguish the COVID-19 thrombo-inflammatory firestorm. *JCI Insight*. 2020;23;5(14):140971. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140971>.

Manejo clínico de pacientes com doenças reumáticas imunomediadas durante a pandemia da COVID-19

Marcelo de Medeiros Pinheiro¹, Gecilmara Salviato Pileggi²

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.3.27-35>

Resumo Nos últimos meses, o reumatologista tem assumido papel relevante durante a infecção pelo SARS-CoV-2, incluindo os mecanismos imunológicos e inflamatórios, bem como a abordagem de pacientes com doenças reumáticas imunomediadas (DRIM) e a relação com o grau de imunossupressão, peculiaridades de cada doença e a imunomodulação das formas moderadas a graves da COVID-19. Esta revisão faz uma compilação das principais estratégias de abordagem e manejo de pacientes com DRIM, com o objetivo de individualizar e dimensionar cada situação clínica para a mais adequada tomada de decisão do reumatologista.

Unitermos COVID-19. SARS-CoV-2. Doenças reumáticas imunomediadas. Manejo clínico. Imunossupressão.

Nos últimos meses, o reumatologista tem assumido papel relevante durante a infecção pelo SARS-CoV-2, sobretudo relacionado ao novo conhecimento dos mecanismos imunológicos e inflamatórios promovidos e/ou deflagrados pelo vírus, que faz interface e permeia a área de atuação deste especialista, desde os aspectos da abordagem de pacientes com doenças reumáticas imunomediadas (DRIM) e a relação com o grau de imunossupressão, peculiaridades de cada doença, além do conhecimento do manejo das medicações que possam atuar na imunomodulação da “tempestade de citocinas” e no estado pró-trombótico das formas moderadas a graves da COVID-19¹⁻¹¹ (Figura 1).

Além disso, é importante ressaltar que o cenário das doenças infecciosas faz parte do cotidiano do reumatologista, uma

vez que os agentes infecciosos podem estar relacionados com o desencadeamento ou agravamento da atividade da doença, funcionando como gatilhos (*trigger*), como CMV, parvovírus B19, chikungunya, dengue, HCV, entre outros, ou potenciais limitadores do uso de medicações imunossupressoras e imunomoduladoras, tais como HIV, tuberculose, HBV¹²⁻¹⁸.

Incertezas, dúvidas, expectativas, milhares de ligações telefônicas, mensagens por WhatsApp e e-mails, consultas canceladas, infusões postergadas e o impacto negativo do confinamento sobre a saúde mental dos nossos pacientes foram uma constante nas primeiras semanas da pandemia para todos os reumatologistas. E foi necessária uma força-tarefa de toda a comunidade científica, nacional e internacional, para desvendar as artimanhas e as diferentes facetas do novo inimigo.

1. Assistente-doutor, chefe do Setor de Espondiloartrites e preceptor do Setor de Doenças Osteometabólicas da Disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp); coordenador da Comissão de Espondiloartrites da Sociedade Brasileira de Reumatologia; presidente da Sociedade Paulista de Reumatologia, São Paulo-SP, Brasil.
2. TE em Reumatologia Pediátrica; professora da Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr. Paulo Prata (FACISB); Coordenadora da Unidade de Ensaios Clínicos Integrados do Hospital de Amor de Barretos; pesquisadora do Instituto de Ensino e Pesquisa (IEP) do Hospital de Amor de Barretos; coordenadora da Comissão

de Doenças Infecciosas e Endêmicas da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).

Correspondência: Dr. Marcelo M. Pinheiro, e-mail: mpinheiro@uol.com.br.

Como citar este artigo: Pinheiro MM, Pileggi GS. Manejo clínico de pacientes com doenças reumáticas imunomediadas durante a pandemia da COVID-19. Rev Paul Reumatol. 2020 jul-set;19(3):27-35.

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.3.27-35>.

Os autores não contaram com apoio financeiro.

Os autores declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

Partindo da premissa de que pacientes com DRIM, sobretudo sob imunossupressão, têm maior risco de infecção, uma vez que há comprometimento da resposta imune celular e/ou humoral dependendo dos agentes terapêuticos usados, bem como pela própria atividade de doença¹⁹, seria esperado maior probabilidade de transmissão e de gravidade da COVID-19 em nossos pacientes²⁰.

No entanto, ainda existem controvérsias se o risco de infecção pelo SARS-CoV-2 é realmente aumentado nesse grupo de pacientes²¹⁻³¹. Considerando o período de transmissão viral comunitária, os dados observacionais italianos mostraram incidência similar entre pacientes com DRIM e aqueles provenientes da população geral da Lombardia (0,63% vs. 0,61%, respectivamente)²³, e da região de Udine (Veneza) (prevalência de 3,8/1.000; IC95% 1,5-9,7/1.000 e 2/1.000; IC95% 1,9-2,1, $p = 0,3$)³². Em contrapartida, a coorte de Hubei evidenciou maior risco de quadros sintomáticos e confirmados (0,43% vs. 0,12%, respectivamente)³³, e os dados da Espanha mostraram maior chance de casos graves e necessidade de internação em pacientes com DRIM (31,6% vs. 28,1% em não reumáticos), mas sem relação com a imunossupressão³⁴.

De modo semelhante, a taxa de mortalidade também é heterogênea entre os estudos. A análise interina das primeiras 4 e 8 semanas do ReumaCoV-Brasil, registro nacional oficial da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), mostrou taxa de letalidade duas vezes maior do que a população geral brasileira (8-9% vs. 4-5%, respectivamente)³⁵, embora outros estudos demonstrem letalidade semelhante à população geral³⁶. Esses dados epidemiológicos foram importantes para se estabelecerem estratégias de como manejar os pacientes com DRIM em nossa prática clínica e a minimização do pânico que foi instalado no início da pandemia em março e abril de 2020.

Embora todo o conhecimento apreendido nestes últimos nove meses não estivesse disponível naquela época, havíamos percebido que os pacientes com DRIM não estavam listados en-

tre aqueles com maior gravidade nos bancos de dados da China, Europa e Estados Unidos. Contudo, a dúvida quanto a suspender as medicações ou postergar o início do tratamento foi um questionamento compartilhado por reumatologistas e pacientes em todo o mundo^{10,37}.

Concomitantemente, alguns pesquisadores descreviam a relevante elevação da IL-6 e de outras citocinas pró-inflamatórias, bem como o potencial benefício de usar medicações biológicas para bloquear a “tempestade de citocinas” em pacientes criticamente enfermos³⁸⁻⁴⁰.

Além disso, algumas séries de casos e estudos clínicos prospectivos abertos já começavam a demonstrar um potencial efeito benéfico das medicações, tradicionalmente usadas para controlar a disfunção imunológica das DRIM, incluindo GCs, inibidores do TNF, IL6, IL1 e IL17, que poderiam mitigar a progressão para as formas moderadas a graves da COVID-19^{30,34,41-47}. Em especial, gerando muitas controvérsias e publicações para enfatizar seu lugar no tratamento das DRIM⁴⁸, porém com poucas evidências quanto ao seu papel na prevenção e tratamento da Covid-19.

Sendo assim, todos esses aspectos foram importantes para fomentar a discussão e argumentos para as sociedades internacionais de reumatologia (*American College of Rheumatology* – ACR^{49,50} e *European Against Rheumatism* – EULAR)⁵¹, bem como a SBR (www.reumatologia.org.br) (Figura 2), estabelecerem manuais de conduta para orientar os reumatologistas na prática clínica.

De maneira geral, a orientação tem sido a manutenção do tratamento da DRIM em pacientes assintomáticos para infecção pelo SARS-CoV-2 e em uso habitual das medicações, uma vez que a concomitância de atividade de doença de base e infecção é um dos piores cenários em nossa especialidade. No entanto, a individualização de cada paciente deve ser feita com a ponderação sobre o grau da imunossupressão, atividade da doença, peculiaridade de cada DRIM (gravidade, refratariedade prévia e prognóstico) e os pontos de vulnerabilidade pessoal (Figura 3)⁵².

FIGURA 1 Principais aspectos envolvidos com o papel do reumatologista no contexto da COVID-19.

DRIM: doenças reumáticas imunomediadas; GC: glicocorticosteroides; MMCD: medicações modificadores do curso de doença.
Fonte das imagens: Shutterstock by Volonoff.

FIGURA 2 Manejo das doenças reumáticas imunomediadas diante da suspeita clínica de COVID-19.

* 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 poliangiíte; granulomatose eosinofílica com poliangiíte; arterite de células gigantes.

** TNFi: inibidores do TNF (infliximabe, adalimumabe, etanercepte, golimumabe, certolizumabe pegol); IL17 (secuquinumabe; ixequimabe); IL23i: inibidores da IL23 (ustequinimabe; risankizumabe; guselcumabe); abatacepte; tocilizumabe; rituximabe; belimumabe; inibidores da janus kinase (tafacitinibe, baricitinibe, upadacitinibe); GC: glicocorticoides; MTX: metotrexato; LEF: leflunomida; 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.

DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial; DCV: doenças cardiovasculares; DP: doenças pulmonares.

FIGURA 3 Pontos clínicos a serem considerados na avaliação individualizada de cada paciente para a tomada de decisão.

Mais recentemente, estudos observacionais têm demonstrado que a presença de idade mais avançada e algumas comorbidades, particularmente obesidade, síndrome metabólica e doença pulmonar e renal, parecem constituir um conjunto de fatores de risco para pior desfecho da COVID-19 do que a própria DRIM e imunossupressão^{23,34,53}.

Assim, todo esse contexto clínico e as características epidemiológicas locais e estruturais de cada cidade, incluindo velocidade e curva da pandemia, disponibilidade de leitos e profissionais habilitados para prestar atendimento aos pacientes graves e a possibilidade do colapso do sistema, devem ser ponderados na tomada de decisão.

Além das ponderações listadas nas Figuras 2 e 3, é importante ressaltar que as medidas universais de contenção da disseminação do vírus são fundamentais e devem ser ressaltadas para todos os pacientes com DRIM (Figura 4). A vacinação contra a influenza é outra recomendação vigente e confirmada em recente estudo brasileiro com mais de 5 mil pacientes com DRIM e em uso crônico de hidroxicloroquina^{54,55}. A vacinação contra pneumococo também pode ser feita naqueles susceptíveis. Vale ressaltar a importância das medidas de contenção da disseminação viral do SARS-CoV-2⁵⁶. Para minimização de risco, especialmente em pacientes com DRIM, também houve orientação da SBR (<https://www.reumatologia.org.br>).

Outros recursos recomendados incluem a telemedicina e a prescrição digital, com preferência por plataformas regulamentadas, bem como assistência à saúde mental e o estabelecimento do contato e comunicação mais próxima com o paciente (vídeos educativos, postagens em mídias sociais, telefônico, mensagens, e-mails).

Com relação aos centros de infusão de imunobiológicos, públicos e/ou privados, a SBR também estabeleceu orientações e diretrizes para os serviços de terapia assistida. Dessa forma, foram criadas normas e um fluxograma específico de contenção da transmissão viral, a fim de manter a prestação do atendimento aos pacientes com DRIM e evitar cancelamento dos procedimentos de administração de medicamentos por via subcutânea ou endovenosa.

Nessa estratégia, o treinamento da equipe de profissionais de saúde, incluindo a necessidade de EPI (equipamento de proteção individual), bem como a conscientização de pacientes e acompanhantes, são de suma importância. A troca de agentes endovenosos que possuam a possibilidade de uso subcutâneo, como tocilizumabe, abatacepte e golimumabe, pode ser uma estratégia para minimizar o deslocamento para a clínica de infusão (<https://www.reumatologia.org.br>).

Um outro ponto de bastante interesse é como lidar com as medicações rotineiramente usadas pelos pacientes durante a infecção ativa e sintomática pelo SARS-CoV-2. De maneira geral, recomenda-se a interrupção temporária dos inibidores de JAK e terapias imunobiológicas, assim como é feito em vigência de qualquer infecção aguda, independentemente da gravidade do caso. Hidroxicloroquina, sulfassalazina, metotrexato (≤ 20 mg/semana) e leflunomida podem ser continuadas. Tacrolimo, ciclosporina, micofenolato mofetil, azatioprina e ciclofosfamida devem ser descontinuados. A menor dose de GC é preconizada, a fim de não comprometer o clareamento viral e a liberação do

interferon pela resposta imune do hospedeiro. Em casos selecionados, como parte de decisão compartilhada, o uso de anti-IL-6 e de anti-IL1 podem ser continuados (Quadro 1).

O uso concomitante de denosumabe e ácido zoledrônico pode ser mantido, sem incremento do risco de infecção, mas pode ser postergado para evitar deslocamentos desnecessários a depender do juízo clínico (1 a 2 meses para o denosumabe e até 6 meses para o ácido zoledrônico, considerando riscos e benefícios).

A suspensão deve ser mantida até que seja possível um teste (RT-PCR) negativo ou após 2 semanas sem sintomas. Em casos de maior gravidade (terapia intensiva, ventilação mecânica), recomenda-se 4 semanas livres de sintomas, teste (RT-PCR) negativo, quando disponível, e resolução das alterações laboratoriais e tomográficas⁵⁷. A decisão pela reintrodução da medicação deve ser individualizada e compartilhada com o paciente e equipe interdisciplinar (pneumologista, cardiologista, reumatologista, infectologista, nefrologista, entre outros) e multidisciplinar.

A necessidade de surgimento de anticorpos específicos da classe IgG não é prerrogativa fundamental, uma vez que eles podem não surgir, de acordo com os estudos em indivíduos da população geral, embora as evidências sejam escassas e não robustas em pacientes com DRIM. No entanto, quanto presente, é de bom senso aguardar a IgM negativa^{58,59}.

Mais recentemente, o papel da imunidade da célula T protetora tem sido investigado e pontuado como crucial diante da resposta ao SARS-CoV-2, embora ainda não se saiba se ela é duradoura ou transitória. Esse mesmo questionamento ainda carece de evidências, uma vez que não é sabido se pacientes com DRIM teriam menor chance de positivar anticorpos do que a população geral e o quão protetora e duradoura é a imunidade humoral e celular nesse cenário^{6,60}.

De modo interessante, não tem sido observada piora da atividade de doença das DRIM em pacientes que tiveram a COVID-19 e se recuperaram²³, embora diversas manifestações imunomediadas tenham sido relatadas em pacientes sem doenças reumáticas prévias^{3,61}. No entanto, a fadiga tem sido reportada em ambos os cenários, independente da doença reumática⁶².

Para pacientes que irão iniciar o tratamento de alguma DRIM, as evidências são insuficientes, mas utilizam-se os mesmos argumentos de ponderação para pacientes em uso crônico das medicações. Em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), independente da gravidez, a HCQ deve ser iniciada em doses habituais (5 mg/kg/dia, máximo de 400 mg/dia). Em pacientes com doenças inflamatórias sistêmicas ou com ameaça a órgãos vitais (nefrite lúpica, doença pulmonar intersticial ou vasculites), as doses de imunossupressores não devem ser reduzidas por causa da possibilidade de COVID-19 ao longo do tempo, mas algumas estratégias podem ser consideradas em protocolos já estabelecidos, como plasmáfereze, imunoglobulina endovenosa, uso de HCQ ao invés do metotrexato⁶³.

Considerando individualmente os GCs, eles também podem ser iniciados, como em um tratamento padrão antes da pandemia. No entanto, doses diárias acima de 10 mg se associaram com pior desfecho da infecção pelo SARS-CoV-2 e esse panorama deve ser contemplado na individualização de cada caso^{30,64,65}.

FIGURA 4 Medidas específicas de contenção da disseminação viral do SARS-CoV-2 em pacientes com doenças reumáticas imunomediadas (DRIM).

Fonte das imagens: Shutterstock by Volonoff.

QUADRO 1 Manejo das medicações em pacientes com DRIM no contexto da pandemia da COVID-19.

MEDICAÇÃO	COVID-19 –	COVID-19 + (LEVE)	COVID-19 + (MODERADO/GRAVE)
HCO, SSZ	Manter	Manter	Manter
GC	Menor dose	Menor dose	Maior dose dependendo do contexto da gravidade
MTX ≤ 20 mg/semana, LEF	Manter	Decisão compartilhada	Suspender
Imunossupressores (MTX > 20 mg/ semana, AZA, MMF, TAC, CsA, CYC)	Manter	Suspender	Suspender
TNFi	Manter	Suspender	Suspender
IL-6i; IL-1i, JAKi	Manter	Decisão compartilhada	Decisão compartilhada/ suspender
IL-17i, IL23i, Abata	Manter	Suspender	Suspender
RTX	Decisão compartilhada	Suspender	Suspender

Legenda: HCO: hidroxicloroquina; SSZ: sulfassalazina; GC: glicocorticosteroides, MTX: metotrexato; LEF: leflunomia; AZA: azatioprina; MMF: micofenolato mofetila; CYC: ciclofosfamida; CsA: ciclosporina; TAC: tacrolimo; TNFi: inibidores TNF; IL-6i: inibidores da IL-6; IL-1i: inibidores da IL-1; JAKi: inibidores das JAKs; Abata: abatacepte; IL-23i: inibidores da IL-23; IL-17i: inibidores da IL-17; RTX: rituximabe.

Algumas peculiaridades sobre as DRIM e medicações precisam ser ponderadas individualmente, embora em algumas delas ainda não se tenha as respostas definitivas^{25,66-68}, como as listadas no **Quadro 2**.

Assim, a abordagem e o manejo de pacientes com DRIM necessita de um tratamento individualizado e dimensionado para cada situação clínica e a ponderação para os riscos de formas moderadas a graves da COVID-19, onde o reumatologista tem papel central na tomada de decisão. De modo geral, a incidência

da infecção pelo SARS-CoV-2 em pacientes com DRIM é semelhante à população geral e a atividade de doença não é agravada pela presença viral, mas a gravidade para formas moderadas a graves, necessidade de internação hospitalar e mortalidade parecem ser maiores. Os GCs podem ter efeito deletério sobre a pior evolução, assim como os fatores de risco tradicionais de maior gravidade (idade mais avançada, sexo masculino, comorbidades e obesidade) e os bloqueadores do TNF têm demonstrado efeito protetor para desfechos mais graves.

QUADRO 2 Questões práticas sobre situações cotidianas no manejo de pacientes com DRIM durante a pandemia.

- **Pacientes com LES têm maior risco?** Embora com taxas de desfechos desfavoráveis heterogêneas em séries de casos⁶⁹⁻⁷², o risco parece ser maior nesses pacientes, sobretudo naqueles que realizaram pulsoterapia recente com GC e/ ou CYC, incluindo maior taxa de mortalidade do que nos pacientes sem LES (taxa global de letalidade em torno de 9%, mas com prevalência de 25% em ambiente intra-hospitalar, sobretudo em pacientes com LES)⁶⁵. Além disso, recomenda-se uma abordagem diferenciada para esses pacientes, incluindo aspectos psicossociais e risco do desabastecimento da HCQ⁷³.
- **O uso de corticoide pode precipitar formas mais graves e com maior mortalidade?** Sim, doses diárias acima de 10 mg/dia estão associadas com maior chance de hospitalização^{30,73,74}. A pulsoterapia com GCs também pode estar associada com formas mais graves e sua indicação deve levar em consideração os riscos e benefícios no contexto da pandemia. Os dados das primeiras 8 semanas do ReumaCoV-Brasil, um registro multicêntrico caso-controle da SBR, mostraram maior risco de internação e ventilação mecânica naqueles com pulsoterapia recente com metilprednisolona e uso diário acima de 10 mg de prednisona⁶⁵. COVID-19 clinicamente confirmada também foi estatisticamente significativa em usuários de GCs acima de 10 mg/dia para o tratamento das DRIM e em uso de HCQ, de acordo com a análise da fase de inclusão do estudo Mario Pinotti II⁵⁴. Na COVID-19, os GCs, sobretudo com a dexametasona, têm indicações precisas e o momento da administração é crucial para minimizar o pior desfecho. O uso como prevenção não é indicado e está associado com toxicidade^{42,43}.
- **A pulsoterapia com ciclofosfamida pode ser feita?** Sim, desde que os benefícios superem os riscos, sobretudo naqueles pacientes com DRIM e atividade de doença que ameaça à vida ou esteja em progressão ou em refratariedade ao tratamento padrão. Uma atenção especial deve ser feita com relação ao nadir dos exames hematológicos, especialmente a linfopenia⁷⁵.
- **O uso crônico de hidroxicloroquina (HCQ) pode ter efeito protetor em pacientes com DRIM que a usam cronicamente?** Não, esse efeito não foi documentado até o momento. Recentemente, o estudo Mario Pinotti II, um estudo observacional brasileiro com 24 semanas de duração que incluiu mais de 5 mil pacientes com DRIM em uso crônico de HCQ e mais de 4 mil contactantes domiciliares, não mostrou redução do diagnóstico de COVID-19 clinicamente confirmado nas primeiras 12 semanas de inclusão^{48,54}.
- **Tocilizumabe por ser mantido em pacientes com DRIM na vigência da infecção?** Sim, pode ser mantido, mas a tomada de decisão deve ser individualizada e compartilhada com o paciente e a vigilância deve ser rigorosa nas primeiras 2 a 3 semanas. Importante ressaltar que o parâmetro clínico da febre e elevação laboratorial da PCR podem ser perdidos nesses casos e outros indicadores precisam ser avaliados, como tomografia de tórax, D-dímero e oximetria.
- **Rituximabe pode comprometer a formação de anticorpos protetores ou a memória imunológica?** Embora, teoricamente, essa possibilidade exista, não existem estudos sobre esse ponto. E, a infusão deve ser postergada ou evitada? Em pacientes em uso habitual e sem reações infusionais prévias, a infusão pode ser mantida e pode ser feita em tempo menor (120 minutos), a fim de minimizar o tempo presencial no estabelecimento. Para pacientes que irão iniciar a medicação, a decisão compartilhada e individualizada, de acordo com o cenário de cada caso⁷⁶⁻⁸¹.
- **Posso aumentar o intervalo de aplicação dos imunobiológicos, como inibidores do TNF (infliximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe pegol), IL-17 (secuquinumabe, ixekizumabe), IL-23 (ustekinumabe, risankizumabe, guselkumabe) e da coestimulação (abatacepte)?** Sim, essa estratégia pode ser feita, desde que os preceitos e ponderações acima listados sejam cumpridos, incluindo doença em remissão e baixo risco de reativação, e a decisão compartilhada com o paciente. No entanto, vale a pena ressaltar que a terapia anti-TNF tem sido significativamente associada com menor taxa de internação pela COVID-19^{30,31,65,82}.
- **Os inibidores das JAKs (tofacitinibe, baricitinibe e upadacitinibe) podem ter maior potencial de prejudicar a resposta e liberação do interferon e risco de eventos trombogênicos em pacientes que os usam cronicamente e desenvolvem COVID-19 ao longo do tempo?** Embora esses argumentos sejam válidos do ponto de vista teórico e do mecanismo de ação dessas medicações^{83,84}, não existem evidências que eles possam prejudicar ou piorar os desfechos em pacientes com DRIM. Além disso, alguns estudos abertos têm mostrado algum papel em reduzir o risco de maior gravidade em indivíduos da população geral⁸⁵⁻⁸⁷.
- **Em pacientes com eventos tromboembólicos prévios ou com maior risco, como aqueles com diagnóstico de síndrome antifosfolípide, nefrite lúpica ou com hipertensão arterial pulmonar, existe maior chance de tromboembolismo pela COVID-19?** Embora não existam dados robustos publicados sobre esse perfil de pacientes, o risco não parece ser maior na prática clínica e, talvez, eles possam ter algum potencial benefício do uso crônico da anticoagulação prolongada. No entanto, mais estudos randomizados são necessários para se estabelecer uma relação de causa-efeito.

Referências

1. Ferro F, Elefante E, Puxeddu I, Baldini C, Bartoloni E, Barate C, et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. First update. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(3):373-82.
2. Figueroa-Parra G, Aguirre-Garcia GM, Gamboa-Alonso CM, Camacho-Ortiz A, Galarza-Delgado DA. Are my patients with rheumatic diseases at higher risk of COVID-19? *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):839-40. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217322>.
3. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-32. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>.
4. Zheng KI, Feng G, Liu WY, Targher G, Byrne CD, Zheng MH. Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease? *J Med Virol*. 2020 Jul 22;1002/jmv.26294. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1002/jmv.26294>.
5. Yang W, Sirajuddin A, Zhang X, Liu G, Teng Z, Zhao S, et al. The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Eur Radiol*. 2020;30(9):4874-82. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06827-4>.
6. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020;52(6):910-41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>.
7. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>.
8. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e437-e45. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1).
9. McInnes IB. COVID-19 and rheumatology: first steps towards a different future? *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):551-2. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217494>.
10. Cron RQ, Chatham WW. The Question of Whether to Remain on Therapy for Chronic Rheumatic Diseases in the Setting of the Covid-19 Pandemic. *J Rheumatol*. 2020 Apr 25;jrheum.200492. Online ahead of print. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200492>.
11. Cron RQ, Chatham WW. The Rheumatologist's Role in COVID-19. *J Rheumatol*. 2020;47(5):639-42. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200334>.
12. Shmigel A, Skemp-Dymond G, Langsetmo L, Schousboe JT, Ensrud K, Foley R. Population-Wide Associations between Common Viral Pathogens and Self-Reported Arthritis: NHANES 2009-2012. *Int J Rheumatol*. 2018;2018:7684942. <https://doi.org/10.1155/2018/7684942>.
13. Brito-Zeron P, Bosch X, Perez-de-Lis M, Perez-Alvarez R, Fraile G, Gheita H, et al. Infection is the major trigger of hemophagocytic syndrome in adult patients treated with biological therapies. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4):391-9. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.07.004>.
14. Becker J, Winthrop KL. Update on rheumatic manifestations of infectious diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(1):72-7. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328333b9f5>.
15. Miltiniene D, Dereseviciene G, Nakceriene B, Davidaviciene VE, Danila E, Butrimiene I, et al. Incidence of Tuberculosis in Inflammatory Rheumatic Diseases: Results from a Lithuanian Retrospective Cohort Study. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(8). <https://doi.org/10.3390/medicina56080392>.
16. Thomas K, Vassilopoulos D. Infections in Patients with Rheumatoid Arthritis in the Era of Targeted Synthetic Therapies. *Mediterr J Rheumatol*. 2020;31(Suppl 1):129-36. <https://doi.org/10.31138/mjr.31.1.129>.
17. Priora M, Realmuto C, Parisi S, Ditto MC, Borrelli R, Peroni CL, et al. Rheumatologic manifestations of hepatitis C in the era of direct-acting antiviral agents. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2020;66(3):280-9. <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.20.02680-X>.
18. Chiu YM, Chen DY. Infection risk in patients undergoing treatment for inflammatory arthritis: non-biologics versus biologics. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(2):207-28. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1705785>.
19. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):229. <https://doi.org/10.1186/ar2669>.
20. D'Antiga L. Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic. *Liver Transpl*. 2020;26(6):832-4. <https://doi.org/10.1002/lt.25756>.
21. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):667-8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217424>.
22. Monti S, Montecucco C. Clinical course and outcome of COVID-19 in patients with rheumatic diseases: are all biological disease-modifying antirheumatic drugs alike? Response to: 'Increased risk for severe COVID-19 in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with rituximab' by Schulze-Koops et al. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun 26;annrheumdis-2020-218148. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218148>.
23. Favalli EG, Agape E, Caporali R. Incidence and Clinical Course of COVID-19 in Patients with Connective Tissue Diseases: A Descriptive Observational Analysis. *J Rheumatol*. 2020;47(8):1296. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200507>.
24. Favalli EG, Ingegnoli F, Cimaz R, Caporali R. What is the true incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases? *Ann Rheum Dis*. 2020 Apr 22;annrheumdis-2020-217615. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217615>.
25. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev*. 2020;19(5):102523. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523>.
26. Haberman R, Axelrad J, Chen A, Castillo R, Yan D, Izmirly P, et al. Covid-19 in Immune-Mediated Inflammatory Diseases - Case Series from New York. *N Engl J Med*. 2020;383(1):85-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009567>.
27. Haberman RH, Castillo R, Chen A, Yan D, Ramirez D, Sekar V, et al. COVID-19 in Patients with Inflammatory Arthritis: A Prospective Study on the Effects of Comorbidities and DMARDs on Clinical Outcomes. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jul 28. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1002/art.41456>.
28. Montero F, Martinez-Barrio J, Serrano-Benavente B, Gonzalez T, Rivera J, Molina Collada J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in autoimmune and inflammatory conditions: clinical characteristics of poor outcomes. *Rheumatol Int*. 2020;40(10):1593-8. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04676-4>.
29. Gianfrancesco M, Yazdany J, Robinson PC. Epidemiology and outcomes of novel coronavirus 2019 in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(5):434-40. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000725>.
30. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):859-66. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217871>.
31. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Yazdany J, Machado PM, Robinson PC. COVID-19 Global Rheumatology Alliance Registry, anti-IL-6 therapy, shared decision-making and patient outcomes. Response to: 'Correspondence on 'Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry' by Gianfrancesco et al. Compassionate use of tocilizumab in severe COVID-19 with hyperinflammation prior to advent of clinical trials - a real-world district general hospital experience' by Khan et al, 'Comment on 'Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 global rheumatology alliance physician-reported registry' by Gianfrancesco M et al' by Andreica et al and 'COVID-19 outcomes in patients with autoimmune diseases treated with immunomodulatory drugs' by Ansarin et al. *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug 12;annrheumdis-2020-218713. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218713>.
32. Quartuccio L, Valent F, Pasut E, Tascini C, De Vita S. Prevalence of COVID-19 among patients with chronic inflammatory rheumatic diseases treated with biologic agents or small molecules: A population-based study in the first two months of COVID-19 outbreak in Italy. *Joint Bone Spine*. 2020 Oct;87(5):439-443. Epub 2020 May 20. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.05.003>.
33. Zhong J, Shen G, Yang H, Huang A, Chen X, Dong L, et al. COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China: a multicentre retrospective observational study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(9):e557-e64. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30227-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30227-7).

34. Pablos JL, Galindo M, Carmona L, Lledo A, Retuerto M, Blanco R, et al. Clinical outcomes of hospitalised patients with COVID-19 and chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases: a multicentric matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2020 Aug 12;annrheumdis-2020-218296. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218296>.
35. Marques C, Pinheiro MM, Reis Neto ET, Dantas AT, Ribeiro FM, Melo AKG. COVID-19 in patients with rheumatic diseases: what is the real mortality risk? *Ann Rheum Dis.* 2020 Jul 13;annrheumdis-2020-218388. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218388>.
36. D'Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R, Hsu T, Fu X, Gravallese EM, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US 'hot spot'. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1156-62. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217888>.
37. Sharmeen S, Elghawry A, Zarlashat F, Yao Q. COVID-19 in rheumatic disease patients on immunosuppressive agents. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(4):680-6. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.05.010>.
38. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, 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;214:108393. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>.
39. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020;368(6490):473-4. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>.
40. Henderson LA, Canna SW, Schuler GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(7):1059-63. <https://doi.org/10.1002/art.41285>.
41. Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5):971-8. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.054>.
42. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Oct 6;324(13):1307-1316. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>.
43. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020 May 19;ciaa601. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa601>.
44. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102568. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102568>.
45. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol.* 2020;92(7):814-8. <https://doi.org/10.1002/jmv.25801>.
46. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouvesshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(7):e393-e400. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30164-8).
47. Roschewski M, Lionakis MS, Sharman JP, Roswarski J, Goy A, Monticelli MA, et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. *Sci Immunol.* 2020;5(48). <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd0110>.
48. Dos Reis Neto ET, Kakehasi AM, de Medeiros Pinheiro M, Ferreira GA, Marques CDL, da Mota LMH, et al. Revisiting hydroxychloroquine and chloroquine for patients with chronic immunity-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Adv Rheumatol.* 2020;60(1):32. <https://doi.org/10.1186/s42358-020-00134-8>.
49. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bermas BL, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 2. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Jul 30. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1002/art.41437>.
50. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bermas BL, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 1. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Apr 29. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1002/art.41301>.
51. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685-99. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
52. Ceribelli A, Motta F, De Santis M, Ansari AA, Ridgway WM, Gershwin ME, et al. Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy. *J Autoimmun.* 2020;109:102442. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102442>.
53. Salvarani C, Bajocchi G, Mancuso P, Galli E, Muratore F, Boiardi L, et al. Susceptibility and severity of COVID-19 in patients treated with bDMARDs and tsDMARDs: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(7):986-8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217903>.
54. Pileggi Gea. Chronic use of hydroxychloroquine did not protect against COVID-19 in a large cohort of patients with rheumatic diseases in Brazil. *Arthritis & Rheumatology*, submitted. 2020.
55. Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, Imada EL, Colantuoni E, Parmigiani G, et al. Influenza Vaccination and COVID19 Mortality in the USA. Preprint. medRxiv. 2020;2020.06.24.20129817. Published 2020 Jun 26. <https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20129817>.
56. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schunemann HJ, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2020;395(10242):1973-87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9).
57. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1177-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>.
58. Calabrese C, Lehman B. COVID-19: a primer for the rheumatologist: management of patients and care settings. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(5):429-33. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000732>.
59. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ.* 2020;370:m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>.
60. Cañete PF, Vinuesa CG. COVID-19 makes B cells forget, but T cells remember. *Cell.* 2020 Oct 1;183(1):13-15. Epub 2020 Sep 4. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.013>.
61. Yokogawa N, Minematsu N, Katano H, Suzuki T. Case of acute arthritis following SARS-CoV-2 infection. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun 26;annrheumdis-2020-218281. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218281>.
62. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020 Aug 11;324(6):603-5. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
63. Gapud EJ, Kronbichler A, Gauckler P, Geetha D. Immunotherapy for ANCA-associated vasculitis during the COVID-19 pandemic. *Eur J Rheumatol.* 2020 Aug;7(Suppl 2):S121-S128. Epub 2020 Jul 21. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2020.2067>.
64. Liu Y, Chang C, Lu Q. Management strategies for patients with autoimmune diseases during the COVID-19 pandemic: A perspective from China. *Eur J Rheumatol.* 2020 Aug;7(Suppl 2):S94-S96. Epub 2020 Apr 10. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2020.2056>.
65. Marques CDL, Kakehasi AM, Gomides APM, Martins DBG, Paiva ES, Reis-Neto ET, et al. ReumaCoV Brasil Registry: Brazilian Study of Patients with Immuno-mediated Chronic Inflammatory Diseases Infected by SARS-CoV-2. Preprint. <https://doi.org/10.21203/rs.3.pex-1104/v1>.
66. Richez C, Lazaro E, Lemoine M, Truchetet ME, Schaefferbeke T. Implications of COVID-19 for the management of patients with inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine.* 2020;87(3):187-9. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.03.010>.
67. Coletto LA, Favalli EG, Caporali R. Psoriasis and psoriatic arthritis: How to manage immunosuppressants in COVID-19 days. *Dermatol Ther.* 2020:e13415. <https://doi.org/10.1111/dth.13415>.
68. Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin Rheumatol.* 2020;39(7):2055-62. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05073-9>.
69. Mathian A, Mahevas M, Rohmer J, Roumier M, Cohen-Aubart F, Amador-Borreiro B, et al. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):837-9. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217875>.

70. König MF, Gianfrancesco M, Yazdany J, Robinson PC. Patients with systemic lupus erythematosus using hydroxychloroquine or chloroquine develop severe COVID-19 at similar frequency as patients not on antimalarials: need to explore antithrombotic benefits for COVID-19 coagulopathy. Response to: 'Clinical course of COVID-19 in patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine' by Carbillon et al. *Ann Rheum Dis.* 2020 May 31;annrheumdis-2020-217990. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217990>.
71. König MF, Kim AH, Scheetz MH, Graef ER, Liew JW, Simard J, et al. Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020 Oct;79(10):1386-1388. Epub 2020 May 7. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217690>.
72. Gartshteyn Y, Askanase AD, Schmidt NM, Bernstein EJ, Khalili L, Drolet R, et al. COVID-19 and systemic lupus erythematosus: a case series. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(8):e452-e4. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30161-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30161-2).
73. Sawalha AH, Manzi S. Coronavirus Disease-2019: Implication for the care and management of patients with systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol.* 2020 Aug;7(Suppl 2):S117-S120. Epub 2020 Apr 8. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2020.20055>.
74. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Yazdany J, Machado PM, Robinson PC. Response to: 'Glucocorticoid-induced relapse of COVID-19 in a patient with sarcoidosis' by Gyorfi et al. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun 30; annrheumdis-2020-218328. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218328>.
75. Winthrop KL, Mariette X. To immunosuppress: whom, when and how? That is the question with COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1129-31. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218694>.
76. Schulze-Koops H, Krueger K, Vallbracht I, Hasseli R, Skapenko A. Increased risk for severe COVID-19 in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun 26;annrheumdis-2020-218075. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218075>.
77. Fallet B, Kyburz D, Walker UA. Mild course of COVID-19 and spontaneous virus clearance in a patient with depleted peripheral blood B cells due to rituximab treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2020 May 26;10.1002/art.41380. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1002/art.41380>.
78. Monti S, Montecucco C. Diagnostic and therapeutic challenges for patients with ANCA-associated vasculitides at the time of COVID-19. Response to: 'Rituximab for granulomatosis with polyangiitis in the pandemic of COVID-19: lessons from a case with severe pneumonia' by Guilpain et al. *Ann Rheum Dis.* 2020 Apr 30;annrheumdis-2020-217555. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217555>.
79. Guilpain P, Le Bihan C, Foulongne V, Taourel P, Pansu N, Maria ATJ, et al. Rituximab for granulomatosis with polyangiitis in the pandemic of covid-19: lessons from a case with severe pneumonia. *Ann Rheum Dis.* 2020 Apr 20;annrheumdis-2020-217549. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217549>.
80. Avouac J, Airo P, Carlier N, Matucci-Cerinic M, Allanore Y. Severe COVID-19-associated pneumonia in 3 patients with systemic sclerosis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun 5;annrheumdis-2020-217864. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217864>.
81. Matucci-Cerinic M, Bruni C, Allanore Y, Clementi M, Dagna L, Damjanov NS, et al. Systemic sclerosis and the COVID-19 pandemic: World Scleroderma Foundation preliminary advice for patient management. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):724-6.
82. Veenstra J, Buechler CR, Robinson G, Chapman S, Adelman M, Tisack A, et al. Antecedent Immunosuppressive Therapy for Immune-Mediated Inflammatory Diseases in the Setting of a COVID-19 Outbreak. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Jul 28;S0190-9622(20)32290-8. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.07.089>.
83. Richardson PJ, Corbellino M, Stebbing J. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? - Authors' reply. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(9):1013-4. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30270-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30270-X).
84. Luo W, Li YX, Jiang LJ, Chen Q, Wang T, Ye DW. Targeting JAK-STAT Signaling to Control Cytokine Release Syndrome in COVID-19. *Trends Pharmacol Sci.* 2020;41(8):531-43. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.06.007>.
85. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):137-46 e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.019>.
86. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Matarrese D, Natale MED, Lotti P, et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *J Infect.* 2020 Oct;81(4):647-679. Epub 2020 Jun 24. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.052>.
87. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect.* 2020;81(2):318-56. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.017>.

COVID-19 e suas correlações com as doenças reumáticas em crianças

Daniela Gerent Petry Piotto¹, Paulo Roberto Stocco Romanelli²

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.3.36-42>

Resumo A pandemia COVID-19 tem implicações mundiais importantes, principalmente em pacientes acima dos 60 anos de idade e com comorbidades, dentre estas as doenças autoimunes, como as doenças reumáticas, dentre aquelas que supostamente teriam maior probabilidade tanto de adoecimento quanto de desenvolvimento das formas graves dessa virose, particularmente nos pacientes submetidos a uma variedade de terapias imunossupressoras. Notou-se que crianças e adolescentes são um grupo que pouco adoecem ou desenvolvem as formas graves da COVID-19. Vários motivos foram imputados para tentar explicar este menor comprometimento clínico nesta faixa etária. Além do mais, a grande maioria destes jovens, quando infectados pelo SARS-CoV-2, apresentam sintomas frustrados ou de pouca intensidade. Quando pequena parte deste grupo etário desenvolve as formas moderadas, fazem-no como uma síndrome gripal; já os mais graves, como a síndrome respiratória aguda grave. Uma pequena parcela das crianças mais velhas desenvolve uma grande liberação de citocinas, culminando numa síndrome inflamatória multissistêmica, muito semelhante clinicamente à síndrome de Kawasaki, embora esta última tenha preferência por crianças em idade bem mais precoce. Alguns medicamentos utilizados no tratamento das doenças da reumatologia pediátrica estão sendo usados nas formas graves da COVID-19, pelo potencial benefício de interferir drasticamente na resposta inflamatória. Muitas semelhanças foram encontradas entre as prováveis patogenias, características clinicolaboratoriais e tratamentos entre as doenças reumáticas e a COVID-19, sobretudo nas formas graves desta última, o que faz com que os reumatologistas pediátricos estejam bem atualizados e capacitados também para os cuidados dos jovens pacientes com todas as formas da COVID-19.

Unitermos COVID-19. Crianças e adolescentes. Doenças reumáticas na infância. Kawasaki. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica.

INTRODUÇÃO

Desde o início da epidemia causada pelo novo coronavírus SARS-Cov-2 (“Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2”) no final de 2019 na China, até a decretação de pandemia

pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em março de 2020, então designada como COVID-19, teve como característica, em todas as partes do mundo, o baixo acometimento clínico da faixa etária pediátrica quando comparada aos adultos, sobretudo aqueles acima dos 60 anos de idade. Dados de vários países mos-

1. Médica reumatologista pediátrica. Professora afiliada/visitante do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Doutorado em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria pela Unifesp. Membro do Departamento Científico de Reumatologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo e de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Paulista de Reumatologia, São Paulo-SP, Brasil.
2. Médico reumatologista e reumatologista pediátrico. Membro do Conselho Científico da Sociedade Paulista de Reumatologia, Departamentos Científicos de Reumatologia da Sociedade Brasileira de Pediatria, da Sociedade de Pediatria de São Paulo e de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Paulista de Reumatologia.

Reumatologista do Núcleo Avançado de Reumatologia (NARE) do Hospital Sírio-Libanês, São Paulo-SP, Brasil.

Correspondência: Dra. Daniela Piotto, e-mail: danielapetry@gmail.com.

Como citar este artigo: Piotto DGP, Romanelli PRS. COVID-19 e suas correlações com as doenças reumáticas em crianças. Rev Paul Reumatol. 2020 jul-set;19(3):36-42. DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.3.36-42>.

Os autores não contaram com apoio financeiro.

Os autores declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

tram que menos de 2% dos casos sintomáticos ocorreram em crianças e adolescentes, sendo a maioria com um curso clínico mais leve da doença, com baixas taxas de hospitalização (0,6-20%) e mortalidade (0-4%)¹⁻⁵. As crianças com comorbidades prévias apresentaram maior gravidade^{5,6}.

Os motivos inferidos pelos quais as crianças adoecem menos que os adultos, embora apresentem sintomas clínicos semelhantes, mas geralmente em menor grau de intensidade, podem ser explicados por algumas hipóteses, dentre elas:

- Presença em menor grau dos receptores da enzima convertora de angiotensina 2 (ACE2), além de ainda serem imaturos, nas células tipo 1 e 2 do epitélio respiratório das crianças, necessário como porta de entrada no organismo hospedeiro para a posterior replicação viral. Há uma maior predominância desses receptores no sexo masculino⁷.
- Diferenças nas respostas imunes das crianças que reagiriam ao vírus com mais vigor através de uma imunidade inata e com resposta mais eficiente das células T, que impediria a replicação do vírus nas células, diferentemente dos adultos, onde a imunidade adquirida mais exacerbada levaria a uma “tempestade de citocinas”, consequentemente com maiores danos teciduais⁸⁻⁹.
- Maior integridade do endotélio dos vasos sanguíneos arteriais nas crianças em relação aos adultos, evitando assim a formação de coágulos a partir da agressão viral¹⁰.
- Possível imunidade cruzada a infecções por outras cepas de coronavírus, que causam resfriados comuns, podendo-lhes conferir alguma memória imunológica ao SARS-CoV-2¹¹.
- Possível efeito protetor inespecífico da vacina BCG na COVID-19. Sabe-se que a vacina BCG induz mudanças epigenéticas em monócitos humanos que codificam citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 6 (IL-6) e TNF- α (fator de necrose tumoral)¹². Isso causa uma maior atividade na resposta imune inata após uma reinfecção, o que poderia contribuir para a eliminação efetiva do vírus no caso da COVID-19. A taxa de mortalidade foi significativamente menor em países com programas de vacinação BCG¹³.

EPIDEMIOLOGIA

As crianças em geral são expostas a partir do contato doméstico com caso índice familiar, embora possa haver também contatos externos, como nas escolas e demais locais¹⁴. Atualmente, até que ponto as crianças contribuem para a transmissão não é totalmente compreendido. Crianças também podem transmitir o vírus em menor proporção que os adultos e sua transmissibilidade aumenta quanto maior for a idade da criança¹⁵.

Ao que tudo indica, a necessidade de hospitalização de crianças e adolescentes pela gravidade do quadro clínico da COVID-19 parece bem menor do que nos adultos. Segundo o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) americano, a taxa de hospitalização encontra-se em torno de 2,5-4,1%, e as que necessitam de internação em UTI situam-se em menos de 1%². Tais situações ocorrem principalmente nas crianças e adolescentes que possuem comorbidades associadas, como, por exemplo, imunossupressão, doenças respiratórias crônicas, doenças cardiovasculares, malformações congênitas complexas, síndrome

de Down, diabetes *mellitus* tipo 1 e anemia falciforme^{16,17}. Estes dados foram comprovadamente semelhantes em populações estudadas nos EUA, China e Itália^{2-5,18,19}.

Tal característica parece variar, conforme diversos estudos, de 1-6% dos casos confirmados laboratorialmente acometendo crianças até 18 anos de idade^{4,20}. Num estudo multicêntrico europeu foi encontrada a seguinte distribuição por faixa etária: 7% em menores de 1 mês; 22% entre 1 mês e 1 ano; 10% entre 1-2 anos; 11% entre 2-5 anos; 16% entre 5-10 anos; 34% entre 10-18 anos²¹.

Para a população brasileira, o indicador oficial utilizado para investigar casos hospitalizados e óbitos (independente de hospitalização) por síndrome respiratória aguda grave (SRAG), que contempla os casos de infecção pelo SARS-CoV2, é o Sistema de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP Gripe)²².

Segundo o boletim epidemiológico emitido oficialmente, até a semana epidemiológica 29 (de 12 a 18/07/2020), foram notificados 33.866 casos hospitalizados por SRAG na faixa de idade de 0-18 anos²². Destes, 4.670 casos (13,7%) foram confirmados por COVID-19, dos quais 2.393 (52%) ocorreram em crianças de até cinco anos de idade. Em relação à mortalidade, do total, ocorreram 1.747 óbitos correspondendo a 1,5% dos óbitos por SRAG no País, dos quais 31% confirmados por COVID-19, 57% do tipo não especificado e 6,4% permaneciam em investigação etiológica. Apesar de não haver dados disponíveis quanto às características clinicoepidemiológicas destes óbitos, a faixa etária de até 1 ano de idade foi responsável pelo maior número de casos e óbitos confirmados por COVID-19 por número de anos, até a data de sua publicação²². Esta situação encontra-se em concordância com as observações realizadas por Dong *et al.* na China, que verificaram maior probabilidade de quadros de maior gravidade em lactentes e pré-escolares¹.

No Estado de São Paulo, segundo dados ainda não publicados e obtidos através de comunicação pessoal com o Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” (CVE/SES-SP), até a data de 06/08/2020 foram registrados 35.414 casos de COVID-19 em menores de 20 anos de idade, representando 6% do total de casos confirmados, dos quais 96% contemplam sintomas de síndrome gripal, ou seja, casos leves ou moderados, com a seguinte distribuição etária:

- Menores de 1 ano: 2.475 casos (7,0%).
- De 1 a 4 anos: 4.835 casos (13,6%).
- De 5 a 9 anos: 5.294 casos (15,0%).
- De 10 a 19 anos: 22.810 casos (64,4%).

Já com relação ao número de mortes nesta mesma população, abaixo de 20 anos de idade e no mesmo período, verificou-se um total de 87 óbitos (0,25% do total dos casos), dos quais 67% ocorreram na presença de comorbidades.

ACHADOS CLÍNICOS

Por não dispormos de estatísticas oficiais em nosso meio que disponibilizem os principais achados clínicos para a faixa etária pediátrica, utilizamos os encontrados pelo CDC americano²⁰, que os dividem em:

- Sintomas de 0-9 anos:
 - Febre, tosse e respiração rápida – 63%; (febre – 46%; tosse – 37%);
 - Cefaleia – 15%;
 - Diarreia – 14%;
 - Rinorreia – 13%;
 - Náusea e vômito – 10%;
 - Mialgia – 10%;
 - Respiração rápida – 7%;
 - Dor abdominal – 7%;
 - Perda do olfato ou do paladar – 1%.
- Sintomas de 10-19 anos:
 - Tosse – 41%;
 - Cefaleia – 42%;
 - Febre – 35%;
 - Mialgia – 30%;
 - Respiração rápida – 16%;
 - Diarreia – 14%;
 - Náusea e vômito – 10%;
 - Perda do olfato ou do paladar – 10%;
 - Rinorreia – 8%;
 - Dor abdominal – 8%.

Segundo as definições do Ministério da Saúde, os casos suspeitos de COVID-19 devem preencher os seguintes critérios²³:

- **Síndrome gripal (SG):** indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas: febre (mesmo que referida), calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou distúrbios gustativos. Observações: em crianças, além dos itens anteriores, considera-se também obstrução nasal, na ausência de outro diagnóstico específico. Na suspeita de COVID-19, a febre pode estar ausente e sintomas gastrointestinais (diarreia) podem estar presentes.
- **Síndrome respiratória aguda grave (SRAG):** indivíduo com SG que apresente: dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada dos lábios ou rosto. Observações: em crianças, além dos itens anteriores, observar os batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência.

Desde abril de 2020 há relatos crescentes na Europa, América do Norte, Ásia e América Latina descrevendo crianças e adolescentes com doenças inflamatórias multissistêmicas associadas à COVID-19²⁴⁻²⁸. Inicialmente foram confundidas com a síndrome de Kawasaki (SK) em suas formas completa e incompleta, mas na verdade possuem características clínicas por vezes indistinguíveis desta. Há um espectro clinicolaboratorial por vezes semelhante à SK, embora outras vezes se assemelhe à síndrome do choque tóxico, síndrome hematófagocítica linfoproliferativa, síndrome de ativação macrofágica (SAM), tendo sido denominada síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica (SIM-P)²⁹.

A SIM-P geralmente ocorre em crianças mais velhas, escolares e adolescentes, previamente saudáveis, com marcadores de

atividade inflamatória mais exuberantes e importantes elevações dos indicadores de lesão cardíaca. A doença acontece de 2 a 4 semanas após a infecção aguda por COVID-19 ou contato confirmado, é multissistêmica envolvendo pelo menos dois órgãos e sistemas, tais como: dermatológico, gastrointestinal, cardíaco, renal, respiratório, hematológico ou neurológico^{27,28}. Disfunção ventricular e choque cardiogênico são frequentes na SIM-P, podendo ocorrer em mais de 50% dos pacientes²⁶. Algumas dessas crianças podem apresentar alguma doença crônica preexistente, como neoplasias, doenças autoimunes, imunodeficiências primárias ou uso de medicamentos imunossupressores²⁷⁻²⁹.

Os achados laboratoriais incluem linfopenia, aumento de provas de atividade inflamatória (proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação, procalcitonina, ferritina), dos indicadores sorológicos de coagulopatia (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado, D-dímero) e das provas de função miocárdica [troponina, N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP)]²⁴⁻²⁹. Existem outras características laboratoriais importantes que diferenciam as fases agudas e críticas da SK, da SIM-P e da forma grave da COVID-19. Na primeira há grande liberação de IL-1, IL-2 e IL-6, enquanto nas outras duas são liberadas IL-10 e TNF-alfa. Já entre as duas últimas condições citadas, além do já mencionado, que a SIM-P acomete pacientes previamente hígidos e a forma grave da COVID-19, pacientes com comorbidades pré-existent, salienta-se que as quantidades circulantes de IL-10 e TNF-alfa são três ou mais vezes maiores na SIM-P do que na forma grave da COVID-19. Além disso, a baixa carga viral e a presença de equinócitos circulantes nos pacientes com SIM-P são putativos de que esta condição clínica possa ser de etiologia pós-virótica, ou seja, ocorra não diretamente pela agressão do SARS-CoV-2, diferentemente da forma grave da COVID-19 que cursa com alta carga viral³⁰.

O diagnóstico da SIM-P é estabelecido pelos critérios propostos pelo Ministério da Saúde, conforme o [Quadro 1](#), com base na definição de caso da OPAS/OMS (WHO/2019nCoV/MIS Children CRF/2020.2), validado pela Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Reumatologia, Sociedade Brasileira de Cardiologia e Instituto Evandro Chagas^{31,32}. Desde agosto de 2020 tornou-se notificação nacional obrigatória ao Ministério da Saúde³².

O manejo destes casos deve ser individualizado, de acordo com a apresentação clínica dos órgãos envolvidos, e deve ser conduzido por uma equipe pediátrica multiprofissional, fundamental para o melhor prognóstico destes pacientes. O objetivo do tratamento é diminuir o estado inflamatório multissistêmico, reduzir as sequelas cardíacas e a mortalidade associada a estes casos²⁸.

O tratamento pode ser feito segundo os protocolos padrão para SK, associados à presença de choque e necessidade de suporte em UTI pediátrica, com drogas vasoativas, imunomoduladores e anticoagulantes. A prescrição de imunoglobulina endovenosa (IGEV) deve ser considerada naqueles que preencham critérios completos ou parciais para a SK, nos casos com apresentações moderadas e graves como a SAM e síndrome do choque tóxico. A metilprednisolona é o corticosteroide de escolha para os casos de SIM-P, e seu uso deve ser considerado, junto

com a IGEV, podendo ser administrada em forma de pulsoterapia nos casos graves e refratários. Imunomoduladores como anakinra (Anti-IL1), não disponível no Brasil, canakinumabe (anti-IL1) ou tocilizumabe (anti-IL6) são reservados apenas para casos que se mostrarem refratários ao tratamento com IGEV e pulsoterapia com metilprednisolona. Antiagregantes plaquetários, como o ácido acetilsalicílico, são indicados nos casos de SIM-P com aneurismas coronarianos e/ou plaquetose. Nos casos de SIM-P com evidência de trombose ou que apresentem disfunção ventricular, com fração de ejeção < 35%, a enoxaparina deverá ser indicada e mantida por pelo menos duas semanas após a alta hospitalar^{28,31,32}.

Em um estudo prospectivo, multicêntrico, observacional, em 19 unidades de terapia intensiva pediátricas brasileiras, com 79 pacientes, sendo 10 com SIM-P, com idade entre 1 mês e 19 anos, a COVID-19 apresentou baixa mortalidade e a idade inferior a um ano não foi associada a um pior prognóstico. Nos pacientes com SIM-P houve uma predominância no sexo masculino, sintomas gastrointestinais, marcadores inflamatórios mais elevados e uma maior gravidade; apenas a presença de comorbidades e doenças crônicas foi um preditor independente de gravidade³³.

O Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) publicou recentemente os resultados de pacientes pediátricos confirma-

dos com COVID-19 com ou sem SIM-P. Esse estudo incluiu 371 pacientes (idade inferior a 18 anos) com suspeita de infecção por SARS-CoV-2, sendo 18% confirmados por exames laboratoriais. A SIM-P foi diagnosticada em 9% dos pacientes, sendo associada a um espectro clínico agudo com alta taxa de mortalidade. As frequências de sintomas gastrointestinais, SARS pediátrico, hipoxemia e hipotensão arterial foram significativamente maiores em pacientes com SIM-P assim como níveis de PCR, dímero D, troponina T e ferritina. As manifestações gastrointestinais e hipoxemia foram fatores associados à mortalidade³⁴.

DOENÇAS REUMÁTICAS PEDIÁTRICAS E COVID-19

As recomendações gerais quanto às atitudes preventivas, com relação à exposição ao SARS-CoV-2 nos pacientes com doenças reumáticas, são as mesmas daquelas para a população geral, ou seja, isolamento quando necessário, manutenção do distanciamento social, utilização de máscaras e hábitos de higiene das mãos, com lavagem com água e sabão sempre que possível ou, quando de sua impossibilidade, utilização de álcool gel 70%.

Não há qualquer recomendação para que as crianças e adolescentes portadores de doenças reumáticas alterem o seu tratamento medicamentoso rotineiro em função da pandemia da COVID-19. É importante que se mantenham contatos periódicos entre estes pacientes e os reumatologistas pediátricos que os

QUADRO 1 Definição de caso preliminar da síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) potencialmente associada à "coronavírus disease 2019".

DEFINIÇÃO

Casos que foram hospitalizados com:

- Presença de febre elevada (> 38°C) e persistente (≥ 3 dias) em crianças e adolescentes (até 19 anos de idade)
 - E**
 - Pelos menos dois dos seguintes sinais e/ou sintomas:
 - Conjuntivite não purulenta ou lesão cutânea bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, mãos ou pés)
 - Hipotensão arterial ou choque
 - Manifestações de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronarianas [incluindo achados do ecocardiograma ou elevação de troponina, ou N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP)]
 - Evidência de coagulopatia (por TP, TTPa ou D-dímero elevados)
 - Manifestações gastrointestinais agudas (diarreia, vômito ou dor abdominal)
 - E**
 - Marcadores de inflamação elevados (VHS, PCR ou procalcitonina, entre outros)
 - E**
 - Afastadas quaisquer outras causas de origem infecciosa e inflamatória, incluindo sepse bacteriana, síndromes de choque estafilocócico ou estreptocócico
 - E**
 - Evidência da COVID-19 (biologia molecular, teste antigênico ou sorológico positivos) ou história de contato com caso de COVID-19
- **Comentários adicionais:**
- Podem ser incluídas crianças e adolescentes que preencherem os critérios completos ou parciais para a síndrome de Kawasaki ou síndrome do choque tóxico
 - Os profissionais de saúde devem considerar a possibilidade de SIM-P em qualquer morte pediátrica característica com evidência de infecção por SARS-CoV-2

TP = tempo de protrombina; TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativada; VHS = velocidade de hemossedimentação; PCR = proteína C-reativa.

Fonte: Safadi MAP, Silva CA. Notificação obrigatória no Ministério da Saúde dos casos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) potencialmente associada à COVID-1932.

acompanham, propiciando muitas vezes métodos alternativos às consultas presenciais, através de teleconsultas ou por outros meios possíveis de comunicação, para que este acompanhamento possa se manter o mais efetivo possível. Em recente publicação com pacientes pediátricos com doenças reumáticas, foi ressaltada a importância da comunicação durante todo o processo de tratamento na pandemia. Alguns pacientes interromperam o tratamento por conta própria, por questões sociais, insegurança, medo, ansiedade ou por acreditar que os medicamentos imunossupressores representariam um risco para a COVID-19. Outros perderam o acompanhamento por restrições impostas pelos próprios hospitais, que os impediam de ter acesso aos cuidados de saúde³⁵.

Em recente publicação de um estudo de coorte multicêntrico, retrospectivo, observacional, em adultos, realizado na Espanha, pacientes hospitalizados pela COVID-19 confirmados por PCR foram pareados entre grupos controle e outros dois grupos de pacientes com doenças reumáticas (DR) pré-existent. Um dos grupos foi constituído por pacientes com artrites inflamatórias crônicas – DRAI (principalmente artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondiloartropatias) – e outro por doenças do tecido conectivo – DRTC (principalmente lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica, vasculites, polimialgia reumática). O objetivo foi avaliar como as condições inflamatórias pré-existent ou o uso prévio de terapia imunossupressora influenciariam nos desfechos finais. Os autores concluíram que: (1) o risco de COVID-19 grave foi maior no grupo com DR do que no grupo controle (31,6% vs. 28,1%, respectivamente, RR 1.13); (2) associação independente entre DRTC, idade, sexo masculino relacionados com risco aumentado para a COVID-19 grave; (3) por ser um grupo muito heterogêneo de DR, subdividiu-se a análise estatística demonstrando que os grupos de DRAI e DRTC apresentaram diferentes riscos para a COVID-19 grave, sendo maior neste último; (4) dentre o grupo de DRTC não se pode descartar a possibilidade de haver diferentes riscos específicos para cada uma das doenças; (5) idade elevada e ter DRTC foram os maiores fatores de riscos para pacientes com DR desenvolverem formas graves da COVID-19³⁶. Por não termos, até o presente momento, estudos específicos em reumatologia pediátrica que avaliassem as formas graves da COVID-19 e suas relações com as doenças reumáticas na infância, provavelmente poderemos supor, de maneira semelhante, que os achados do citado estudo possam ser compatíveis com crianças e adolescentes portadoras de doenças reumáticas.

O LES, considerado um protótipo das doenças autoimunes, talvez tenha em seus portadores uma maior predisposição para SARS-CoV-2 por ser associado a um curso de doença mais exacerbada, devido à hipometilação ACE-2 e sua superexpressão³⁷.

Em algumas situações o LESJ pode se apresentar com formas multissistêmicas fulminantes, embora a maioria tenha apresentação insidiosa. Esses pacientes geralmente têm considerável envolvimento renal e do sistema nervoso central, características pouco observadas nos casos de SIM-P³⁸. Lesões de pele como máculas violáceas, “rash” livedoide e púrpura são descritas em pacientes com COVID-19; algumas delas são semelhantes às ma-

nifestações cutâneas de vasculite por IgA e manifestações sistêmicas com marcadores inflamatórios, como na poliarterite nodosa³⁹.

Com relação aos pacientes com doenças autoinflamatórias, em um estudo recente não foram detectadas infecções secundárias ou risco de formas graves da COVID-19 naqueles que estavam em tratamento biológico e/ou terapia com colchicina⁴⁰.

Outra ligação entre o campo da reumatologia e a pandemia atual são os medicamentos disponíveis no arsenal terapêutico reumatológico. Os estudos disponíveis indicam que as doenças reumáticas e os medicamentos imunossupressores utilizados em seu tratamento não representam um risco para a COVID-19.

Foram incluídos no tratamento da COVID-19 principalmente aqueles utilizados quando da iminência de se considerar situações de hiperinflamação decorrentes da ação do SARS-CoV-2. Quando deparados com a possibilidade de liberação maciça de citocinas inflamatórias, muitos medicamentos imunomoduladores podem ser utilizados na tentativa de se evitar o catastrofismo causado por estas proteínas. Estas drogas somente poderão ser utilizadas quando as condições destes pacientes envolverem uma piora clinicoevolutiva, com avaliação caso a caso⁴¹.

1. Inibidores de IL-6: como tocilizumabe, baseado em sua ampla utilização na reumatologia pediátrica (AIJ, esclerose sistêmica, vasculites) é também usado na SIM-P; outras drogas desta categoria, tais como o sarilumabe e o siltuximab, já foram utilizadas em ensaios clínicos na COVID-19⁴¹.
2. Inibidores de IL-1: como anakinra, também utilizado na reumatologia pediátrica ante a SAM, e na síndrome de “tempestade de citocinas”, induzida por agentes infecciosos e por tumores. Na COVID-19 tem sido utilizada em protocolos clínicos de pacientes graves em UTI⁴¹.
3. Glicocorticoides: embora seja contraindicado nas fases iniciais da COVID-19, existem várias evidências de seu uso nas fases críticas da doença em adultos em UTI atenuando a imunodesregulação; contudo, sempre se deve contrabalançar esta ação, com seu efeito inibidor da resposta imune necessária para inibir a replicação viral, bem como o risco de infecções oportunistas⁴¹.
4. Imunoglobulina endovenosa: amplamente utilizada na reumatologia pediátrica, como na SK, e esporadicamente em algumas outras patologias; na SIM-P é uma escolha a ser feita, com ou sem a combinação com corticosteroides⁴¹.
5. Inibidores da JAK: não se conhece seu uso fora de ensaios clínicos em pouquíssimos casos. Sabe-se que o baricitinib possui um alerta no potencial para provocar trombozes, assim sendo, não se sabe se seu efeito possa causar piora dos fenômenos tromboembólicos na COVID-19⁴¹.
6. Outros imunossupressores: como tacrolimus, micofenolato, utilizados no LES e em transplante de órgãos sólidos, não demonstraram efetividade nos pouquíssimos ensaios clínicos utilizados⁴¹.

Outro medicamento também utilizado na reumatologia, a hidroxicloroquina foi tentado como inibidor de crescimento viral e por sua ação imunomoduladora da inflamação, mas que

se mostrou ineficaz em estudos clínicos bem conduzidos⁴². Promessa mais recente, a colchicina parece ter reduzido o tempo de necessidade de utilização de oxigênio e consequente tempo de permanência hospitalar de pacientes com formas moderadas da COVID-19⁴³.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os reumatologistas pediátricos são agora confrontados diariamente com pacientes e familiares solicitando informações sobre como proceder em relação às consultas agendadas, visitas de infusão, bem como questionados se as mudanças de medicamentos ou a sua suspensão devam ser consideradas, devido ao possível aumento do risco de suscetibilidade às infecções secundárias decorrentes das próprias doenças e dos tratamentos imunossupressores. Os estudos disponíveis até o momento indicam

que as doenças reumáticas e os medicamentos utilizados em seu tratamento não representam um risco para a COVID-19.

Os reumatologistas pediátricos estão familiarizados com o tratamento da COVID-19, desde as suas formas leves até as mais graves, devido às características inflamatórias que mimetizam as doenças reumáticas na possível patogênese, nas manifestações clínicas e achados laboratoriais. Além do mais, os medicamentos utilizados nos tratamentos das formas graves da COVID-19 já são amplamente conhecidos e habitualmente empregados na prática diária do reumatologista.

Até o momento, todos permanecemos com muitas incertezas diante de uma nova doença que é desafiante para todos os médicos e pesquisadores, mas que, ao mesmo tempo, instiga que novos caminhos sejam desvendados em sua patogenia, diagnóstico e tratamento, ansiando para que uma vacina eficiente esteja ao alcance de todos no mais breve tempo possível.

Referências

- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145:e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.
- CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children --- United States, February 12---April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:422-6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>.
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.2648. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaefemia FJ, Otheo E, Moraleda C, et al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr*. 2020:e201346 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1346>.
- Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, Ahn D, Sen AI, Fischer A, et al. Epidemiology, clinical features, and disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a children's hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr*. 2020:e202430 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.2430>.
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46:586-90. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>.
- Rudolph M, McArthur MA, Barnes RS, Magder LS, Chen WH, Szein MB. Differences between pediatric and adult T cell responses to in vitro staphylococcal enterotoxin B stimulation. *Front Immunol*. 2018;9:498. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00498>.
- Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*. 2020;92:548-51. <https://doi.org/10.1002/jmv.25722>.
- Cyranoski D. Why children avoid the worst coronavirus complications might lie in their arteries. *Nature*. 2020;582(7812):324-325. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01692-z>.
- Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, Reeve R, Johnson PCD, Thorburn F, et al. Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019. <https://doi.org/10.1073/pnas.1911083116>.
- Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Joosten LA, Ifrim DC, Saeed S, et al. Bacille Calmette-Guérin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109:17537-42. <https://doi.org/10.1073/pnas.1202870109>.
- Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu GH (2020) Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>.
- Ladhani SN, Amin-Chowdhury Z, Amirhalingam G, Demirjian A, Ramsay ME. Prioritising paediatric surveillance during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child*. 2020 [Ahead of print]. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319363>.
- Yonker LM, Neilan AM, Bartsch Y, Patel AB, Regan J, Arya P, et al. Pediatric SARS-CoV-2: Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses, The Journal of Pediatrics (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.037>.
- Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EclinicalMedicine*. 2020;24:100433. Published 2020 Jun 26. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100433>.
- Vieira RSR, Aguiar EL, Evangelista NMA, Sarrubbo SAB, Verlangieri HAR, Otsuka M. Clinical Characteristics in Children and Adolescents with SARS-CoV-2 Infection: Experience in a highly complex Public Hospital in the city of Sao Paulo. *medRxiv*, Jul. 2020. Disponível em <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/07/19/2020.06.22.20136994.full.pdf>. <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20136994>.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy [published online ahead of print, 2020 Apr 6]. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
- Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020;383(2):187-90. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007617>.
- Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, Felix SEB, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States. 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(24):759-65. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>.
- Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, Lanasa M, Lancelli L, Carducci FIC et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(9):653-61. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30177-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30177-2).
- FIOCRUIZ. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. COVID-19 e Saúde da Criança e do Adolescente. Ago., 2020. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-crianca/covid-19-saude-crianca-e-adolescente>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Definição de caso e notificação. 2020. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/index.php/definicao-de-caso-e-notificacao>.

24. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-08. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1).
25. Belhadj Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>.
26. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MB, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2021680 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>.
27. CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Disponível em: https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp?deliveryName=USCDC_511DM28431. Acesso em julho de 2020.
28. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents [published online ahead of print, 2020 Aug 17]. *Lancet Infect Dis*. 2020;S1473-3099(20)30651-4. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30651-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4).
29. Safadi MAP, Silva CA. The challenging and unpredictable spectrum of COVID-19 in children and adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 2020. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2020192>.
30. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, Mc Nerney KO, Chase JM, Burudpakdee C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest*. 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI140970>.
31. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (accessed July 16, 2020).
32. Safadi MAP, Silva CA. Notificação obrigatória no Ministério da Saúde dos casos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) potencialmente associada à COVID-19. Departamento Científico de Infectologia (2019-2021), de Reumatologia (2019-2021), de Cardiologia (2019-2021), de Terapia Intensiva (2019-2021), e de Emergência (2019-2021). Sociedade brasileira de Pediatria, Agosto de 2020.
33. Prata-Barbosa A, Lima-Setta F, Santos GRD, Lanziotti VS, Castro ERV, Souza DC, et al. Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study [published online ahead of print, 2020 Aug 4]. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;S0021-7557(20)30192-3. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.07.002>.
34. Pereira MFB, Litvinov N, Farhat SCL, Eisencraft AP, Gibelli MABC, Carvalho WB, et al. Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome. *Clinics*. 2020;75:e2209.
35. Koker O, Demirkan FG, Kayaalp G, Kakmak F, Tanatar A, Karadag SG, et al. Does immunosuppressive treatment entail an additional risk for children with rheumatic diseases? A survey-based study in the era of COVID-19 2020 Aug 2]. *Reumatol Int*. 2020;1-11. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04663-9>.
36. Pablos JL, Galindo M, Carmona L, Lledó A, Retuerto M, Blanco R, et al. Clinical outcomes of hospitalised patients with COVID-19 and chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases: a multicentric matched cohort study. *Ann Rheum Dis* 2020;0:1-6. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218296>.
37. Sawalha AH, Zhao M, Coit P, Lu Q. Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients. *Clin Immunol*. 2020;215:108410. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108410>.
38. Batu ED, Özen S. Implications of COVID-19 in pediatric rheumatology. *Rheumatol Int*. 2020;40(8):1193-213. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04612-6>.
39. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Desai SR, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries [published online ahead of print, 2020 Jul 2]. *J Am Acad Dermatol*. 2020;S0190-9622(20)32126-5. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.1016>.
40. Haslak F, Yildiz M, Adrovic A, Sahin S, Koker O, Aliyeva A, et al. Management of childhood-onset autoinflammatory diseases during the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int*. 2020;40(9):1423-1431. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04645-x>.
41. Dulek DE, Fuhlbrigge RC, Tribble AC, Connelly JA, Loi MM, El Chebib H, et al. Multidisciplinary Guidance Regarding the Use of Immunomodulatory Therapies for Acute COVID-19 in Pediatric Patients. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, pii:aa098. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa098>.
42. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2020; 383(6):517-25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638>.
43. Lopes MIF, Bonjorno LP, Giannini MC, Amaral NB, Benatti MN, Rezek UC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: an interim analysis of a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.06.20169573v2.full.pdf>.

A experiência do HCFMUSP no atendimento a pacientes com COVID-19

**Beatriz Perondi¹, Anna Miethke-Morais², Leila Suemi Harima³, Amanda Cardoso Montal⁴,
Edivaldo Massazo Utiyama⁵, Aluísio Augusto Cotrim Segurado⁶, Eloisa Bonfá⁷**

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.3.43-45>

Resumo Para planejar-se diante da emergência da infecção por COVID-19 na China, que viria a se tornar uma pandemia com imensa demanda dos serviços de saúde, o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) ativou precocemente o seu plano de desastres e, como resposta, posteriormente isolou seu maior instituto, com 900 leitos, para que ficasse exclusivamente dedicado ao atendimento de pacientes de COVID-19. Esse processo envolveu a transferência de pacientes e serviços (unidades de internação e de emergência) para os outros institutos, que desta forma puderam manter o atendimento às patologias terciárias não relacionadas à COVID-19 nas áreas assim chamadas de baixa exposição. Um dos aspectos mais desafiadores foi a expansão de capacidades de leitos de UTI, que foi de 94 para 300 em dois meses. Além dos aspectos estruturais que precisaram ser contornados, a disponibilidade de profissionais com competência técnica para atuar em terapia intensiva só foi possível com a atuação de anestesistas, disponíveis no pico da crise pela redução de procedimentos eletivos, e da parceria com empresas e hospitais privados, que contribuíram financeiramente e com suas equipes para possibilitar essa expansão. Para os colaboradores, muitos deles atuando fora de suas especialidades habituais, foram criados treinamentos presenciais e a distância, canais de divulgação de protocolos de tratamento, bem como canais de apoio psicológico. Como resultado da mobilização do HCFMUSP, obtivemos, até o início de agosto, mais de 4 mil internações relacionadas à COVID-19, a maior parte de pacientes graves, com passagem por UTI e altas taxas de ventilação mecânica e necessidade de hemodiálise. O isolamento do Instituto Central do Hospital das Clínicas (ICHC) permitiu também a manutenção de uma parcela significativa do atendimento NÃO-COVID, como procedimentos cirúrgicos, que se mantiveram em funcionamento nos institutos de baixa exposição.

Unitermos COVID-19. Pandemia. Gerenciamento de crises. Sars-CoV-2.

1. MD, MBA, coordenadora de Gestão Assistencial Corporativa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo-SP, Brasil.
2. MD, MBA, vice-coordenadora de Gestão Assistencial Corporativa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo-SP, Brasil.
3. MD, MBA, coordenadora de Informática Assistencial da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo-SP, Brasil.
4. MD, MBA, diretora da Unidade de Emergência Referenciada do Instituto Central do Hospital das Clínicas (ICHC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo-SP, Brasil.
5. Professor titular e vice-diretor clínico do complexo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo-SP, Brasil.

6. Professor titular, presidente do Conselho Diretor do Instituto Central do Hospital das Clínicas (ICHC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo-SP, Brasil.
7. Professora titular e diretora clínica do Complexo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo-SP, Brasil.

Correspondência: Prof.ª Dra. Eloisa Bonfá,
e-mail: eloisa.bonfa@hc.fm.usp.br.

Como citar este artigo: Perondi B, Miethke-Morais A, Harima LS, Montal AC, Utiyama EM, Segurado AAC, Bonfá E. A experiência do HCFMUSP no atendimento a pacientes com COVID-19. Rev Paul Reumatol. 2020 jul-set;19(3):43-5. DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.3.43-45>.

Os autores não contaram com apoio financeiro.

Os autores declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

A história do complexo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) com a síndrome respiratória aguda da COVID-19 se inicia em 29 de janeiro de 2020, quando foi ativado o plano de desastre utilizando um protocolo internacional denominado HICS (*Hospital Command Incident System*). Este protocolo é utilizado desde 2013 em nossa instituição em situações de desastre ou nas quais se prevê que a demanda vai superar muito a nossa capacidade de oferta de serviço de Saúde. Este protocolo foi ativado pelo Comitê de Crise, constituído por três professores titulares (diretor e vice-diretor clínico e presidente do Conselho Diretor do Instituto Central do Hospital das Clínicas – ICHC) e quatro médicas gestoras e especialistas em crise da diretoria clínica.

No dia da ativação do protocolo HICS para a infecção por COVID-19 em nossa instituição, a doença estava limitada à região da China e tínhamos no mundo reportados 6.057 casos. Durante dois meses o Comitê de Crise focou no estabelecimento de fluxos, tendo como premissa que cada um dos oito institutos especializados do complexo HC teria a sua área COVID-19 isolada.

No dia 23 de março de 2020 já tínhamos reportado no mundo mais de 300 mil casos e a pandemia estava estabelecida, bem como o seu alto grau de contágio. Nesse dia optamos por isolar o ICHC, nosso maior instituto, com 900 leitos do total de 2.400 leitos do complexo HC, exclusivamente para o atendimento de pacientes com COVID-19. O Hospital Universitário (HU) da USP também foi convidado para fazer parte deste projeto e se manter com atendimento de pacientes NÃO-COVID, totalizando sete institutos e o HU, que permaneceriam de baixa exposição.

No período aproximado de uma semana fizemos os novos fluxos e o isolamento do ICHC com transferência de nossa Unidade de Emergência Referenciada e dos pacientes para outros institutos. Estabelecemos como premissas que todos os colaboradores estavam recrutados por decreto (os que apresentavam risco COVID-19 grave foram alocados para os institutos de baixa exposição) e que todas as clínicas teriam de estar representadas no ICHC e nos institutos de baixa exposição em que fossem atuar.

O impacto desta mobilização foi muito grande, exigindo o deslocamento do atendimento de emergências para outros três institutos e o HU, sendo que o maior impacto foi no Instituto do Coração (INCOR), que se tornou a nossa porta de referência, passando de uma Emergência especializada em Cardiologia e Pneumologia para uma Emergência geral acomodando a maioria das especialidades médicas de Emergência. Foi necessário manter também dentro do ICHC todas as especialidades médicas de Emergência para atendimento de pacientes com COVID-19.

Com relação ao atendimento NÃO-COVID, das mais de 30 diferentes clínicas que atuavam no ICHC, estas foram transferidas para as enfermarias de seis institutos, tendo o Instituto de Ortopedia recebido a maioria delas, inclusive a Reumatologia.

O atendimento ambulatorial foi postergado via telefone sempre que possível e mantidos apenas os casos mais graves. O Centro de Biológico, coordenado pela Reumatologia, foi mantido em funcionamento para os pacientes que em terapia requeriam tratamento endovenoso.

Rapidamente percebemos que a maior necessidade da rede de referenciamento de pacientes muito graves para o complexo HC desta doença eram leitos de UTIs. Desta forma tivemos que ampliar os nossos 94 leitos ativos para 200 e depois 300. Este processo foi extremamente desafiador, considerando que nessa época existia uma escassez de profissionais capacitados para UTI no mercado e falta de ventiladores. Além disso, nossos valores pagos de plantões não eram competitivos no mercado e o ICHC não tinha a infraestrutura necessária para mais leitos de terapia intensiva, sendo necessária a ampliação da rede de gases de energia. A logística de compra e distribuição de equipamentos de proteção individual mereceu destaque no processo de organização e foi liderada pela superintendência.

Para superar as dificuldades em ter equipes capacitadas para atuar em UTI, optamos por recrutar anestesistas – categoria que estava subutilizada na pandemia devido ao cancelamento de cirurgias eletivas e que tinha competência para o uso de equipamentos de anestesia para ventilação invasiva. Estes profissionais foram convidados para trabalhar com equipes mistas com um especialista em terapia intensiva. A infraestrutura do Centro Cirúrgico ofereceu as melhores condições para a abertura de leitos de UTI, por sua infraestrutura com similaridade com UTIs, e com isso transformamos 34 salas cirúrgicas em 76 leitos de UTI.

Nas enfermarias que também tinham um perfil de pacientes muito graves foi necessário implantar monitoramento para acompanhamento dos pacientes. Além disso, precisamos fazer enfermarias especializadas para atender à necessidade da rede, tais como Obstetrícia, Psiquiatria, Pediatria, Oncologia, Hematologia e Paliativos.

A questão de competência técnica foi superada pela parceria com diversos hospitais privados (Sírio-Libanês, HCor, Beneficência Portuguesa, Rede D'Or e Albert Einstein), além da vinda de equipes do Grupo de Resgate e Atenção às Urgências e Emergências (GRAU) e da Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD). Tivemos ainda o apoio inestimável da iniciativa privada com muitas doações e particularmente a do BTG Pactual, que fez um consórcio de doações, que viabilizou a contratação rápida de anestesistas.

Organizamos as enfermarias em equipes de médicos com residentes, plantonistas e assistentes de especialidades não relacionadas com a COVID-19. Para cada equipe existiu um assistente de referência especializado responsável por quatro enfermarias. Para as UTIs utilizamos o mesmo conceito, porém o assistente era sempre um profissional com familiaridade com UTIs e que também tinham suporte de uma assistente especializado. Estas duas infraestruturas requereram adaptações, como utilização da área administrativa para serem utilizadas com vestiário, conforto médico e copas.

O funcionamento destas unidades teve o apoio de times de suporte que foram implantados para a agilidade do processo e complementação das competências das equipes que estavam atuando. Os times disponíveis para as equipes foram o de resposta rápida com anestesistas para intubação, transporte de paciente crítico, prona e úlcera de pressão, passagem de cateter, traqueostomia, diálise e paliativos.

Outras iniciativas implantadas foram treinamento presencial em área de anfiteatro, que ficou destinada para esta finalidade, e vários tutoriais *online* feitos pelos nossos especialistas e disponibilizados para todos os colaboradores. Tivemos também treinamentos com simulação para a equipe multiprofissional, feitos com o apoio de nossa Escola de Educação Permanente (EEP) e do Hospital Sírio-Libanês. O Instituto de Psiquiatria fez diversas iniciativas de apoio aos colaboradores, incluindo um *hotline* de 24 horas que permitia o acesso por aplicativo de telefone celular. Oferecemos também acolhimento para os colaboradores que apresentavam sintomas, com uma central específica para esta finalidade que funcionou com a colaboração fundamental dos residentes e estagiários da Otorrinolaringologia, que atenderam mais de 7 mil colaboradores. Para os pacientes foi instituída a televisita, projeto liderado pelo grupo de humanização e paliativos, além de doação de empresas privadas.

Para superar as dificuldades de comunicação foi criado um canal de informes COVID na Web Institucional, complementado por visitas presenciais de um dos membros do Comitê de Crise nas diferentes alas. Foi ainda fundamental o papel do diretor da escola que liderou a comunicação externa com os professores titulares. Enfrentamos um número expressivo de liminares para afastamento de colaboradores.

Os resultados desta mobilização são, até o início de agosto, mais de 4 mil pacientes internados, sendo 60% em UTIs. O HC foi o hospital que mais recebeu pacientes da Rede Cross, sendo que metade foram para terapia intensiva. E refletindo o referenciamento terciário de pacientes graves, a frequência de intubação em nossas UTIs foi de 80%, diálise 30% e prona 30%.

O nosso projeto impactou também de forma positiva o atendimento NÃO-COVID mantido em sete institutos e o HU, os quais funcionaram como áreas de baixa exposição durante a pandemia. Foi possível acolher esta demanda de pacientes e os números mostram que a porcentagem de procedimentos cirúrgicos nos diferentes institutos foi expressiva e variou de 45-70% comparada ao ano anterior. O perfil de procedimentos foi dirigido às urgências/emergências. Na área de Obstetrícia tivemos inclusive um aumento de atendimentos comparados ao ano anterior, provavelmente refletindo uma dificuldade da rede em acolher este grupo de pacientes NÃO-COVID da rede.

Este projeto só foi possível com a colaboração, dedicação e profissionalismo dos mais de 7 mil colaboradores da linha de frente e os 13 mil das áreas de baixa exposição, além dos profissionais do HU. Temos um enorme orgulho de dizer que eles não recuaram e juntos enfrentaram a maior crise de luta pela vida que o complexo HC enfrentou nos seus 76 anos de vida. Valeu a pena!

Apresentação de artigo

- Os textos serão elaborados conforme as regras do novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa.
- O trabalho deverá conter:
 - título;
 - nome completo dos autores;
 - formação acadêmica, maior titulação e função dos autores;
 - citação da instituição onde se originou o trabalho;
 - nome, endereço para correspondência e e-mail para contato do autor principal;
 - cinco unitermos;
 - resumo até o limite de 250 palavras;
 - referências.
- Ilustrações devem ser referidas em algarismos arábicos e enviadas em formato TIF ou JPG, com, no mínimo, 270 DPI de resolução. Somente serão reproduzidas ilustrações que permitirem visualização adequada. Devem ser encaminhadas preferencialmente em arquivo anexo, com legenda.
- Tabelas e quadros devem ser referidos em algarismos arábicos, com o respectivo título.

Orientações para publicação de artigo

- O trabalho não deverá exceder 5 mil palavras, excluindo-se a página de título, resumo, referências, tabelas e legendas.
- Unidades de medida deverão ser abreviadas quando empregadas com valores numéricos (ex., 1 mg). Utilize o Sistema Internacional de Unidades para definir as unidades de medida.
- Lembre-se de deixar um espaço entre o número e a unidade (p. ex., 10 mg/dL), exceto quando for porcentagem (ex., 70%).
- A abreviação deverá ser utilizada na primeira ocorrência da expressão abreviada. A partir daí, use somente a abreviação. Evite abreviações em título e resumo.
- As referências (no máximo 50) devem ser citadas no texto em algarismos arábicos, sobrescritos e antes da pontuação, sem parênteses ou colchetes, e seguir a ordem de aparecimento no texto. Utilize estilo e formato conforme a Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos no *Index Medicus* (de acordo com o estilo Vancouver – Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos).
 - Artigo: sobrenome por extenso e inicial dos prenomes de todos os autores (havendo sete ou mais, devem ser citados os seis primeiros, seguidos da expressão et al.). Ex.: Rivero MG, Salvatore AJ, Gomez-Puerta JA, Masca-ro JM Jr, Canete JD, Munoz-Gomez J, et al. Accelerated nodulos is during methotrexate therapy in a patient

with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy. *Rheumatology* (Oxford). 2004;43:1587-8.

- Livro: Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
- O nome de medicamentos e produtos farmacêuticos (nome de fantasia, oficial, patenteado, químico e siglas de pesquisa) deve obedecer à regulamentação correspondente da Organização Mundial da Saúde, citando-se apenas a nomenclatura farmacológica, sem menção do nome comercial.
- De acordo com a Resolução n. 1.595 do Conselho Federal de Medicina, os autores devem declarar os agentes financeiros que patrocinam suas pesquisas, como agências financiadoras, laboratórios farmacêuticos, etc., bem como situações que possam representar conflito de interesses.

Condições para publicação de artigo

- Os trabalhos devem ser encaminhados por e-mail para: reumatologiasp@reumatologiasp.com.br.

Autorização para publicação de artigo

- O trabalho deverá ser encaminhado acompanhado de documento no qual o(s) autor(es) declare(m) a originalidade do manuscrito e autorize(m) sua publicação. Pode ser assinado apenas pelo autor principal. A seguir, é apresentado um modelo.

Caros Editores,

O(s) autor(es), abaixo assinado(s), declara(m) que o artigo intitulado (...) é original, não foi publicado e não se encontra submetido a nenhum outro processo de publicação.

O artigo foi lido e aprovado por todos os autores mencionados e não há nenhum outro autor senão os listados. A ordem de citação de autores listada no artigo foi aprovada por todos.

O autor citado no campo "Correspondência" será o único contato no processo editorial e o único responsável pela comunicação com os demais autores acerca do progresso de submissão e revisão do manuscrito e de sua aprovação final.

Além de sua publicação na *Revista Paulista de Reumatologia*, o(s) autor(es) autoriza(m) a publicação do presente artigo no site da Sociedade Paulista de Reumatologia, dispensando-a de qualquer tipo de remuneração ou contraprestação econômica pela divulgação do referido trabalho.

Data e assinatura.

e **SBR** 2020
#eu vou!

Nosso evento será on-line!

37° SBR 2020

**Congresso
Brasileiro de
Reumatologia**

19 a 22 de novembro

• **ON-LINE** •

Promoção

Realização

INSCRIÇÕES ABERTAS!

Veja a programação completa no nosso site!

sbr2020.com.br

Esperamos você!

**SOCIEDADE
PAULISTA DE
REUMATOLOGIA**